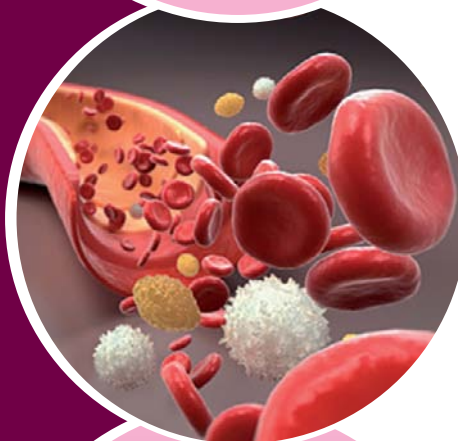


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

02
2022

www.hypertension.cz

Název časopisu:	Hypertenze & kardiovaskulární prevence
Odborná společnost:	Česká společnost pro hypertenzi Česká společnost pro aterosklerózu
Asociace:	Česká asociace preventivní kardiologie ČKS Česká asociace srdečního selhání ČKS
Šéfredaktoři:	prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora:	prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
Redakční rada:	prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. prof. MUDr. David Karásek, Ph.D. prof. MUDr. Pavel Kraml, CSc. prof. MUDr. Jan Piňha, CSc. prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.
Poradní sbor redakční rady:	doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D. prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. prof. MUDr. Václav Monhart, CSc. prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D. prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc. prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc. prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.
Vydavatel:	TARGET-MD s.r.o. Sokolovská 899/234 190 00 Praha 9
Grafická úprava:	TARGET-MD s.r.o.
Ročník:	12.
Číslo:	2
Rok:	2022
ISSN:	1805-4129
Copyright:	TARGET-MD s.r.o.

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

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

Partneři České společnosti pro hypertenzi

Generální partneři



Hlavní partneři



Partneři



Editorial

- J. Widimský 74

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Nová doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2022: stručný komentář
J. Widimský 75
- Valsartan v monoterapii i kombinační léčbě
kardiovaskulárních onemocnění
J. Widimský 76
- Příznivé účinky fixní kombinace perindopril/indapamid
u hypertoniků s obezitou a diabetes mellitus: analýza 4 studií
T. Zelinka 80
- Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi
(verze 2022)
T. Zelinka, J. Ceral, O. Petrák, J. Filipovský, J. Widimský 84
- Nefarmakologická léčba hypertenze: stručný přehled
O. Petrák 93
- Praktický komentář k doporučením diety pro prevenci
KV onemocnění
V. Boháčová, T. Starnovská 96
- Časný rozvoj hypertenze zvyšuje riziko poškození cílových orgánů
ve středním věku
P. Vysočanová 100

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie PARADISE MI
Angiotensin Receptor – Neprilysin Inhibition
in Acute Myocardial Infarction
J. Vítovec, J. Špinar, L. Špinarová 105
- PACMAN-AMI – randomizovaná klinická studie
H. Rosolová 107
- Studie EMPULSE
J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec 110
- Tirzepatid – od diabetu k účinné léčbě obezity
a významnému snížení kardiovaskulárních rizik
P. Sucharda 113
- Studie HUYGENS: Vliv evolocumabu na rozsah a fenotyp
koronárních plátů u pacientů po akutním infarktu myokardu
D. Karásek 115
- Studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives
of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure)
J. Špinar, L. Špinarová, J. Vítovec 119

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Světový den hypertenze – 17. květen 122
- Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH)
za nejlepší publikovanou originální práci 2021/2022
J. Widimský 123
- Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.
J. Vítovec, J. Špinar 124
- Životní jubileum prof. MUDr. Zdeňka Zadáka, CSc.
V. Blaha 125

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

máte před sebou druhé letošní číslo časopisu *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. Co zajímavého či nového v něm najdete?

Na výroční konferenci v Mikulově 6.–8. října 2022 bude poprvé prezentován ve slavnostním bloku návrh nových doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi (ČSH). Tento návrh bude ve stejnou dobu vyvěšen i na webových stránkách ČSH www.hypertension.cz po dobu 1 měsíce k případným komentářům ze strany členů ČSH. Jsme rádi, že návrh nových doporučení budeme moci prezentovat i na Výroční konferenci SVL ČLS JEP v listopadu v Karlových Varech. Vždyť o většinu nemocných s hypertenzí pečují praktičtí lékaři a spolupráce s nimi je stěžejní pro zlepšení kontroly hypertenze v naší populaci.

K návrhu nových guidelines uvádíme malý editorial, kde stručně sumarizujeme změny a nové aspekty těchto guidelines ve srovnání s těmi minulými, publikovanými před 5 lety. Budeme samozřejmě rádi za Vaše připomínky, které prosím zasílejte elektronicky na e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz, nejpozději do 6. listopadu 2022.

Představujeme i nové stanovisko ČSH týkající se praktického postupu při podezření na sekundární hypertenzi.

Nefarmakologická „přístrojová“ léčba hypertenze představuje dynamicky se rozvíjející oblast výzkumu. Přes řadu pokroků v této oblasti nemáme zatím přesvědčivé doklady o výhodách nefarmakologického přístupu (renální denervace, aktivace baroreceptorů) ve srovnání s konvenční kombinací farmakologickou léčbou.

Obezita a diabetes mellitus představují velmi časté komorbidity u pacientů s hypertenzí. Uvádíme proto metaanalýzu 4 studií, ze které vyplývají příznivé účinky fixní kombinace perindopril/indapamid u hypertoniků s obezitou a diabetes mellitus.

Představujeme rovněž i antihypertenzní účinky valsartanu, použitého ve fixních kombinacích v různých klinických studiích.

Přinášíme rovněž výsledky následujících zajímavých klinických studií: PARADISE-MI – ARNI, u infarktu myokardu, PACMAN AMI – alirocumab u koronární aterosklerózy, EMPULSE – empagliflozin u akutního srdečního selhání, SURMOUNT-1: Tirzepatid v léčbě obezity, HUYGENS – evolocumab u ICHS a DELIVER – dapagliflozin u chronického srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí.

V sekci aktualit z ČSH a ČSAT sumarizujeme výsledky ceny ČSH o nejlepší publikace za uplynulé období. Slavnostní vyhlášení této ceny, tradičně podporované společností Servier, proběhne v průběhu konference v Mikulově ve čtvrtek odpoledne. Připomínáme rovněž Světový den hypertenze, který proběhl tradičně 17. května. Uvádíme rovněž laudatio k významnému životnímu jubileu dvou významných osobností vnitřního lékařství – profesora Součka a profesora Zadáka. Oběma jim jménem výboru ČSH srdečně blahopřeji!

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

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

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

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

Nová doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi 2022: stručný komentář

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Na výroční konferenci v Mikulově 6.–8. října 2022 bude poprvé prezentován ve slavnostním bloku návrh nových doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze České společnosti pro hypertenzi (ČSH) a ve stejnou dobu bude text vyvěšen i na webových stránkách ČSH www.hypertension.cz po dobu 1 měsíce k případným komentářům ze strany členů ČSH. Budeme rádi za Vaše připomínky, které prosím zasílejte elektronicky na e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz.

Finální podoba nových doporučení vyjde pak v samostatném čísle (suplementu) časopisu *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* koncem roku 2022 a následně též v časopise *Vnitřní lékařství*.

Proč připravujeme nová doporučení?

Otázku nových doporučení jsme na výboru ČSH opakovaně diskutovali. Zvažovali jsme, zda nepočkat na nová Evropská doporučení dg. a léčby hypertenze, jejichž první prezentace se plánuje na kongresu ESH v Miláně v červnu 2023. Zatím to však není zcela jisté. Převládá názor, že budou připravena, podobně jako v minulosti, nová česká doporučení ve stručnější a praktičtější verzi oproti evropským. Nová česká doporučení nemají být vyčerpávajícím zdrojem informací, ale tradičně více praktická, přehlednější a orientovaná na všechny lékaře pracující v klinické praxi. V minulosti vycházela naše nová doporučení v pětiletých intervalech. Tuto časovou periodu se snažíme zachovat i nyní. A to co je samozřejmě nejpodstatnější: za pět let od vydání minulých doporučení ČSH a následně i Evropskou společností pro hypertenzi (ESH) (1, 2) došlo k posunu názorů na některé aspekty týkající se diagnostiky a léčby arteriální hypertenze, byla prezentována řada odborných stanovisek. Domníváme se navíc, že je třeba se vyjádřit i k některým častým klinickým situacím (např. hypertenze a CHOPN, hypertenze se zvýšenou srdeční frekvencí), které současná doporučení dosud nepokrývala.

Na základě diskusí s řadou předních představitelů ESH se nedomníváme, že by se naše nová národní doporučení lišila v hlavních rysech jako je klasifikace hypertenze nebo cílové hodnoty krevního tlaku od těch pomalu připravovaných evropských. Ostatně podobně tomu bylo i před 5 lety.

Jak jsme nová doporučení připravovali?

Potenciální změny v nových guidelines diskutujeme již od května 2022. Na konkrétních změnách či nových kapitolách jsme se domluviili na schůzi výboru ČSH v červnu, kde jsme dohodli i jednotlivé autorské kolektivy ke každému tématu/kapitole. Do autorského kolektivu byl kromě

členů výboru navíc přizván i náš přední nefrolog profesor Vladimír Tesař. Během léta se pak postupně připravovaly jednotlivými „týmy“ příslušné texty. Finální návrh pak cirkuloval mezi všemi autory k závěrečnému schválení.

Jaké změny přináší nová doporučení?

Zásadní změny oproti předchozím národním či evropským guidelines v klasifikaci či základních přístupech k léčbě se nedají očekávat. Přesto text reflektuje celou řadu aktualit či stanovisek týkajících se diagnostických či léčebných přístupů, updatuje literární odkazy. Doporučení zahrnují například nová data z projektu MONIKA, týkající se epidemiologie hypertenze v České republice. V oblasti měření krevního tlaku jsou to nová doporučení ESH týkající se měření krevního tlaku v ordinaci a mimo ni. Do textu jsme zapracovali i stanovisko ESH k rychle se vyvíjející oblasti, jakou je bezpochyby bezmanžetové měření TK. Jakkoli je tento přístup velmi slibný díky možnosti kontinuálního monitorování, současná data, převážně u zdravých dobrovolníků, nás zatím neopravňují používat bezmanžetové měření TK k diagnostice či kontrole léčby hypertenze. Uvádíme nově i změnu odkazu na stránky podporované Evropskou společností pro hypertenzi (www.stridebp.org). Na těchto stránkách je uveden seznam tlakoměrů, u kterých byla provedena validizace podle standartních protokolů.

Snažili jsme se rovněž zjednodušit přístup ke stanovení kardiovaskulárního rizika, neboť se domníváme, že prakticky všechny hypertonyky je nutno považovat za osoby se zvýšeným KV rizikem.

Snažili jsme se rovněž zjednodušit postup při zahajování farmakologické léčby hypertenze, poskytnout praktický návod jak postupovat krok za krokem při navyšování kombinační léčby. Uvádíme také stanovisko k diskutované otázce preference večerního podávání léků. Klinická data v současné době nesvědčí pro rutinní podávání léků navečer, naopak tento přístup může vést ke zhoršené adherenci. Poukazujeme rovněž na častý pokles krevního tlaku v letních měsících kde je vhodné zvážit přechodnou modifikaci antihypertenzní léčby.

Text jsme rozšířili o nové „kapitolky“, které jsou věnovány praktickým přístupům k častým klinickým situacím jako je hypertenze a obezita, hypertenze a CHOPN, hypertenze a zvýšená srdeční frekvence či hypertenze u stabilizovaných hospitalizovaných nemocných s hypertenzí.

Pevně věříme, že nová doporučení poskytnou užitečný a praktický návod k řešení celé řady častých klinických situací spojených s arteriální hypertenzí.

LITERATURA

1. J. Widimský jr., J. Filipovský, J. Ceral, R. Cífková, A. Linhart, V. Monhart, H. Rosolová, J. Seidlerová Mlíková, M. Souček, J. Špinar, V. Tesař, J. Vítovec, T. Zelinka. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi Vnitřní lékařství 2018;7-8, 771-796.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: J Hypertens 2018; 36: 1953–2041.

Valsartan v monoterapii i kombinační léčbě kardiovaskulárních onemocnění

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Blokátory angiotenzinových receptorů (AT₁-blokátory, sartany) představují jednu z pěti základních tříd pro léčbu hypertenze. Příznivé klinické zkušenosti s valsartanem se týkají nejen arteriální hypertenze, ale i chronického srdečního selhání. Valsartan se v posledních letech s úspěchem používá v léčbě hypertenze i ve fixních dvojkombinacích (s hydrochlorothiazidem) a/nebo ve fixních trojkombinacích (s hydrochlorothiazidem a amlodipinem). Jsou stručně představeny hlavní studie s valsartanem/valsartanem v kombinační léčbě.

Klíčová slova: hypertenze, AT₁-blokátory, valsartan, fixní kombinace

Úvod

Blokátory angiotenzinových receptorů (AT₁-blokátory, sartany) představují jednu z pěti základních tříd pro léčbu hypertenze, pro které máme prokazatelnou evidenci o příznivém ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality. Léčba arteriální hypertenze (monoterapií i kombinací) je také hlavní klinickou indikací těchto látek (1, 2). Sartany jsou léky s velmi nízkým výskytem vedlejších účinků a velmi dobrou adhezí nemocných k léčbě. Ve srovnání s dalšími skupinami antihypertenziv mají sartany díky velmi dobré toleranci i nejnížší výskyt nonadherence k dlouhodobé farmakologické léčbě (3). Tento fakt je velmi důležitý, neboť nedostatečná adherence k terapii může vést k celé řadě závažných komplikací jako je zvýšené riziko koronárních či cévních mozkových příhod, urychlení aterosklerotických změn či srdeční a renální selhání atd. (4).

Valsartan patří z globálního pohledu mezi jeden z nejčastěji používaných/předepisovaných kardiovaskulárních léků. Studie s využitím 24hodinového monitorování TK potvrdily velmi dobrý antihypertenzní účinek při podávání valsartanu 1krát denně. Obvyklá denní dávka se pohybuje mezi 80–160 mg.

Studie VALUE, Val-HeFT a VALIANT

Účinnost valsartanu je dokumentována v celé řadě multicentrických klinických studií. Mezi nejvýznamnější z nich patří mortalitní, randomizovaná, dvojité slepá studie VALUE (5), v níž byla účinnost valsartanu srovnávána s amlodipinem. Vstupní kritéria do této studie, zahrnující přes 15 000 osob, tvořil věk nad 50 let, léčená nebo neléčená arteriální hypertenze a vyšší kardiovaskulární riziko. Primárním cílem studie byla kombinace kardiovaskulární mortality a morbidity. Navzdory markantnějšímu snížení krevního tlaku (TK) v amlodipinové větvi prakticky v celém průběhu studie (většina nemocných však dostávala kombinační léčbu s hydrochlorothiazidem a případně dalšími antihypertenzivy), nebyly shledány mezi oběma léčebnými rameny roz-

díly ve výskytu primárního cílového parametru. Dodatečně provedené analýzy studie VALUE prokázaly významnější efekt valsartanu oproti amlodipinu na výskyt nově vzniklé či perzistující fibrilace síní. Výskyt nových případů diabetu byl rovněž ve studii VALUE nižší ve valsartanové větvi (11,5 %) ve srovnání s amlodipinem (14,5 %, $p < 0,00001$). Studie Val-HeFT (6) zahrnovala 5 010 nemocných s chronickým srdečním selháním NYHA II, III a IV s ejekční frakcí levé komory pod 40 %, kteří mohli při vstupu do studie užívat ACE-inhibitory, diuretika, digoxin či betablokátory. Nemocní byli randomizováni na léčbu valsartanem 160 mg nebo placebem. Primárním sledovaným parametrem byla celková mortalita a kombinace mortality a morbidity (kardiopulmonární resuscitace, hospitalizace pro srdeční selhání nebo intravenózní inotropní či vazodilatační léčba). Léčba valsartanem (přidaná k základní léčbě srdečního selhání) snížila mortalitu a morbiditu a zlepšila i symptomy nemocných. Post hoc-analýza u nemocných užívajících kromě valsartanu i ACE-inhibitor a betablokátor však tento zmíněný benefit nepřinesla.

Ve studii VALIANT (7) provedené u 14 000 nemocných s akutním IM a systolickou dysfunkcí levé komory srdeční byl srovnáván účinek valsartanu s léčbou captoprilem a kombinací obou těchto látek. Valsartan byl stejně účinný jako captopril.

Valsartan v kombinační léčbě hypertenze

Valsartan samotný anebo v kombinaci s hydrochlorothiazidem má významný antihypertenzní účinek v celé řadě studií (podrobnosti přesahují rámec tohoto textu). Metaanalýza 9 randomizovaných studií potvrdila velmi dobrý antihypertenzní účinek valsartanu samotného anebo valsartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem, který byl závislý na použité dávce (8). Nejvýznamnější účinek byl pozorován u dávky 320 mg valsartanu v kombinaci s 25 mg hydrochlorothiazidu (8).

Ve studii VICTORY byl sledován antihypertenzní efekt valsartanu ve zvyšujících se dávkách (80–320) mg u 74 nemocných s mírnou až středně těžkou hypertenzí. Pokud nedošlo k normalizaci TK při monoterapii valsartanem (Valsacor), byl přidáván hydrochlorothiazid (12,5 mg) ve fixní kombinaci s valsartanem (Valsacombi 160/12,5 nebo až -320/12,5 mg) (9). Studie trvala celkem 16 týdnů (9, 10). Léčba valsartanem či valsartanem v kombinaci s hydrochlorothiazidem snížila v průběhu 4měsíčního trvání studie významně hodnoty klinického krevního tlaku (průměrný pokles TK oproti období bez léčby činil $27 \pm 10/15 \pm 8$ mm Hg) (Obr. 1).

Zajímavostí studie VICTORY bylo měření centrálních hemodynamických parametrů pomocí přístroje Sphygmocor. Léčba valsartanem či valsartanem/hydrochlorothiazidem vedla k významnému ovlivnění aortální tuhosti měřené pomocí rychlosti pulzové vlny (Pulse wave velocity, PWV) na začátku studie 10,09 m/s, po léčbě 9,14 m/s, $p = 0,005$) (Obr. 2).

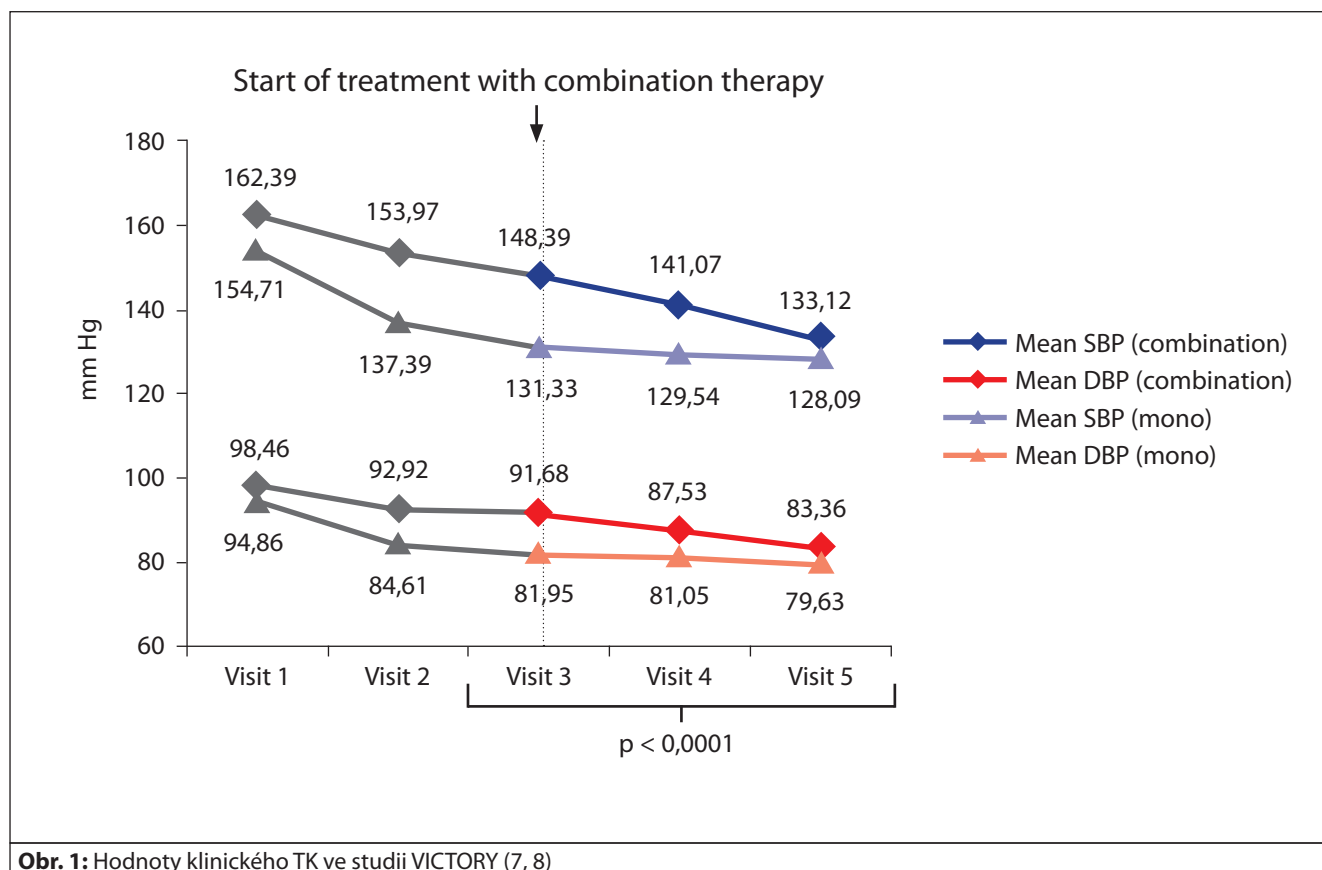
Léčba valsartanem či valsartanem/hydrochlorothiazidem vedla rovněž i k významnému poklesu centrálního systolického i diastolického TK (9, 10).

VICTORY II byla multicentrická, otevřená, prospektivní 4měsíční studie, jejíž cílem bylo posoudit antihypertenzní účinnost fixní kombinace amlodipin/valsartan (Wamlox) a fixní trojkombinace amlodipin/valsartan/hydrochlorothiazid (Valtricom) u 100 nemocných s nově diagnostikovanou nebo nedostatečně kontrolovanou hypertenzí II.–III. st. (11). Na počátku studie všichni pacienti dostávali fixní dvojkombinaci a v případě jejího nedostatečného účinku se přecházelo na fixní trojkombinaci. Po 4 měsících léčby

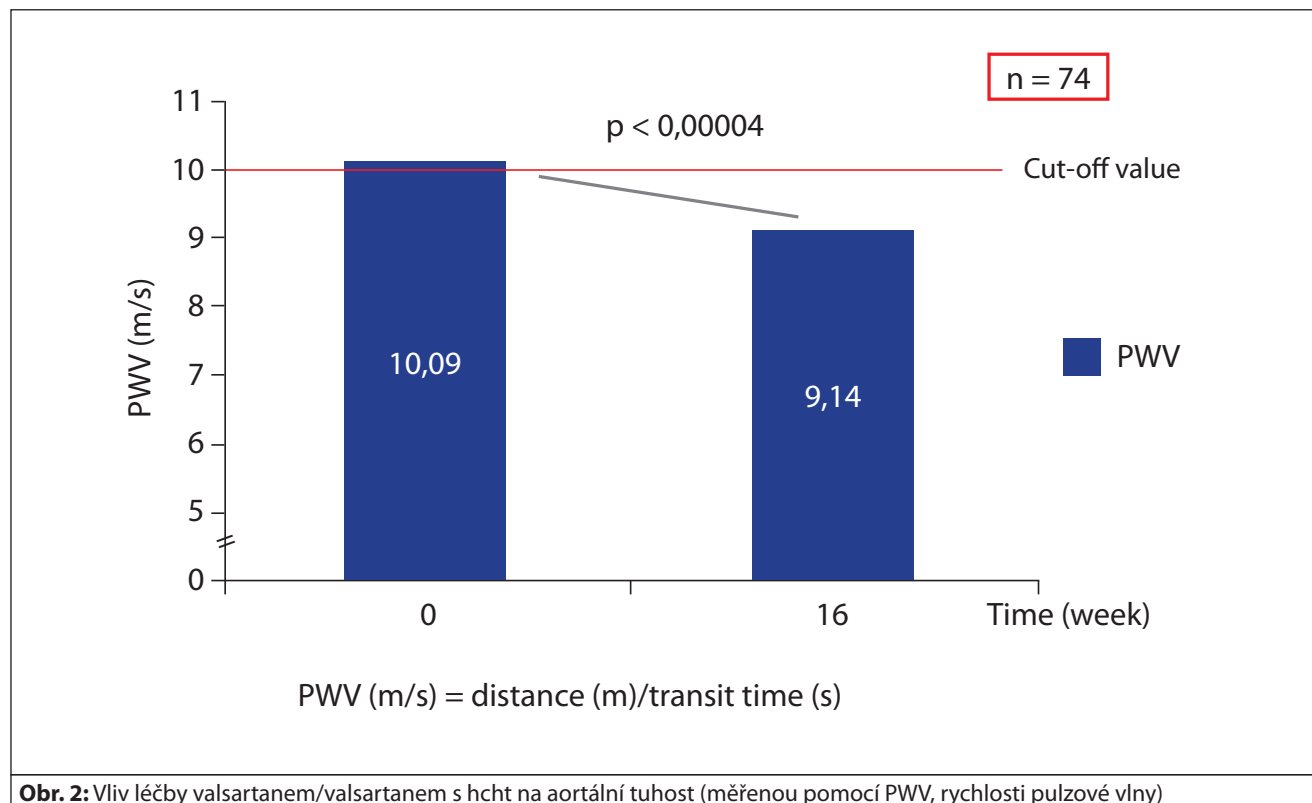
90 % osob dosahovalo cílových hodnot klinického TK. Při 24hodinovém monitorování TK na konci studie byly cílové hodnoty průměrného denního STK/DTK dosaženy u 26,5 % osob. Zajímavostí studie VICTORY II bylo i současné provedení domácího měření TK, kde cílových hodnot TK bylo dosaženo jen u 40 % pacientů (11). Zdá se to málo, je však nutné si uvědomit, že se jednalo o pacienty s hypertenzí II. nebo III. st. či nedostatečně kontrolovanou hypertenzí. Zlepšení aortální tuhosti a pokles centrálního TK byl pozorován u signifikantního počtu osob (67, resp. 73 %). Léčba zahrnující valsartan vedla k významnému poklesu albuminurie u 59 % osob. Léčba byla obecně dobře tolerována a nevedla u mužů k nežádoucímu ovlivnění erektilní funkce (11).

Závěr

Není tedy pochyb o tom, že valsartan je osvědčeným antihypertenzním lékem s velmi dobrou tolerancí, majícím i celou řadu důkazů/evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidit nejen u arteriální hypertenze, ale i u srdečního selhání a ICHS. Valsartan ve fixní kombinaci s hydrochlorothiazidem a/nebo amlodipinem má velmi dobrý antihypertenzní účinek s dobrou tolerancí.



Obr. 1: Hodnoty klinického TK ve studii VICTORY (7, 8)



LITERATURA

1. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: J Hypertens 2018; 36: 1953–2041.
2. J. Widimský jr., J. Filipovský, J. Ceral, R. Cífková, A. Linhart, V. Monhart, H. Rosolová, J. Seidlerová Mlíková, M. Souček, J. Špinar, V. Tesař, J. Vítovec, T. Zelinka. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi Vnitřní lékařství 2018;7-8, 771-796.
3. Corrao G, Zambon A, Parodi A et al.: Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. J Hypert 2008; 26: 819-824.
4. Michel Burnier, Brent M. Egan Adherence in Hypertension A Review of Prevalence, Risk Factors, Impact, and Management Circ Res. 2019;124:1124-1140.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363:2022-2031. RT.
6. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO et al: Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J of American College of Cardiology, 2002, Vol 40, No 8, 1414-1421.
7. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). McMurray J, Solomon S, Pieper K, Reed S, Rouleau J, Velazquez E, White H, Howlett J, Swedberg K, Maggioni A, Køber L, Van de Werf F, Califf R, Pfeffer M. J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 3;48(7):1471-78.
8. Weir MR, Crikelair N, Levy D, Rocha R et al.: Evaluation of the dose response with valsartan and valsartan/hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007 Feb;9(2):103-12.
9. Accetto R, Widimsky J Jr., Vincelj J., Sirenko Y, Chazova I, Y. The efficacy and safety of valsartan and a combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: a subgroup analysis of the effect of valsartan and its combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure. Kardiol Pol 2018; 76, 2: 328–337.
10. Berkopec J, Zaletel A, Knavs Vrhunec P, Barbič-Žagar B. The efficacy and safety of valsartan and the combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension – the VICTORY trial. Cardiol Croat. 2017;12(1-2):28-31.
11. Chazova IE, Martynyuk TV, Rodnenkov OV et al. First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020;17(2): 36–47. DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200123.

Příznivé účinky fixní kombinace perindopril/indapamid u hypertoniků s obezitou a diabetes mellitus: analýza 4 studií

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

Prevalence nadváhy a obezity se díky postupnému snižování pohybové aktivity na jedné straně a dostupnosti potravin se zvýšeným energetickým obsahem zvyšuje na celém světě. Data Eurostatu z roku 2019 (European Health Interview Survey) ukazují průměrnou prevalenci nadváhy a obezity (osob s body mass indexem $\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$) 53 %. Česká republika se v čase postupně vyšplhala na ne zcela lichotivé 3. místo za Maltu a Chorvatsko – u nás se jednalo o celkem 60 % osob starších 18 let. V ČR je pak výrazný rozdíl (jeden z největších v Evropě) mezi prevalencí nadváhy a obezity mezi muži a ženami – u mužů to bylo 69,8 %, u žen pak jen 50,6 %. Data ze studií MONICA (1985–2016/17) právě potvrzují v naší republice postupný nárůst BMI v čase u mužů ve srovnání s ženami (1). Bohužel s omezením mobility v rámci opatření proti šíření onemocnění COVID-19 (jedná se především o roky 2020–2021) je zcela jisté, že se tato ne zcela příznivá čísla ještě navýší. Zajímavostí je také, že prevalence nadváhy a obezity v České republice klesá se vzděláním – nejvyšší je u osob se základním vzděláním a nejnižší naopak u osob s vysokoškolským vzděláním. Kombinace nadváhy a obezity na jedné straně a nezdravého životního stylu na straně druhé (nízká pohybová aktivita, nezdravé stravovací návyky, kouření nebo příjem alkoholu) je nejpravděpodobnějším vysvětlením vysoké prevalence nejen kardiovaskulárních onemocnění, ale také nádorových onemocnění v České republice ve srovnání se státy tzv. západní Evropy (naopak mezi státy bývalého tzv. východního bloku patříme ještě mezi premianty) (2). Byť česká data zatím neukazují na zhoršení kontroly léčby arteriální hypertenze (1), tak poslední data ze Spojených států amerických již zhoršení kontroly arteriální hypertenze ukazují (3). Právě postupný nárůst nadváhy a obezity může být jedním z možných vysvětlení její zhoršené kontroly v posledních letech (4). Mezi další vysvětlení můžeme zařadit nevhodnou léčbu hypertenze včetně nižšího využívání kombinací terapie (5) nebo fixní kombinací terapie (6). Nadváha s obezitou a hypertenzí tvoří základní součásti metabolického syndromu, k němuž dále patří i poruchy metabolismu glukózy a dyslipidémie. Hypertenze je zodpovědná za cca 2–3násobně zvýšenou kardiovaskulární mortalitu u pacientů s nadváhou či obezitou, a to i u těch, u nichž je přítomna dyslipidémie nebo dokonce diabetes mellitus. Samotná nadváha či obezita se zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění spojeny nejsou (7).

Na vzniku hypertenze u obezity se může podílet mnoho faktorů. Samozřejmě se můžeme setkat i u obézních pacientů se sekundární etiologií arteriální hypertenze – na

prvním místě připadá v úvahu primární hyperaldosteronismus. U obézních se můžeme často setkat i se syndromem obstrukční spánkové apnoe. Na rozdíl od primárního hyperaldosteronismu však jeho příčinná léčba pozitivním přetlakem v dýchacích cest nevede k tak výrazným poklesům hodnot krevního tlaku (TK) (8). Často se můžeme setkat i s kombinací primárního hyperaldosteronismu a syndromu obstrukční spánkové apnoe, což podtrhuje nutnost myslet na obě příčiny sekundární hypertenze (9). Zajímavostí je i to, že i terapie blokátorem mineralokortikoidního receptoru – spironolaktonem může být efektivní jak u primárního hyperaldosteronismu, tak i u syndromu obstrukční spánkové apnoe (10). U valné většiny obézních pacientů však není příčina vzniku hypertenze zcela jasná. Ke vzniku hypertenze u obézních může přispívat několik faktorů. Jedním z nich je komprese ledvin obkružujícím viscerálním tukem nebo přímo tukem v ledvinách. Zvýšení intrarenálních tlaků je spojeno s útlakem vasa recta a se snížením krevního průtoku v dřeni ledvin, se zvýšením reabsorpce Na^+ , což přispívá k expanzi volumu a hypertenzi. Dalším faktorem je aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron ve všech jeho složkách, jež je spojená se vzestupem hmotnosti. Posledním faktorem je zvýšená aktivita sympatického nervového systému. K ní vede kromě výše zmíněného syndromu obstrukční spánkové apnoe také hyperleptinémie s aktivací dráhy proopiomelanokortin – receptor pro melanokortin 4, dále například hyperinulinémie nebo mastné kyseliny. I mírné zvýšení aktivity sympatického nervového systému je spojeno se zvýšenou retencí Na^+ a zvýšením reninu. Samotná inzulinorezistence a hyperinzulinémie se na vzniku hypertenze podílí spíše nepřímo, a to zprostředkovaně díky kardiovaskulárnímu poškození (11).

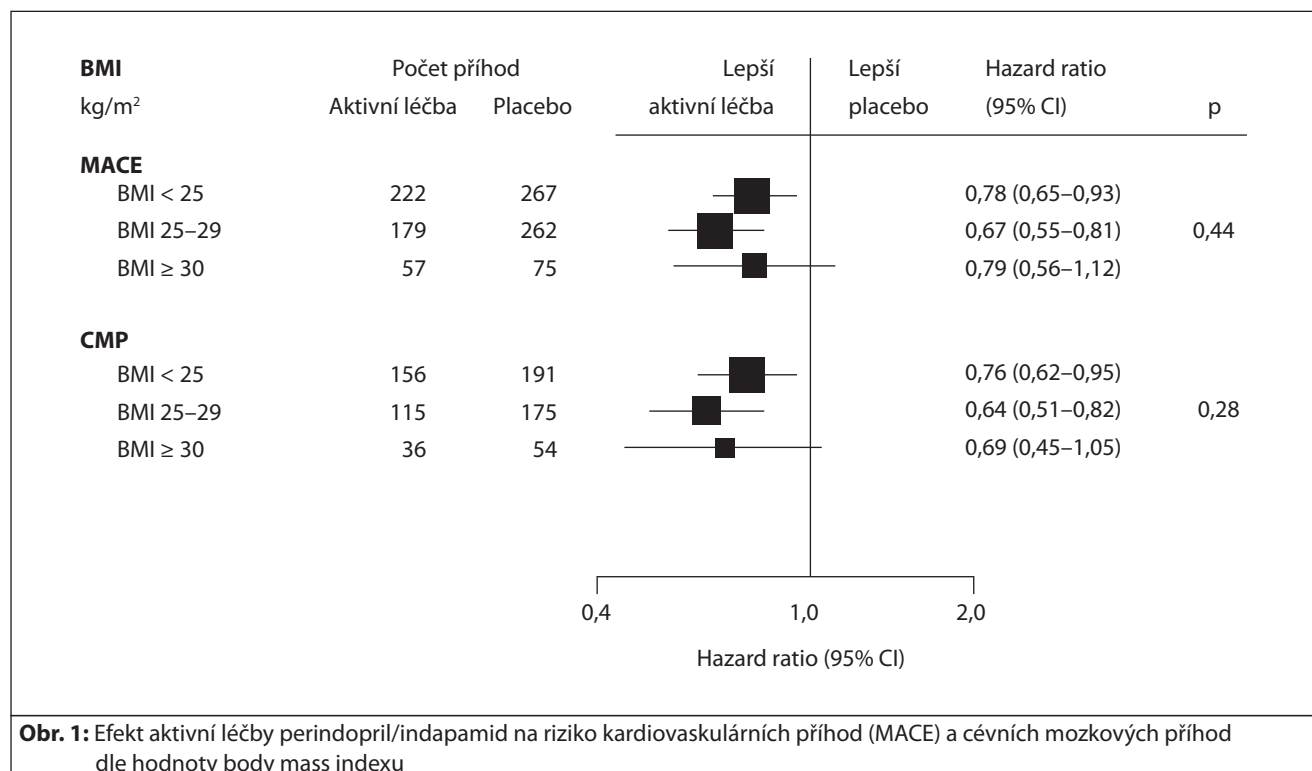
Léčba hypertenze u obézních pacientů je vlastně velmi jednoduchá – ve své podstatě by ve většině případů mohla stačit jen prostá redukce hmotnosti. Jak naznačily výsledky studie GATEWAY, která byla zaměřena na snížení počtu antihypertenzních substancí či zcela vysazení antihypertenzní terapie u pacientů s gastrickým bypassesem, průměrný pokles hmotnosti o 27 kg vedl u poloviny pacientů k ukončení antihypertenzní terapie a primárního cíle snížení o 30 % a více antihypertenzní medikace dosáhlo celkem 84 % pacientů. Naproti tomu primární cíl byl ve skupině bez gastrického bypassu dosažen jen u 13 % pacientů (12). I méně invazivní přístupy však mohou vést ke zlepšení hodnot TK či zlepšení kontroly arteriální hypertenze. Na jedné straně by mělo být vždy navýšení pohybové aktivity ideálně dle preference pacienta, tak aby se s ní cítil spokojený (13).

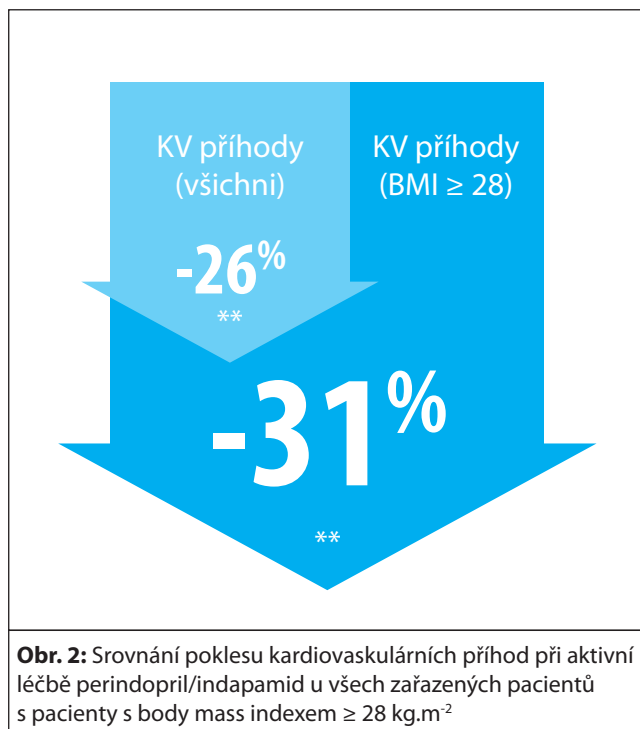
Minulý rok byla publikována studie, sledující efekt organizovaného hraní „zdravého“ fotbalu (bez fyzických kontaktů a s důrazem na radost ze hry). Za rok konání studie bylo dosaženo průměrného poklesu hodnot systolického TK o 8 mm Hg při dosažení poklesu hmotnosti o 3 kg. Velmi pozitivním jevem této studie bylo to, že účastníci pokračovali ve sportovní činnosti i po jejím skončení (14). Na druhé straně je nutné dbát i úpravu dietních zvyklostí s úpravou jak energetické nálože, tak i druhu potravin. Dobrým příkladem může být i prostá středomořská dieta (15).

Samotná režimová opatření však bývají většinou méně úspěšná, byť bychom v tomto směru měli nabízet pomocnou ruku pacientům stále, a to jak v podobě nutričních konzultací, tak i v poradenství vhodné pohybové aktivity. Z valné většiny případů musíme ale přistoupit k farmakoterapii. Pokud nemáme jednoznačné podezření na sekundární hypertenzi (mělo by se jednat jen o pacienty, u kterých při iniciálním vyšetření zjistíme hypokalemii, která může ukazovat na případný primární hyperaldosteronismus (16)), měli bychom vycházet z platných doporučení – jedná se jak od České společnosti pro hypertenzi, tak i od Evropské či Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (17–19). Všechna se shodují na základních premisách – terapie by měla být zahájena vždy inhibitorem systému renin angiotensin aldosteron (buď ACE inhibitorem nebo sartanem). Ve valné většině případů by se měla terapie zahajovat již kombinační terapií (ideálně ve formě fixní kombinace), a to buď blokátorem kalciového kanálu nebo s diuretikem (thiazidům podobného nebo thiazidového). Některá data, která jsou reflektována i v doporučeních, ukazují, že bychom měli dávat přednost thiazidům podobným diuretikům (indapamid, chlorthalidon) před vlastními thiazidovými diuretiky (hydrochlorothiazid). Důvodem je především jejich lepší antihypertenzní účinnost (20) a velmi pravděpodobně i menší spektrum nežádoucích účinků (možná fototoxicita thiazidových diuretik (21)). Při potřebě trojkombinace je pak vhodné doplnit terapii o to antihypertenzivum, které neby-

lo použito ve druhém kroku, ideálně zase do fixní kombinace. Při selhání základní trojkombinace je nyní doporučován blokátor mineralokortikoidního receptoru – spironolakton. S ohledem na patofyziologický podklad hypertenze u pacientů s nadváhou/obezitou (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron a sklon k retenci Na⁺) může být u této skupiny nemocných výhodná právě (fixní) kombinace blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron a thiazidu podobného diuretika – perindoprilu a indapamidu. Dalším faktorem, který může podporovat kombinační léčbu s diuretikem, je i fakt, že pacienti s nadváhou/obezitou mívají sklon k tvorbě otoků dolních končetin, což je velmi častý nežádoucí efekt terapie blokátorem kalciového kanálu.

Pro kombinační terapii perindoprilem a indapamidem máme již několik důkazů v podobě provedených studií. Největší studií, která byla provedena s fixní kombinací perindopril/indapamid, byla v roce 2007 publikovaná studie ADVANCE. Ta vedla u hypertoniků s diabetes mellitus 2. typu nejen k žádoucímu snížení TK o 5,6/2,2 mm Hg, ale také k 18% snížení relativního rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin ($p=0,03$) a k 14% snížení relativního rizika úmrtí z jakýchkoliv příčin ($p=0,04$). Průměrný body mass index (BMI) pacientů byl $28 \pm 5 \text{ kg.m}^{-2}$ a průměrná délka sledování byla 4,3 roku (22). Další dlouhodobou studií (doba sledování 3,9 roku), která využila kombinační léčbu perindoprilu s indapamidem, byla studie PROGRESS. Ta byla sice zaměřená primárně na pacienty s cerebrovaskulárním onemocněním, ale její subanalýza skupin pacientů dle BMI ukázala, že největšího efektu na pokles kardiovaskulárních a cévních mozkových příhod bylo dosaženo u pacientů s BMI $\geq 27,9 \text{ kg.m}^{-2}$ ve srovnání s pacienty s nižším BMI (Obr. 1). Při porovnání všech zařazených pacientů ve srovnání s pacienty s BMI $\geq 27,9 \text{ kg.m}^{-2}$ byl rozdíl v poklesu kardiovaskulárních příhod -26 % vs. -31 %. Vysvětlením však není pouhý pokles hodnot TK, který byl ve všech skupinách srovnatelný – 8–10/4 mm Hg. Jedním z důvodů většího poklesu u obézních může být jejich





vyšší KV riziko (23). Mezi kratší studie s perindoprilem/indapamidem je možné zařadit studii FORTISSIMO, do níž byli zařazeni hypertenici s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí léčení blokátorem systému renin-angiotensin-aldosteron a diuretikem. Po 12 týdnech studie a změně léčby na fixní kombinaci perindopril/indapamid dosáhlo cílových hodnot TK ($<140/90 \text{ mm Hg}$) 84 % všech pacientů a 77 % diabetiků. Výsledný pokles TK byl 44/19 mm Hg u všech pacientů a u diabetiků 41/18 mm Hg (24). Další kratší studií dokumentující příznivý efekt fixní kombinace perindopril/indapamid na snížení hodnot TK byla studie

FORSAGE. I zde bylo dosaženo po 3 měsících léčby u pacientů, u kterých se před nasazením fixní kombinace perindopril/indapamid nedařilo uspokojivě snížit TK, výrazného poklesu hodnot TK (39/19 mm Hg) a to jak u pacientů s normálním, tak i zvýšeným BMI. Na konci studie 32 % pacientů užívalo ještě betablokátor a 12 % blokátor kalciového kanálu. Cílových hodnot TK ($<140/90 \text{ mm Hg}$) dosáhlo 82 % pacientů s normálním BMI, 78 % pacientů s nadváhou a 71 % pacientů s obezitou. Tomu odpovídal také signifikantně vyšší počet antihypertenziv ve prospěch pacientů s obezitou (25). V loňském roce pak byla publikována subanalýza studií provedených s fixní kombinací perindopril/indapamid zahrnující celkem 16 763 pacientů. Z nich bylo vybráno celkem 3 450 pacientů s diabetes mellitus, 8 113 pacientů s obezitou a 4 448 pacientů s metabolickým syndromem. Dosažené poklesy hodnot TK byly po 3 měsících léčby podobné ve všech 3 skupinách – 21–23/13–19 mm Hg. Podobná byla i proporce pacientů, která na konci sledování dosáhla cílových hodnot TK – 60–68 % pacientů. Samotná léčba byla dobře tolerována s minimem vedlejších příznaků – v tomto směru ale musíme mít na paměti, že se jednalo o krátké sledování a mnohé vedlejší příznaky se často objeví až po delší době sledování (26).

Fixní kombinace perindopril/indapamid představuje dobrou volbu pro terapii hypertoniků s nadváhou/obezitou či diabetes mellitus. S ohledem na stoupající prevalenci obezity v populaci a s ní související hypertenzí či diabetes mellitus 2. typu se dá předpokládat, že bude moci být využívána ještě častěji. Její účinnost je dána především tím, že zasahuje do několika patofyziologických procesů, které se podílí na vzniku hypertenze u obézních pacientů. Na druhé straně bychom nikdy neměli rezignovat na režimová opatření (snížení tělesné hmotnosti a zlepšení tělesné trénovanosti), neboť i ta v některých případech mohou vést dokonce k vyléčení arteriální hypertenze.

LITERATURA

1. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 - 2016/17. *PLoS One* 2020;15:e0232845.
2. Union E. Health. Eurostat regional yearbook 2021 edition. Luxembourg, 2021:34-47.
3. Muntner P, Miles MA, Jaeger BC et al. Blood Pressure Control Among US Adults, 2009 to 2012 Through 2017 to 2020. *Hypertension* 2022;79:1971-1980.
4. Muntner P, Hardy ST, Fine LJ et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020;324:1190-1200.
5. Savare L, Rea F, Corrao G, Mancía G. Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. *J Hypertens* 2022;40:1768-1775.
6. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, van Vugt J, Hassan T. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens* 2020;38:1016-1028.
7. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005;46:654-9.
8. Kou C, Zhao X, Lin X, Fan X, Wang Q, Yu J. Effect of different treatments for obstructive sleep apnoea on blood pressure. *J Hypertens* 2022;40:1071-1084.
9. Conroy PC, Hernandez S, Graves CE et al. Screening for Primary Aldosteronism is Underutilized in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Med* 2022;135:60-66.
10. Wang Y, Li CX, Lin YN et al. The Role of Aldosterone in OSA and OSA-Related Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:801689.
11. Zelinka T. Úskalí léčby obézního hypertonika v době covidové. In: Widiimský J, editor *Arteriální hypertenze - současné klinické trendy XIX*. Praha: Triton, 2021:137-148.
12. Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation* 2018;137:1132-1142.
13. Barone Gibbs B, Hivert MF, Jerome GJ et al. Physical Activity as a Critical Component of First-Line Treatment for Elevated Blood Pressure or Cholesterol: Who, What, and How?: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2021;78:e26-e37.
14. Schrader B, Schrader J, Vaske B et al. Football beats hypertension: results of the 3F (Fit&Fun with Football) study. *J Hypertens* 2021;39:2290-2296.
15. Ribo-Coll M, Lassale C, Sacanella E et al. Mediterranean diet and antihypertensive drug use: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2021;39:1230-1237.

LITERATURA (pokračování ze str. 82)

16. Burrello J, Monticone S, Losano I et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. *Hypertension* 2020;75:1025-1033.
17. Widimský JJ, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* 2018;7:1-20.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:2284-2309.
19. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens* 2020;38:982-1004.
20. Roush GC, Messerli FH. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass, and adverse effects. *J Hypertens* 2021;39:1254-1260.
21. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens* 2019;37:1950-1958.
22. Patel A, Group AC, MacMahon S 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;370:829-40.
23. Czernichow S, Ninomiya T, Huxley R et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension* 2010;55:1193-8.
24. Karpov YA. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. *Clin Drug Investig* 2017;37:207-217.
25. Glezer MG. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAE Study. *Cardiol Ther* 2020;9:139-152.
26. Farsang C, Dézsi CA, Brzozowska-Villatte R, De Champvallins M, Glezer M, Karpov Y. Beneficial Effects of a Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Hypertensive Patients with Diabetes and/or Obesity or Metabolic Syndrome: A Post Hoc Pooled Analysis of Four Observational Studies. *Adv Ther* 2021;38:1776-1790.

Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi (verze 2022)

**prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.¹, doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.²,
doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.¹, prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.³,
prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.¹**

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

² Oddělení preventivní kardiologie, I. interní kardioangiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

³ II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Pod termínem sekundární arteriální hypertenze rozumíme hypertenzi, která má určitelnou příčinu, a tedy i specificky léčitelnou. Odhaduje se, že může být příčinou cca 5–10 % všech arteriálních hypertenzí. Časná identifikace a kauzální léčba sekundární hypertenze může být spojena u mladších jedinců s plným vyléčením. Naopak u starších jedinců nejen podstatně klesá šance na úplné vyléčení stavu, ale mají také větší riziko různých komplikací v průběhu vyšetřování (vysazování léčby, volumexpanze) i případné intervence (např. adrenalektomie). Proto je v těchto případech rozumnější preferovat posílení medikamentózní léčby, zvláště u těch pacientů, u nichž není důvodné klinické podezření na jasnou etiologii sekundární hypertenze (například výrazná hypokalemie). I samotný diagnostický proces může totiž pro staršího pacienta představovat zbytečnou zátěž.

U jakých pacientů máme pomýšlet na sekundární hypertenzi?

Skupina pacientů, u nichž existuje vyšší pravděpodobnost záchytu arteriální hypertenze, je uvedena v *Tabulce 1*. Nejčastěji se bude jednat o pacienty s rezistentní arteriální hypertenzí nebo se specifickými příznaky sekundární arteriální hypertenze (1). S nárůstem obezity u dětí a mladých pacientů a s tím souvisejícím vzestupem hodnot krevního tlaku (TK) bude pravděpodobně slábnout paušální potřeba vylučovat u této populace sekundární etiologii arteriální hypertenze a bude nutné ji posuzovat individuálně (2).

Na co pomýšlet před vlastním vyšetřením sekundární hypertenze?

Při nekontrolované hypertenzi se může jednat o pseudorezistenci (*Tabulka 2*). Jejím dvěma nejčastějšími příčinami jsou špatná adherence pacienta k terapii a fenomén bílého pláště.

Posoudit adherenci pacienta k terapii můžeme i zcela jednoduchými prostředky. V typickém případě vidíme absenci očekávaných efektů léčby: neklesá TK po posílení léčby, současně často neklesá tepová frekvence po beta-blokátorech. Přitom současně mohou chybět typické nežádoucí účinky léků (sucho v ústech u vyšší dávky centrálně působících antihypertenziv, otoky dolních končetin při použití vyšší dávky blokátorů kalciových kanálů apod.). Adherenci pacienta k terapii můžeme v klinické praxi ověřit nejjednodušeji nahlédnutím do lékového záznamu pacienta, který je dnes k dispozici každému lékaři (*Obr. 1*). Jedinou výjimku tvoří pacienti, kteří dříve projeví písemný nesouhlas s nahlázením do lékového záznamu. Kontrola lékového záznamu může odhalit ty pacienty, kteří si léky v lékárně nevybírají. Neodhalí však ty nemocné, kteří medikaci užívají jen občas nebo ji neužívají, ale v lékárně si ji vybírají. Další možností posouzení adherence je kontrolované podání antihypertenziv pod dohledem zdravotnického personálu s opakovaným změřením TK. Rizikem tohoto testu je možnost symptomatické hypotenze s nutností volumexpanze podáním běžného infuzního roztoku (např. F 1/1) u některých noncompliantních pacientů, kterým byla předepsána bohatá antihypertenzní medikace. Proto by tento přístup měl být vyhrazen jen pro pracoviště s dostatečnou erudiicí. Zlatým standardem je přímé stanovení hladin antihypertenziv, které je k dispozici v několika laboratořích v České republice, kam je možné krev/moč odeslat (*Tabulka 3 a 4*) (3). Dalším častým faktorem pseudorezistence je fenomén bílého pláště. Ten může být přítomný až u jedné třetiny všech pacientů s rezistentní hypertenzí na základě klinicky měřeného TK (4).

Byť poslední publikovaná doporučení v léčbě hypertenze výrazně zjednodušila volbu antihypertenziv základních tříd (jako základní trojkombinace je považována kombinace blokátoru systému renin angiotensin aldosteron, blokát

Tabulka 1: Obecné klinické charakteristiky ukazující na možnou sekundární hypertenzi

Rezistentní arteriální hypertenze (TK >140/90 mm Hg navzdory terapii třemi antihypertenzivy z různých 3 skupin včetně diuretika v maximální tolerované dávce)
Specifické příznaky sekundární hypertenze (např. hypokalemie)
Časný výskyt hypertenze u pacientů mladších 30–35 let (u mužů především diastolická) bez rizikových faktorů, arteriální hypertenze u dětí

Tabulka 2: Příčiny pseudorezistentní hypertenze

Špatná adherence k terapii
Fenomén bílého pláště
Terapeutická netečnost
Špatný způsob měření krevního tlaku
Výrazná rigidita cév

toru kalciového kanálu a thiazidu podobného/thiazidového diuretika), přesto se stále můžeme setkávat s nevhodnými kombinacemi antihypertenzív nebo nedostatečnou terapeutickou reakcí na zjištěné zvýšené hodnoty TK. Tento stav je označován jako terapeutická netečnost (inercie) a může se vyskytovat až u 50 % pacientů s „rezistentní“ hypertenzí (5).

Nutným předpokladem k stanovení správné diagnózy je i správná technika měření TK. Použití nevhodné (úzké) manžety může vést k výraznému nadhodnocení hodnot TK (6). Poslední faktor, který může ovlivnit kontrolu arteriální hypertenze, mohou být další užívané léky nebo různé látky obsažené v různých dietních doplňcích nebo užívaných z jiných důvodů. Jejich výčet je uveden v *Tabulce 5* (7). Na druhou stranu i klinické stavy, které jsou důvodem podávání těchto léků, mohou vést k jak chronickému, tak i k akutnímu zvýšení hodnot TK (v tomto případě se jedná především o bolest, která je spojena s aktivací sympatického nervového systému). Hodnotit kontrolu TK ve fázi akutní či chronicky dekompenzované bolesti nelze.

Jak vyšetřovat?

Základní nutnou podmínkou před indikací pacienta k vyšetření sekundární etiologie arteriální hypertenze je provedení základních vyšetření, tak jak jsou popsána v po-

sledních doporučeních (především biochemické vyšetření včetně iontů a stanovení parametrů renálních funkcí, vyšetření moči a EKG) (1, 7). Prakticky všichni pacienti by měli mít provedeno 24hodinové monitorování TK provedené dle platných doporučení (8). Zejména podstatné je mít dostatečný počet hodnot TK ke zhodnocení, což souvisí s doporučeným nastavením po 20 minutách přes den a 30 minutách v noční době. To nám může odhalit jednak fenomén bílého pláště, jednak posílit podezření na sekundární etiologii arteriální hypertenze (vzestup nočního TK nebo výrazná variabilita hodnot TK nevysvětlitelná aktivitou pacienta). Alternativou 24hodinového monitorování TK může být i domácí měření TK za standardních podmínek (9). Důraz musíme klást i na použití správné manžety při samotném měření TK – užší manžeta může hodnoty TK nadhodnocovat. Při podezření na sekundární etiologii arteriální hypertenze nemá smysl provádět funkční a morfologické vyšetření nadledvin mimo hypertenzní centra, ve kterých jsou tato vyšetření prováděna rutinně ve velkých množstvích a mají tak dostatečnou zkušenost.

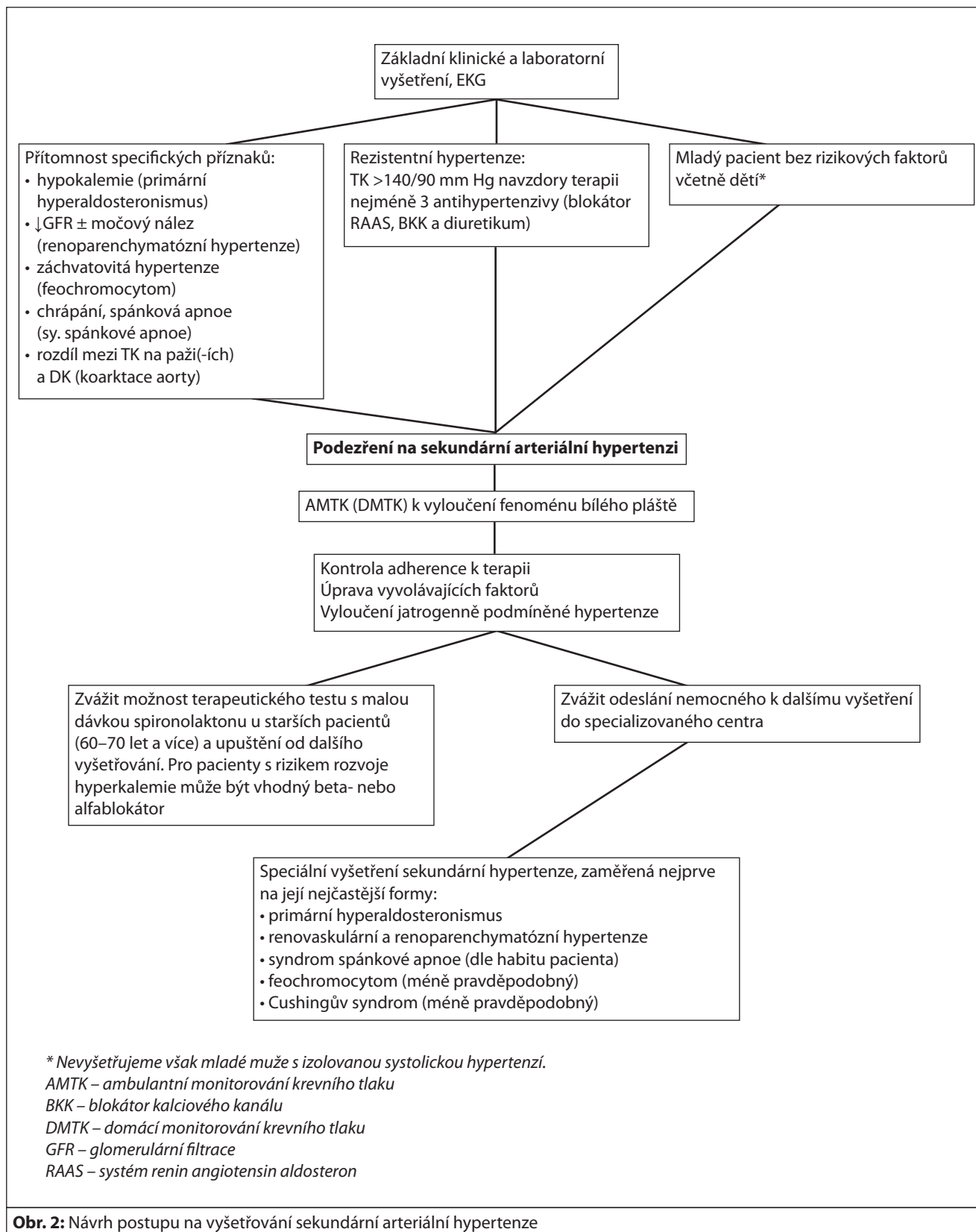
Pokud tedy pomýšlíme u jednotlivého pacienta na možnost sekundární arteriální hypertenze, máme před sebou několik možností (*Obr. 2*):

- 1) Pacienti s klinickými obtížemi nebo laboratorními odchylkami, které jsou typické pro určitý typ sekundární arteriální hypertenze (seznam možných příčin sekundární arteriální hypertenze je uveden v *Tabulce 7*):
 - a) hypokalemie – primární hyperaldosteronismus (PA) (zcela výjimečně jiné nízkoreninové hypertenze jako je např. Liddleův syndrom), méně často sekundární hyperaldosteronismus (např. při stenóze renální tepny a jiném poškození ledvin) a velmi vzácně pak i Cushingův syndrom

[illegible]

Bílá barva záznamu ukazuje předpis medikace lékařem, zelená pak léky vydané v lékárně. V dolní části je vidět postupně navyšovanou medikaci, kterou si však pacient nevybíral. V horní polovině je pak již vidět, že si pacient medikaci vybírá a hypertenze může být kompenzovaná fixní dvojkombinací.

Obr. 1: Výpis z elektronického lékového záznamu nonadherentního pacienta



Obr. 2: Návrh postupu na vyšetřování sekundární arteriální hypertenze

- b) snížení renálních funkcí, případně pozitivní proteinurie nebo erytrocyturie – renoparenchymatózní hypertenze – tito pacienti by měli být směřováni do specializované nefrologické poradny
- c) záchvatovité obtíže: blednutí, pocení, bolesti hlavy, palpitace – feochromocytom
- d) chrápání, denní únava, případně usínání, potvrzené apnoické pauzy rodinným příslušníkem – syndrom spánkové apnoe

- e) mladá dívka s hypertenzí, rychle vznikající plicní edém, výrazný pokles renálních funkcí po podání ACE inhibitoru nebo sartanu – stenóza renální tepny.
- 2) Mladí nemocní:
u nich je v případě záchytu některých forem sekundární arteriální hypertenze vyšší pravděpodobnost plného vyléčení (= normalizace TK). Pokud se jedná o děti, tak bychom měli vyloučit sekundární etiologii vždy. U mladých žen je zvláště důležité vyloučit stenózu renální tepny

Tabulka 3: Možnosti posouzení adherence pacienta k terapii

Metoda	Dostupnost	Výhody	Nevýhody
Sledování efektů léčby*	Výborná	Jednoduchá, může jednoduše potvrdit efekt terapie	Má malou specifitu k vyloučení adherence
Kontrola lékového záznamu	Výborná	Jednoduchá, ihned potvrdí podezření na špatnou adherenci	Nevyloučí špatnou adherenci u pacientů, kteří si si medikaci vybírají v lékárně nebo nepravidelné užívání
Kontrolované užití medikace	Dobrá	Potvrdí rychle špatnou adherenci díky rychlému poklesu hodnot TK po podání předepisované medikace	Možnost poklesu hodnot TK s nutností volumexpanze
Stanovení hladin léků/jejich metabolitů v krvi/moči	Horší#	Zlatý standard	Finančně nákladná

* Například pokles srdeční frekvence po betablokátoru

Stanovení je prováděno jen v několika laboratořích v ČR, ale vzorek krve/moči je možné odeslat odkudkoliv

(možnost fibromuskulární dysplázie) a naopak není nutno kromě výjimečných situací pomýšlet na syndrom spánkové apnoe. U obézních mladých hypertoniků je však pravděpodobnost zjištění sekundární hypertenze velmi nízká. Sekundární hypertenze též nehledáme u jinak zdravých mladých mužů s izolovanou systolickou hypertenzí.

3) Starší nemocní (> 60–70 let):

u rezistentní hypertenze (bez dalších indikátorů sekundární hypertenze jako může být například významná hypokalemie) je v těchto případech rozumné posílit stávající trojkombinaci (blokátor systému renin angiotensin aldosteronového, blokátor kalciového kanálu a thiazidům podobné/thiazidové diuretikum) přidáním blokátoru mineralokortikoidního receptoru – spironolaktonu. Jeho největší efekt lze očekávat u pacientů se spíše nižší kalemí, tedy u pacientů, u nichž nemusel být zatím diagnostikován PA. Největším rizikem terapie spironolaktonem je rozvoj hyperkalemie. Rizikové faktory pro vznik hyperkalemie jsou uvedeny v Tabulce 6, jako nejvýznamnější považujeme již vyšší kalemii před zahájením terapie, renální insuficienci a diabetes mellitus. Je vždy vhodnější terapii blokátorem mineralokortikoidního receptoru zahájit nižší dávkou s následnou titrací za důsledných kontrol iontů a parametrů renálních funkcí. U pacientů s tendencí k hyperkalemii může být ke zvážení posílení terapie buď o alfa-blokátor nebo o beta-blokátor (ten je zvláště výhodný při současné tachykardii a dalších známkách hyperkinetické cirkulace) (10). Tímto způsobem se lze vyhnout provádění někdy i velmi zatěžujících vyšetření, u nichž většinou chybí terapeutický výstup. S ohledem

na velký počet těchto nemocných je to pravděpodobně nejvhodnější postup.

Časté příčiny sekundární arteriální hypertenze

Primární hyperaldosteronismus

Uvádíme ho na prvním místě, protože jeho časná identifikace může vést k plnému vyléčení nebo případně k výraznému zlepšení kontroly arteriální hypertenze. Jeho jediným klinickým projevem může být jen arteriální hypertenze. Podezření na něj bychom měli mít vždy při zjištění hypokalemie a to i při diuretikem indukované (samozřejmě v racionálním dávkování) (Tabulka 7). Hypokalemie není podmínkou diagnózy PA, ale na druhé straně stoupá pravděpodobnost diagnózy PA s tíží hypokalemie (11). Pokud máme důvodné podezření na PA (nejvíce u hypertoniků s výraznou hypokalemii), je vhodné, aby byli tito pacienti co nejdříve odesíláni do specializovaných center. Stanovení i hodnocení základních hormonálních parametrů na pracovištích s nedostatečnou zkušeností může být zatíženo mnoha chybami a může i celý diagnostický proces zbytečně prodlužovat. Základním screeningovým nástrojem při podezření na PA je stanovení poměru plazmatický (sérový) aldosteron/plazmatický renin. Jeho zvýšení pak může ukazovat na možnost PA (2). S ohledem na používání různých jednotek jak reninu, tak i aldosteronu, je nutné, aby byly výsledky uváděny vždy nejen s jednotkami, ale také s normálním rozmezím pro jednotlivá stanovení. Poměr aldosteron/renin je ovlivňován mnohými podněty (Tabulka 8), proto je ho třeba stanovovat za standardních podmínek, pokud je to jen trochu možné. Tím rozumíme především úpravu medikace před jeho stanovením (vysazení spirono-

Tabulka 4: Seznam pracovišť, která poskytují stanovení hladin antihypertenziv

1.	Ústav soudního lékařství a toxikologie – toxikologie 1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2, tel. 224967190 (sekretariát), e-mail: toxikologie@vfn.cz
2.	Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK a FN, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, tel. 495 833 810
3.	Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc a) betablokátory: Ústav soudního lékařství a medicínského práva, tel. 585 639 571, e-mail: soudni@fnol.cz b) ostatní antihypertenziva: Oddělení klinické biochemie, tel. 588 444 249, e-mail: biochemie@fnol.cz
4.	Ústav soudního lékařství – úsek toxikologie, FNUSA, Tvrdého 562/2a, 602 00 Brno, tel. 543185817
5.	Ústav laboratorní diagnostiky – oddělení klinické farmakologie FN Ostrava, 17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava, tel. laboratoř: 597 374 394, konzultace: 597 372 289
6.	Laboratoře AGEL a. s., Revoluční 2214/35, 741 01 Nový Jičín, call centrum: 800 700 701

Tabulka 5: Seznam léků a látek spojených se vzestupem krevního tlaku			
Převažující mechanismus	Skupina látek	Poznámka	Navržená léčba
Zvýšení intravaskulárního objemu			Diuretika + další léčba
	Nesteroidní antirevmatika	Snižují syntézu prostaglandinů E2 a I2, čímž zabraňují vazodilataci a exkreci sodíku zejména piroxicam, ibuprofen, naproxen	BKK diuretika opatrně: mohou vyvolat nebo zhoršit renální insuficienci Nesteroidní antirevmatika mohou snížit antihypertenzní účinek blokátorů RAAS a betablokátorů
	Pohlavní hormony	zvyšují sekreci angiotensinu II a aldosteronu; prohypertenzní účinek estrogenů a progestinů přítomen jen premenopauzálně	blokátory RAAS
	Kortikosteroidy	aktivují mineralokortikoidní receptory; účinek závislý na dávce	blokátory RAAS, event. antagonist mineralokortikoidních receptorů
Sympatikomimetický účinek			
	Dekongestiva	stimulují α_1 -adrenergní receptory fenylefrin, pseudoefedrin	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kofein	zvyšuje uvolňování katecholaminů	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Kokain	zabraňuje odbourávání noradrenalinu	blokátory RAAS, BKK pozor na izolované podávání betablokátoru – vede ke stimulaci α -adrenergních receptorů
	Psychostimulancia	zvyšují presynaptický obsah noradrenalinu v nervových zakončeních: metylfenidát, dextroamfetamin	blokátory RAAS, BKK
	Antidepresiva	zvyšují hladinu noradrenalinu tricyklická antidepresiva, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (venlafaxin), inhibitory monoaminoxidázy	blokátory RAAS, BKK
Přímá vazokonstrikce			
	Inhibitory kalcineurinu	snižují produkci oxidu dusnatého cyklosporin, v menší míře takrolimus	blokátory RAAS, BKK u nemocných po transplantaci ledvin BKK
	Inhibitory VEGF*	snižují produkci oxidu dusnatého a stimulují receptory endotelinu 1 (např. bevacizumab)	blokátory RAAS, BKK
Různý			
	Dietní doplňky	stimulují α_1 -adrenergní receptory (efedra), snižují odbourávání kortizolu na kortizon (lékořice), snižují biologickou dostupnost antihypertenziv	většinou nevyžaduje speciální léčbu
	Erytropoetin	zvyšuje intravaskulární objem, viskozitu krve, aktivuje RAAS, zvyšuje produkci endotelinu 1	běžná antihypertenzní léčba, zvážit kličková diuretika, ultrafiltraci
	Alkohol	stimuluje sympatický nervový systém, aktivuje RAAS, zvyšuje objem cirkulujících tekutin	běžná antihypertenzní léčba
BKK – blokátor kalciového kanálu RAAS – systém renin angiotensin aldosteron. *Vascular endothelial growth factor. Převzato z Widimský et al. (7).			

laktonu 6 týdnů před vyšetřením, ostatní antihypertenziva pak obvykle 2–3 týdny před vyšetřením) s převedením na terapii verapamilem a případně doxazosinem nebo moxonidinem (2). Výjimku tvoří pacienti, u nichž změna medikace může být spojena se zhoršením jejich zdravotního stavu – jedná se například o pacienty se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu či cévní mozkové příhodě. V tomto případě se pokoušíme při interpretaci výsledků zohlednit efekt medikace – nejproblematičtější jsou betablokátor, protože preferenčně snižují plazmatický renin, a tak může

docházet k falešnému zvýšení poměru aldosteron/renin. Screeningový odběr se provádí ráno ambulantně; pokud je proveden odběr za hospitalizace, tak by měl být pacient cca 1 hodinu před odběrem vertikalizován. U žen je doporučeno provádět odběr po skončené menstruaci s ohledem na možnost ovlivnění výsledků menstruačním cyklem. V případě nálezů zvýšeného poměru aldosteron/renin je vhodné pacienty, kteří souhlasí s případným operačním řešením, následně odeslat do specializovaného centra, které provádí katetrizaci nadledviných žil.

Syndrom spánkové apnoe

Dle některých prací může být nejméně středně významný syndrom spánkové apnoe (definován jako index apnoe/hypopnoe >15) přítomný až u 70 % rezistentních hypertoniků (Tabulka 7). Příznaky syndromu spánkové apnoe jsou spíše nespecifické, může být dokonce kombinován i s jinými sekundárními formami arteriální hypertenze (typicky PA). Problémem syndromu spánkové apnoe je především to, že léčba pozitivním přetlakem v noci není doprovázena výrazným poklesem hodnot TK, zvláště ve srovnání s léčbou PA (12). Přesto může u závažných forem syndromu spánkové apnoe výrazně zlepšit kvalitu života.

Máme-li výše uvedené shrnout: Syndrom spánkové apnoe je u rezistentních hypertoniků velmi častý, cílená léčba však ovlivňuje více symptomy vázané na spánkovou apnoe, než by výrazněji snižovala TK. Pátrat po spánkové apnoe u asymptomatických pacientů pouze z indikace rezistentní hypertenze tedy nemá smysl.

Stenóza renální tepny

I v tomto případě platí to samé, co v případě syndromu spánkové apnoe – při pečlivém screeningu ji můžeme prokázat velmi často, především u pacientů s generalizovanou aterosklerózou, u nichž se může vyskytovat až v 15–30 % (Tabulka 7) (13). U mladých pacientů (nejčastěji žen) je naopak nejčastější příčinou fibromuskulární dysplazie. Pokud je v tomto případě nález vhodný k intervenci, tak téměř vždy provázen klinickým úspěchem – na rozdíl od aterosklerotických lézí (14). Screeningovým vyšetřením je na prvním místě duplexní sonografie renálních tepen. S ohledem na habitus není u části dospělých pacientů možné provést duplexní sonografii. U těchto nemocných je vhodnější provádět CT (MR) angiografii renálních tepen. Použití MR je omezeno především na pacienty s alergií na jodovou kontrastní látku a se sníženou funkcí ledvin. CT angiografii renálních tepen bychom nikdy neměli indikovat u mladých žen s ohledem na radiční zátěž. Při důvodném podezření na fibromuskulární dysplazii u mladých žen je vhodné indikovat přímo angiografické vyšetření s možností přímé intervence na renální tepně.

Je třeba apelovat na pátrání po fibromuskulární dysplazii u mladých jedinců (především mladých žen), protože léčba angioplastikou je efektivní a je zatížena malým rizikem. Současně nutno připomenout, že v případě potvrzení fibromuskulární dysplazie renální tepny by mělo být provedeno i pátrání po dalších změnách v tepenném řečišti zejména krčních tepen. Naopak u starších pacientů s aterosklerotickým postižením renálních tepen nemívá intervence výraznější efekt na TK, může přinést pouze komplikace výkonu. Proto samotná rezistentní hypertenze není indikací k screeningu renovaskulární hypertenze u předpokládaného aterosklerotického postižení renálních tepen. Jednoznačnou indikací k intervenci je v tomto případě buď rychle vznikající plicní edém u významné stenózy renální tepny (tepen) nebo rychlé zhoršení renálních funkcí (typicky po ACE inhibitoru nebo sartanu) u významné bilaterální stenózy (15).

Renoparenchymatózní hypertenze

Podezření na renoparenchymatózní hypertenzi lze většinou vyslovit na podkladě základního laboratorního vyšetření, tj. krevních testů a močového nálezu, a ultrazvukového vyšetření ledvin. Pokud se tato forma hypertenze

Tabulka 6: Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie při současném podávání blokátoru mineralokortikoidního receptoru a blokátoru systému renin angiotensin aldosteron

Vyšší bazální kalemie
Snížení funkce ledvin (nepodávat při eGFR ≤ 30 ml/min)
Diabetes mellitus
Pozitivní albuminurie
Ženské pohlaví
Současné podávání betablokátoru
Nižší hemoglobin
Vzestup kalemie krátce po nasazení blokátoru mineralokortikoidního receptoru
eGFR – estimated glomerular filtration rate. Upraveno podle Agarwal et al. a Desai et al. (18,19)

jeví jako pravděpodobná, nemocný má být odeslán do péče nefrologa.

Ostatní endokrinní etiologie sekundární hypertenze

Feochromocytom

Feochromocytom (sympatický paragangliom) je obecně velmi vzácnou příčinou arteriální hypertenze. Pomýšlíme na něj především u pacientů se záchvatovitými obtížemi (typicky palpitace, bolest hlavy, bledost a pocení) a případně výraznou variabilitou TK (Tabulka 7). Velmi zřídka je diagnostikován u pacientů s rezistentní hypertenzí bez dalších doprovodných příznaků. Základním screeningovým nástrojem pro diagnostiku feochromocytomu je stanovení metanefrinů v plazmě nebo v moči. Nevýhodou močových metanefrinů je častější výskyt falešně pozitivních výsledků ve srovnání s plazmatickými. Plazmatické metanefriny jsou i pro pacienta podstatně jednodušším vyšetřením, protože nemusí sbírat 24 hodin veškerou moč. Sběr moči je značně nepohodlný a navíc výsledky bývají ovlivněné častými chybami při sběru včetně nutnosti okyselení kyselinou chlorovodíkovou. Pokud se chceme vyvarovat u krevního odběru chyb, měli bychom pacientovi zavést kanylu a potom po 20 minutách vleže provést odběr krve na metanefriny. I odběr metanefrinů může být zatížen různými vlivy – z léků to jsou psychofarmaka (inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu, tricyklická antidepresiva) a dále psychostimulancia či sympatomimetika. Výsledky pak může ovlivnit i stav pacienta – především hemodynamická instabilita a také výrazný stres (což může být někdy problém, neboť většina pacientů se záchvatovitými příznaky mívá panické ataky) (16). Nedodržení podmínek odběru je nejčastější příčinou mírného zvýšení plazmatických metanefrinů, především pak normetanefrinu. V tomto případě je vhodnější konzultace specializovaného centra než přímé odeslání pacienta k dalšímu vyšetření. To neplatí pro jednoznačné zvýšení (3–4x nad horní hranici normy), kdy je vhodné tyto pacienty odeslat do specializovaného centra.

Cushingův syndrom

Tento syndrom se většinou manifestuje svými pestrými příznaky mimo oběhový systém (Tabulka 3), nemocný přichází kvůli diagnostice hypertenze jen velmi vzácně, pravděpodobně ještě méně často než s feochromocytomem (Tabulka 7). U „typických obézních“ hypertoniků ho prav-

Tabulka 7: Přehled nejčastějších příčin sekundární arteriální hypertenze					
Sekundární příčina	Prevalence u hypertoniků	Prevalence u resistantní hypertenze	Screening	Klinické nálezy	Laboratorní nález
Syndrom spánkové apnoe	5–15 %	> 50–70 %	dotazník, polysomnografie	zvýšený obvod krku, obezita, periferní otoky	nespecifický
Primární hyperaldosteronismus	2–6 %	6–23 %	stanovení poměru aldosteron/renin	většinou chybí, může být svalová slabost nebo únavnost, nykturie	↓K ⁺ , ↑ARR
Renoparenchymatózní hypertenze	1,6–8 %	2–10 %	stanovení glomerulární filtrace, případně sonografie	periferní edémy, ztráta svalové hmoty	↑kreatinin, ↓GFR, ↓Ca ⁺⁺ , ↑K ⁺ , ↑PO ₄
Stenóza renální tepny	1–8 %	15–30 %	duplexní sonografie, CT či MR angiografie	ICHDK	sekundární hyperaldosteronismus (jen mladších) (↑ALDO i renin), ↓K ⁺ i Na ⁺
Feochromocytom	0,2–0,5 %	< 1 %	plazmatické nebo močové metanefriny	záchvatovitá i setrvalá hypertenze, možnost prezentace i v podobě akutního stavu	↑metanefrin nebo ↑normetanefrin
Cushingův syndrom	0,5 %	< 1 %	ranní (v 8.00) sérový kortizol po 1 mg dexamethazonu ve 23.00	centrální obezita, hirsutismus, tvorba modřin, akcelerovaná osteoporóza, svalová slabost, červené strie	dyslipidemie, hyperglykemie, ↑Na ⁺ , ↓K ⁺ , ranní kortizol po 1 mg dexamethazonu > 140 nmol/l
Koarktace aorty	< 1 %	< 1 %	RTG, ultrazvukové vyšetření, snížení ABI u mladých	rozdíl (> 20/10 mm Hg) v hodnotách TK na paži a DK u mladých	nespecifický

ABI – ankle brachial index
ALDO – aldosteron
ARR – poměr aldosteron/renin
CT – výpočetní tomografie
DK – dolní končetiny
GFR – glomerulární filtrace
ICHDK – ischemická choroba dolních končetin
MR – magnetická rezonance
TK – krevní tlak

děpodobně nikdy nezjistíme. I screening tohoto onemocnění je složitý, rozhodně bychom ale neměli stanovovat samotný ranní kortizol (ještě normální hodnota nemůže vyloučit Cushingův syndrom, naopak zvýšení může být způsobeno stresem při odběru). Jako screeningové vyšetření slouží stanovení ranního kortizolu po podání 1 mg dexamethazonu ve 23 hodin (17).

Další endokrinní etiologie sekundární arteriální hypertenze tvoří dle literatury – poruchy štítné žlázy, akromegalie a primární hyperparatyreoza. Je však třeba konstatovat, že vztah k hypertenzi bývá u těchto chorob problematický a nejistý. Léčebná intervence nevede obvykle k normalizaci TK či zlepšení kontroly hypertenze.

Koarktace aorty

Koarktace aorty je jako vrozená vada příčinou hypertenze u dětí. Vzhledem ke kvalitě pediatrické péče v ČR bývá

odhalena a řešena v dětství, v dospělosti se s ní setkáváme velmi zřídka. Příznakem je pak především arteriální hypertenze se slabou periferní pulsací na DK, přítomný je šelest mezi lopatkami. Základní screeningovým nástrojem je echokardiografické vyšetření. V nejasných případech přinese rozřešení CT (MR) angiografie.

Závěr

Vyšetřování pacientů s podezřením na sekundární etiologii arteriální hypertenze je obtížné a vyžaduje velmi komplexní a diferencovaný přístup. Proto je výhodné tyto pacienty vyšetřovat ve specializovaných centrech. Podmínkou k jejich odeslání je provedení alespoň základních vyšetření a dalších kroků, zejména vyloučení pseudorezistence, tak, jak jsou popsány v Obr. 2. Seznam center specializovaných na diagnostiku a léčbu hypertenze je uveden na webových stránkách České společnosti pro hypertenzi (www.hypertension.cz).

Tabulka 8: Faktory ovlivňující stanovení poměru aldosteron/renin

Faktor	Aldosteron	Renin	Aldosteron/renin
Antihypertenziva			
β-blokátory	↓	↓↓	↑
Centrálně působící antihypertenziva (methyldopa)	↓	↓↓	↑
Diuretika	→↑	↑↑	↓
K ⁺ -šetřící diuretika	↑	↑↑	↓
ACE-inhibitory + sartany	↓	↑↑	↓
Blokátory kalciového kanálu (dihydropyridinového typu)	→↑	↑	↓
Ostatní léky			
Nesteroidní antirevmatika	↓	↓↓	↑
Hormonální antikoncepce	↑	↓	↑↑
Drospirenon	↓	↓↓	↑
Inhibitory selektivního vychytávání serotoninu	↔	↑	↓
Hodnoty kalémie			
Hypokalemie*	↓	→↑	↓
Hyperkalemie	↑	→↑	↑
Příjem sodíku			
Restrikce sodíku	↑	↑↑	↓
Nadbytek sodíku	↓	↓↓	↑
Další stavy			
Pokročilý věk	↓	↓↓	↑
Postižení ledvin	→	↓	↑
Těhotenství	↑	↑↑	↓
Renovaskulární hypertenze	↑	↑↑	↓
Maligní hypertenze	↑	↑↑	↓
*U výrazně aktivních forem primárního hyperaldosteronismu se často nedaří korigovat hypokalemii i přes masivní substituci KCl. Tito pacienti pak mívají také nejvyšší hodnoty aldosteronu.			

LITERATURA

- 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.
- Mulatero P, Monticone S, Deinum J et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. J Hypertens 2020;38:1919-1928.
- Zelinka T, Mlíková Seidlerová J. Indikace nemocného k vyšetření v centrech pro hypertenzi. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2020;9:21-21.
- 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.
- 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.
- Stergiou GS, Palatini P, Parati G et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens 2021;39:1293-1302.
- Widimský J Jr, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2022. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2022; v tisku.
- Zelinka T. Praktická doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro ambulantní monitorování krevního tlaku. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2015;4:8-12.
- Parati G, Stergiou GS, Bilo G et al. Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2021;39:1742-1767.
- National Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Hypertension in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2019.
- Burrello J, Monticone S, Losano I et al. Prevalence of Hypokalemia and Primary Aldosteronism in 5100 Patients Referred to a Tertiary Hypertension Unit. Hypertension 2020;75:1025-1033.
- Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2019;15:335-343.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? Eur Heart J 2014;35:1245-1254.
- Gornik HL, Persu A, Adlam D et al. First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. J Hypertens 2019;37:229-252.

LITERATURA (pokračování ze str. 91)

15. Bhalla V, Textor SC, Beckman JA et al. Revascularization for Renovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2022;79:e128-e143.
16. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1443-1456.
17. Nieman LK, Biller BM, Findling JW et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-40.
18. Agarwal R, Joseph A, Anker SD et al. Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:225-237.
19. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA et al. Incident Hyperkalemia, Hypokalemia, and Clinical Outcomes During Spironolactone Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the TOPCAT Trial. *J Card Fail* 2018;24:313-320.



Nefarmakologická léčba hypertenze: stručný přehled

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

Souhrn

Článek je věnován nefarmakologické léčbě hypertenze, zejména možnostem přístrojové léčby. V současnosti se stále rozvíjí dvě metody, a to renální denervace a aktivace baroreceptorů. Přes značný pokrok však přístrojová či intervenční léčba zatím nepřináší větší výhody ve srovnání s kombinací farmakologickou léčbou. Jakkoliv nadějně vypadá přístrojová léčba pomocí modulace baroreceptorů, je zde stále nezanedbatelné riziko lokálních komplikací při podkožní implantaci elektrod a přístroje. Zásadním úkolem do budoucna je pokusit se identifikovat kategorii pacientů, která z instrumentální léčby profituje (respondéři).

Klíčová slova: nefarmakologická léčba hypertenze – přístrojová léčba – renální denervace – stimulace baroreceptorů

Summary

The article is focused on the non-pharmacological treatment of hypertension, especially the possibilities of device treatment. Currently, two methods are still being developed, namely renal denervation and baroreceptor activation. However, despite significant progress, instrumental or interventional treatment does not yet bring greater benefits compared to combined pharmacological treatment. No matter how promising device treatment using baroreceptor modulation looks, there is still a non-negligible risk of local complications during and after implantation of electrodes and device. A fundamental task for the future is to identify the category of patients who benefit from instrumental treatment (responders).

Key words: non-pharmacological treatment of hypertension – device-based treatment - renal denervation - baroreceptor stimulation

Úvod

Nefarmakologickou léčbou hypertenze rozumíme jednak dietní a režimová opatření, která mají být běžnou součástí terapie každého pacienta s vysokým krevním tlakem, a dále invazivní léčbu založenou na přístrojové intervenci (anglicky *device-based therapy*). Přes výrazný pokrok ve farmakologické léčbě stále existuje skupina nemocných, kde i přes maximalizaci farmakoterapie nedosáhneme kontroly krevního tlaku a zvážujeme další možnosti. Intervenční léčba hypertenze zahrnuje čtyři základní přístupy – lumbární sympatektomie, vytvoření centrální arterio-venózní fistule, renální denervace a aktivace či modulace baroreceptorů (1). Některé již byly opuštěny zejména pro vysoký výskyt vážných nežádoucích účinků, ale poslední dvě zmíněné metody se nadále snaží zdokonalovat. *Tabulka 1* obsahuje souhrn možných invazivních přístupů. Následující text je věnován pouze studiím s renální denervací a modulační léčbou baroreceptorů.

Renální denervace

Pod pojmem renální denervace rozumíme ablaci sympatických aferentních vláken v adventicii renální tepny. Možnosti máme tři – radiofrekvenční, ultrazvukovou a přímou aplikaci ethanolu (2). Výsledkem je snížení eferentního tonu sympatiku a tedy i snížení krevního tlaku. První práce (Symplecity HTN-1 a HTN-2) na toto téma sice nazna-

čovaly výrazný vliv na krevní tlak s poklesem až o 20–30 mm Hg systolického tlaku, ale metodologické provedení bylo chybné a podobný efekt už se později nikdy neprokázal. Teprve multicentrická studie Symplecity HTN-3 provedená jako zaslepená, prostřednictvím tzv. klamavé (shame) procedury, nepotvrdila významný rozdíl v klinickém ani 24hodinovém tlaku mezi úspěšnou renální denervací a klamavou procedurou u farmakorezistentní hypertenze (3). Tento nesoulad byl vysvětlován řadou faktorů (lepší adheřencí k terapii ve skupině s klamavou procedurou, větší zastoupení osob s izolovanou systolickou hypertenzí, kde je renální denervace méně účinná, nedostatečná zkušenost center provádějící denervaci, špatná selekce pacientů apod). Nicméně obdobné výsledky jako ve studii Symplecity HTN-3 jsme zaznamenali v české studii PRAGUE-15, kde se efekt renální denervace nelišil od přidání spironolaktону do terapie u rezistentních hyperteniků (4). Po úvodním nadšení z možnosti renální denervace došlo k výraznému ochlazení a tato metoda se vrátila zpět na experimentální úroveň.

Novější studie s klamavou procedurou zkoušely zlepšit možnosti ovlivnění sympatického systému pomocí dokonalejšího multielektrodeového katetru nebo ultrazvuku a cílily nejen na farmakorezistentní hypertenzi, ale i nemocné s mírnou hypertenzí bez léčby nebo jen na trojkombinaci a méně (*Tabulka 2*) (5). V těchto studiích byl zaznamenán

Tabulka 1: Možnosti nefarmakologické léčby hypertenze, STK – systolický tlak			
Typ intervence	Efekt na krevní tlak	Nežádoucí účinky	Aktuální situace
Lumbální sympatektomie	Výrazný pokles TK (v některých případech až o 70 mm Hg)	Paralytický ileus, impotence, porucha citlivosti, potivosti, smrt	Opuštěno
Renální denervace • Radiofrekvenční • Ultrazvuková • Alkoholová	S užitím klamavé procedury Symplicity HTN-3 : bez efektu Novější studie viz. Tabulka 2	Nízké riziko komplikací	Schválena v Evropě, ale rutinně neprováděna
Aktivace nebo modulace baroreceptorů	Pivotal RCT : více než 16 mm Hg vs. 9 mm Hg pokles klinického STK vs. 9 mm Hg v aktivní vs. kontrolní Rheos RCT : bez efektu MobiusHD : 24/12 mm Hg klinický a 21/12 mm Hg 24h tlak	Lokální poškození nervového systému včetně lícního nervu Dysfagie a parestezie	Probíhají jen studie
Centrální arterio-venózní fistule	↓ 26,9 mm Hg klin. STK ↓ 13,5 mm Hg 24h STK	Riziko stenózy fistule Srdeční selhání při vysokém srdečním výdeji	Opuštěno

významný efekt na 24hodinový či denní systolický krevní tlak.

Renální denervace může být pro určitou populaci hypertoniků přínosná, ale dosud se nepodařilo jednoznačně identifikovat faktory, které předurčují dobrou odpověď na renální denervaci. Předpokládá se, že lepšími respondéry jsou jedinci se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému (syndrom spánkové apnoe, sklon k tachykardii, paradoxní noční vzestup krevního tlaku či vysokoreninová hypertenze), naopak menší odpověď lze očekávat při kalcifikovaných cévách a celkově vyšší tepenné tuhosti (2).

Renální denervace je sice bezpečnou metodou s nízkým počtem vážných nežádoucích účinků, ale své místo si teprve hledá a stále zůstává experimentální metodou.

Baroreceptorová léčba

Základním principem aktivace baroreceptorů pomocí stimulační elektrody je snížení centrální aktivity sympatického systému a aktivace vagového nervu, což navodí vazodilataci se snížením srdeční frekvence a vede k poklesu krevního tlaku (6). Pilotní studie RCT měla slibné výsledky. Stejně je dvojité zaslepená studie Rheos RCT prokazující průměrné snížení klinického systolického tlaku po 6 měsících o 16 mm Hg ve srovnání s 9 mm Hg v kontrolní skupině,

kteřá měla vypnutý implantovaný přístroj (7). Nicméně výsledky nebyly statisticky významné. Navíc výkon není zcela bez komplikací, neboť u čtvrtiny nemocných došlo k periprocedurálním problémům, nejčastěji poranění lícního nervu.

Novější přístroj druhé generace je testován ve studii Morbus HD, přičemž výsledky pilotní studie ukázaly po 0,5 roce od implantace snížení klinického tlaku o 24/12 mm Hg a 24hodinového o 21/12 mm Hg s menším množstvím nežádoucích účinků (8). Na výsledky větších studií s tímto přístrojem (CALM-2) se zatím čeká, stejně jako na studie s jednoelektrodovým a jednostranným přístrojem druhé generace (Barostim Neo Systém). V současnosti chybí randomizované zaslepené studie, které by umožnily zhodnocení přínosu a rizik.

Závěr

Přístrojová léčba u hypertenze sice přináší slibné výsledky, ale dosud nemáme dostatek jednoznačných důkazů, jež by umožnily jejich zavedení do běžné praxe. Otázkou zůstává *cost-benefit*, rizika spojená s podkožní implantací přístrojů včetně poškození nervového systému a také trvající nutnost kombinací farmakologické léčby. Nadále tedy platí, že optimální kombinací farmakologická léčba je v současnosti jedinou dostupnou léčbou arteriální hypertenze.

Tabulka 2: Studie s renální denervací pomocí radiofrekvenční ablace (RFA) nebo ultrazvuku (US) z posledních let. Sham = klamavá procedura. STK – systolický tlak						
Studie		n	aktivní: sham	Zařazovací kritéria	Primární cíl	Výsledek
SPYRAL HTN-OFF MED	RFA	331	1:1	Klinický TK 150–179/≥ 90 mm Hg bez terapie	24h STK ABPM po 3 měsících	RDN : ↓ 5 mm Hg Sham : ↓ 1 mm Hg
RADIANCE HTN-SOLO	UZ	146	1:1	Klinický TK 140–180/90–110 mm Hg bez terapie	Denní STK po 2 měsících	RDN : ↓ 7 mm Hg Sham : ↓ 2 mm Hg
SPYRAL HTN-ON MED	RFA	80	1:1	Klinický TK 150–179/≥ 90 mm Hg na stabilní terapii	24h STK ABPM po 3 měsících	RDN : ↓ 9 mm Hg Sham : ↓ 2 mm Hg
RADIANCE HTN-TRIO	US	136	1:1	Klinický TK ≥140/≥ 90 mm Hg na stabilní terapii	Denní STK po 2 měsících	RDN : ↓ 8 mm Hg Sham : ↓ 3 mm Hg

LITERATURA

1. Bourque G, Hiremath S. Rethinking Resistant Hypertension. *J Clin Med*. 2022;11(5).
2. Rey J, Townsend RR. Renal Denervation: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2022.
3. Bakris GL, Townsend RR, Liu M, et al. Impact of renal denervation on 24-hour ambulatory blood pressure: results from SYMPPLICITY HTN-3. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(11):1071-1078.
4. Rosa J, Widimsky P, Waldauf P, et al. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. *J Hypertens*. 2017;35(5):1093-1099.
5. Choi KH, Choi SH. Current Status and Future Perspectives of Renal Denervation. *Korean Circ J*. 2021;51(9):717-732.
6. Matanes F, Khan MB, Siddiqui M, Dudenbostel T, Calhoun D, Oparil S. An Update on Refractory Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(7):225-234.
7. Alnima T, de Leeuw PW, Kroon AA. Baroreflex activation therapy for the treatment of drug-resistant hypertension: new developments. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:587194.
8. Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet*. 2017;390(10113):2655-2661.

Praktický komentář k doporučením diety pro prevenci KV onemocnění

Věra Boháčová, DiS.^{1,2}, PhDr. Tamara Starnovská^{1,2}

¹ Sekce výživy a nutriční péče, z. s.

² Fórum zdravé výživy, z. s.

Nedílnou součástí odborných doporučení pro primární i sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění jsou režimová opatření. Nejinak je tomu i v případě nejnovějších doporučení ESC pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi publikovaných v roce 2021. V rámci odborných doporučení jsou uváděny úpravy stravování zaměřené na omezení rizikových nutrientů ve stravě (nasycené mastné kyseliny, transmastné kyseliny, cukry, sůl) s důrazem na preferenci nenasycených mastných kyselin, komplexních sacharidů a zvýšení podílu vlákniny ve stravě. Pro jejich realizaci je neméně důležitá jejich správná interpretace. Odborná stanoviska a doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (stejně jako kterákoli jiná), jsou nástrojem pro odborníky (nutriční terapeuti), kteří je následně pacientům/klientům interpretují formou praktických rad a doporučení. Bez těchto nutričních „prostředníků“, se doporučení snadno stávají příčinou „noncompliance“. Odborně či obecně formulované doporučení je pro většinu pacientů (laiků jak ve vztahu k medicíně, tak ve vztahu k výživě) nesrozumitelné a proto i „nedodržitelné“. Proto pacient/klient dohledává informace z veřejných (obvykle nerelevantních) zdrojů. Výsledek je v lepším případě bez pozitivního vlivu, v horším může dojít ke zhoršení základního onemocnění, ale i celkového nutričního a zdravotního stavu. Pokud si pacienti/klienti vyloží doporučení „po svém“, můžeme se setkat s tím, že kladou důraz například pouze na konkrétní nutrienty, bez dalších stravovacích souvislostí. Svou negativní roli uplatní popularita módních výživových směrů a trendů. Jejich invazivní prezentace jako zdravého a léčivého postupu (často ve vazbě na civilizační onemocnění) je kontraproduktivní, v některých případech (při již existujícím onemocnění) přímo riziková.

Odborná doporučení a jejich interpretace

Základní charakteristika stravy v rámci ESC doporučení sestává ze zásad:

- Zvýšení podílu rostlinné stravy na úkor živočišné
- Limitace nasycených mastných kyselin pod 10 % energetických a jejich současné nahrazení mono- a polynenasycenými mastnými kyselinami a polysacharidy z celozrnných výrobků
- Omezení transmastných kyselin na nejnižší možné množství
- Spotřeba soli pod 5 g na den
- Příjem 30–45 g vlákniny na den, přednostně z celozrnných výrobků

- Konzumace minimálně 200 g ovoce za den (minimálně 2–3 porce)
- konzumace 200 g zeleniny za den (minimálně 2–3 porce)
- Snížení spotřeby červeného masa na 350–500 g za týden, zejména na úrovni masných výrobků
- Doporučení konzumace ryb 1–2x týdně, přednostně ryby tučné
- Konzumace 30 g nesolených ořechů denně
- Omezení konzumace alkoholu na maximálně 100 g za týden
- Významná restrikce spotřeby slazených nealkoholických nápojů včetně ovocných džusů

Můžeme říci, že doporučení korespondují s výživovými doporučeními pro obyvatelstvo ČR, která k problematice mortality a morbidity na kardiovaskulární onemocnění v ČR také přihlížejí. Nicméně, doporučení stravy nelze zaměřit pouze na specifické nutrienty, případně jejich zdroje, musí být komplexním doporučením, které zabrání karencím a zajistí dlouhodobě adekvátní výživu. Důležité je proto adaptovat (nejen) zahraniční doporučení na aktuální lokální specifika, včetně těch potravinových a kulinárních (například odlišná konzumace rizikových potravin).

Režim, umožňující dlouhodobou compliance pacienta/klienta, je efektivní jen v individualizované podobě sestavené nutričním terapeutem ve spolupráci s pacientem/klientem, na základě jeho konkrétních zdravotních rizik (a případných onemocnění), režimových návyků, chuťových preferencí, a to vše s ohledem na jeho finanční možnosti a kulinární gramotnost.

Strava reflektující uvedená doporučení, musí být zároveň energeticky i biologicky plnohodnotná (tj. zajišťující ve správném poměru dostatek energie, potřebné dávky základních živin i dalších nutrientů) a vychází z pravidel správné životosprávy s důrazem na specifické potřeby každého pacienta/klienta.

Pro českou populaci mohou být výživová doporučení ESC interpretována či komentována například takto:

• Zvýšení podílu rostlinné stravy na úkor živočišné

Omezení spotřeby potravin živočišného původu se ukazuje z pohledu kardiovaskulární prevence jako velice výhodné. Zvýšíme tak podíl vlákniny ve stravě, snížíme spotřebu živočišných tuků, resp. tuků s vyšším podílem nasycených mastných kyselin (SFA), v případě masných výrobků také soli, což jsou další priority stravy v rámci doporučení.

U živočišných zdrojů je však nezbytné akcentovat i další

nutrienty, které tyto potraviny obsahují. Například vepřová kýta obsahuje ve 100 g 5 g SFA, ale také 19 g bílkovin. Hovězí kýta ve 100 g 2 g SFA, ale také 23 g bílkovin a 1,6 µg vit. B₁₂. Ementál v 50 g 9 g SFA, ale také 15,5 g bílkovin, 1 µg vit. B₁₂ a 550 mg Ca. Tyto potraviny tedy nelze vnímat pouze jako zdroj SFA.

V rámci každé skupiny potravin, je vždy možné najít nutričně výhodnou variantu s příznivým složením tuku, a tím zachovat potravinovou skupinu v dietě. Úplné vyloučení, či významné omezení konzumace více druhů, či dokonce celé skupiny potravin, vede ke karenci potřebných nutrientů (např. vyloučením masa, zejména „červeného“, k nedostatku vitamínu B₁₂ a železa, vyloučením mléčných výrobků k nedostatku vápníku apod.), zejména v rámci neodborných zásahů do složení stravy samotnými pacienty/klienty.

• **Limitace nasycených mastných kyselin pod 10 % energetických a jejich současné nahrazení mono- a polynenasycenými mastnými kyselinami a polysacharidy z celozrnných výrobků**

Mezi aterogenní nasycené mastné kyseliny patří zejména kyseliny laurová, myristová a palmitová (12–16 atomů uhlíku). Jejich hlavními zdroji jsou zejména tuky tropické a živočišné (s výjimkou tuku ryb).

V rámci praktických doporučení je tedy třeba zaměřit se na zdroje tuků používaných ve studené kuchyni, na tepelnou úpravu i na zdroje skrytých tuků v potravinách.

Nejčastěji jsou zmiňované živočišné tuky, tučné maso, tučné mléčné výrobky. Bohatým zdrojem SFA jsou však tuky tropické, s vyšším obsahem než tuky živočišné. Například kokosový tuk (90 % SFA), palmojádrový (85 % SFA) palmový (50 % SFA). Máslo pak obsahuje 65 % SFA v mléčném tuku.

Významným zdrojem jsou pekařské a cukrářské výrobky, zejména ty, které jsou s polevou či náplní (až 16 g SFA ve 100 g máčených sušenek nebo v porci zmrzliny).

Ve stravě je tedy třeba zaměřit se zejména na tuky na mazání a přípravu pokrmů (denní spotřeba), na tropické tuky a jejich zdroje, pekárenské a cukrářské výrobky, zejména s polevou či náplní, případně uzeniny.

Přednostně je třeba volit tuky s převahou nenasycených mastných kyselin, výhodou je vyšší obsah n-3 více nenasycených mastných kyselin. Obecně můžeme doporučit, že výhodnější složení mají tuky, které jsou za běžných okolností tekuté, a případně výrobky z nich vyrobené. V tučích, které jsou za běžných podmínek tuhé, převažují mastné kyseliny nasycené. Z tohoto pohledu jsou na studenou kuchyni vhodnější rostlinné roztíratelné tuky, na přípravu pokrmů oleje s vhodným složením mastných kyselin a dobrou tepelnou stabilitou (např. oleje řepkový či olivový).

Zcela zásadní roli mají tuky skryté v potravinách. Významným zdrojem nasycených mastných kyselin jsou uzeniny a další masné výrobky, vysokotučné mléčné výrobky (všechny uvedené zdroje jsou zároveň zdrojem cholesterolu), jemné a trvanlivé pečivo (croissanty, výrobky z listového a plundrového těsta, sušenky, oplatky), zejména ty s polevou či náplní, ale i rostlinné alternativy mléčných výrobků. Prospěšné nenasycené mastné kyseliny můžeme najít v ořechách, olejnatých semenech, tučných rybách a výrobcích z nich. Jsou zdrojem jak mono nenasycených mastných kyselin (MUFA), tak více nenasycených (PUFA), v různém poměru. V rostlinných zdrojích najdeme mezi PUFA tzv. esen-

ciální mastné kyseliny z řady n-3 a n-6. Jedná se o kyseliny linolovou (n-6) a α-linolenovou (n-3). V rámci dietních doporučení je třeba zdůraznit zejména zvýšení příjmu n-3 PUFA, které bývají ve stravě české populace často deficitní. Zdrojem je například lněné semeno, lněný olej, vlašské ořechy, v nezanedbatelném množství je obsahuje také řepkový olej. V návaznosti na reálné konzumační dávky a jejich frekvenci je zásadní doporučení řepkového oleje jako standardního oleje pro přípravu stravy. Významným zdrojem n-3 jsou ryby, zejména tučné.

• **Omezení transmastných kyselin na nejnižší možné množství**

Transmastné kyseliny (TFA), které vznikají při částečném ztužování tuků (při částečné hydrogenaci), se v naprosté většině výrobků na našem trhu již nevyskytují. Jejich zdrojem zůstává mléčný tuk (TFA přirozeně vznikají v trávicím traktu přežvýkavců), případně přípravě pokrmů za vysokých teplot, při použití nevhodného tuku (s nízkou tepelnou stabilitou, který se snadno přepaluje). Toto doporučení není složité v rámci běžného stravování dodržet.

• **Spotřeba soli pod 5 g na den**

Dostáhnout v pestré a vyvážené stravě snížení spotřeby soli pod 5 g je velice obtížné, zejména při běžném příjmu energie. Realita spotřeby soli se pohybuje významně nad limitem 5 g na den (až trojnásobně), snížení je tedy v naprosté většině případů žádoucí. V rámci praktických doporučení ke snížení spotřeby soli je vhodné zmínit největší zdroje soli (a sodíku) bez velkého významu ve výživě, tedy potravin a výrobků postradatelných. Ty by měly tvořit základ restrikcí. Jedná se o potraviny, které mají sůl ve svém názvu (slané, solené), uzeniny a další masné výrobky, koření směsi jejichž hlavní složkou je často sůl, potraviny ve slaných nálevech, některé instantní a dehydrované výrobky. Na místě je i doporučení k omezení – postupně až vyloučení paušálního dosolování již hotových pokrmů. Při jejich přípravě solit jen mírně a využívat i další suroviny k ochucení, jako jsou například bylinky.

Na příjmu soli se podílí více či méně také potraviny, které jsou však zdrojem důležitých nutrientů a ve správných jídelnících mají své místo. Jedná se například o pečivo, které v jednom kusu obsahuje až 0,5 g soli, přičemž často více soli/sodíku obsahují nutričně výhodnější celozrnné druhy (díky vyššímu obsahu vitaminů, minerálních látek, vlákniny) nebo tvrdé sýry, které kromě určitého množství sodíku obsahují také kvalitní bílkoviny, vitamin B₁₂ a významné množství vápníku.

Problematická je také někdy nižší kulinární gramotnost pacientů/klientů, kteří pak častěji při přípravě pokrmů využívají předpřipravených potravin, které často velké množství soli také obsahují.

V rámci omezení spotřeby soli je tedy důležité upozorňovat na nutričně nevýhodné potraviny a výrobky, a individuálně řešit spotřebu potravin, které jsou sice zdrojem soli/sodíku, ale mají ve výživě svůj důležitý význam.

• **Příjem 30–45 g vlákniny na den, přednostně z celozrnných výrobků**

Množství vlákniny ve stravě u většiny Čechů nedosahuje ani hodnot doposud doporučovaných (tedy cca 30 g). ESC doporučení uvádí doporučený příjem až 45 g. V rámci běžné

stravy je tohoto množství velmi problematické dosáhnout. Zdroji vlákniny jsou celozrnné výrobky, luštěniny, zelenina a ovoce. Tyto potraviny by měly být do jídelníčku pravidelně zařazovány. Pro naplnění doporučení by tedy každodenní strava měla obsahovat například 400 g ovoce a zeleniny, k tomu 100 g luštěnin (hmotnost v suchém stavu) a 100 g celozrnného pečiva.

Úskalím může být horší stravitelnost takové stravy (problematické zejména u starší populace), vyšší nároky na pitný režim, které s sebou zvýšený příjem vlákniny přináší či „břišní dyskomfort“ při skokovém zvýšení vlákniny ve stravě. V neposlední řadě je na místě vzít v úvahu případnou omezenou absorpci některých nutrientů (Ca, Fe) díky rychlejšímu průchodu tráveniny trávicím traktem. Navýšení obsahu vlákniny je tedy na místě, ale mělo by probíhat postupně s důrazem na pitný režim a se zohledněním ostatních nutričních faktorů.

- **Konzumace minimálně 200 g ovoce za den (minimálně 2–3 porce)**
- **konzumace 200 g zeleniny za den (minimálně 2–3 porce)**

Důležitá je pravidelná konzumace zeleniny a ovoce, ideálně jako součást každého denního jídla. Jedná se o potraviny, které jsou důležitým zdrojem vitaminů, minerálních látek a vlákniny.

V doporučeních uváděné množství je pro řadu pacientů/klientů významně větší množství, než jsou zvyklí konzumovat. U mnoha z nich je realitou zelenina konzumovaná obden, ovoce jen když dozraje na zahradě. Mnoho pacientů/klientů za zeleninu považuje jen saláty, možnosti, jak ovoce a zeleninu zařazovat do jídelníčku jako běžnou součást denních jídel, neznají a možnost využití šetrně tepelně upravené zeleniny si neuvědomují. Limitní je u mnoha pacientů/klientů také finanční nákladnost a problematická stravitelnost (zejména ve vyšších věkových skupinách).

Součástí doporučení tedy má být reálné zvýšení množství v jídelníčku (dle individuálních možností). Při současném doporučení preference celozrnných výrobků (popisováno výše), může jít o skokové zvýšení příjmu vlákniny, což může činit obtíže a vést k non-compliance pacienta/klienta. Postupujeme pozvolna, na základě aktuálních stravovacích návyků a preferencí pacienta/klienta.

- **Snížení spotřeby červeného masa na 350–500 g za týden, zejména na úrovni masných výrobků**

Snížená spotřeba masných výrobků je na místě. Jejich konzumace s sebou nese zvýšenou spotřebu nasycených mastných kyselin, soli, pokud ve stravování nahrazují maso, také významně nižší příjem bílkovin. Na druhou stranu maso je jako zdroj kvalitních bílkovin velice cenné, zohlednit je třeba v rámci doporučení o jeho konzumaci také obsah dalších prospěšných látek, jako je například vitamin B₁₂ či železo. Pojem „červené“ maso nemá oporu v legislativě. Obecně se uvádí, že jde o maso hovězí, vepřové, případně telecí, skopové a jehněčí. Problematické jsou z výživového pohledu 3 oblasti: obsah tuku, druh tepelné úpravy, výrobky z masa. Maso obsahuje více či méně tuku a v rámci prevence je tak vhodné nejučasnější druhy z jídelníčku izolovat či významně omezit. Úpravy při vysokých teplotách s sebou přináší vznik nežádoucích látek, vhodnější je tedy přírodní úprava.

Masné výrobky jsou někdy i pacienti/klienty vnímány jako alternativa masa. Tak to ale není.

V ČR se ročně spotřebuje přes 40 kg vepřového masa a cca 5x méně masa hovězího. Snížení spotřeby vepřového, zejména tučného masa, je tedy na místě, striktní vyloučení „červeného“ masa by však mělo být řešeno v širším kontextu nutričních potřeb každého pacienta/klienta s vnímáním přínosných nutrientů v mase obsažených.

- **Doporučení konzumace ryb 1–2x týdně, přednostně ryby tučné**

Spotřeba ryb je v ČR nízká. Podle statistických údajů se pohybuje do 6 kg na osobu a rok, což odpovídá necelé jedné porci ryb týdně. Mezi nejčastěji zmiňované „překážky“ v konzumaci ryb jsou uváděny: vysoká cena, neznalost úprav, kosti. V souvislosti s doporučením ke konzumaci ryb jsou nejčastěji zmiňované tuňák či losos. Výběr však může být rozšířen i na další druhy, jako jsou např. sledě či makrela, a to včetně úpravy naložením v nálevu. Tyto druhy patří také mezi výživově zajímavé, navíc nekladou nároky na kulinární schopnosti, protože je možné do jídelníčku zařadit již zpracované (například sledě v kyselém nálevu, uzená makrela apod.). Doporučení by tak měla směřovat nejen na tučnější mořské ryby, ale na ryby obecně, s výhodou je možné do jídelníčku zařadit i některé rybí výrobky.

- **Konzumace 30 g nesolených ořechů denně**

Toto doporučení může přinášet nutriční výhody, je však třeba mít na paměti, že ořechy by měly být v naturální formě (nikoli pražené) a ideálně ty, které jsou nutričně výhodné (například vlašské ořechy, které patří mezi suroviny lokální a obsahují prospěšné složení mastných kyselin – s vyšším podílem nenasycených). Na druhou stranu je třeba vnímat jejich vysokou energetickou hodnotu danou až 70% podílem tuku. Tedy vhodné ořechy zařadit například na místo sníženého příjmu zdrojů nasycených tuků.

- **Omezení konzumace alkoholu na maximálně 100 g za týden**

Spotřeba alkoholu na osobu a rok je v ČR oproti doporučení téměř dvojnásobná (192 g/os./rok). V rámci edukací je řešeno několik úskalí: časté podceňování konzumovaného množství alkoholu či domněnka, že „pivo není alkohol“.

V rámci doporučení je třeba se zaměřit na zjištění skutečného množství konzumovaného alkoholu a řešit reálné možnosti snížení. Důležité je přihlídnutí k faktu, že rizikové může být, kromě samotného množství alkoholu, také zvýšený příjem cukru, případně tuku (například míšené nápoje se smetanou, smetanové likéry).

- **Významná restrikce spotřeby slazených nealkoholických nápojů včetně ovocných džusů**

Limit pro přidání cukru v jídelníčku se pohybuje na úrovni maximálně 10 % energetických, což představuje zhruba 50–60 g cukru na den. V rámci stravy je důležité snížit existující konzumaci jednoduchých sacharidů (cukrů), ale také zabránit zvýšení jejich konzumace v rámci nesprávně pochopených pravidel stravy (omezení tuků vede k vyšší konzumaci cukrů). Typické je omezení příjmu (nasycených) tuků s chuťovou kompenzací potravinami s vyšším obsahem cukru. Zdroje sacharidů by měly být především ve formě komplexních sacharidů, s vyšším podílem vlákniny.

Při omezení spotřeby jednoduchých sacharidů je vhodné zaměřit se právě na konzumaci slazených nápojů. Jejich preference v rámci doporučeného pitného režimu (přibližně 35 ml na kilogram tělesné hmotnosti a den) může neúměrně zvyšovat jak příjem cukru, tak celkový energetický příjem (a hladinu krevního cukru). Pacienti/klienti často nevnímají množství cukru v sirupu ředěném vodou (při doporučeném ředění obsahují stejné množství cukru jako slazené limonády), ovocných džusů (100% džusy se nesmí přislažovat, ale obsah cukru z ovocných koncentrátů je totožný s obsahem přidávaného cukru v limonádách), či v sirupech používaných jako alternativa cukru. Preference neslazených či výrazně ředěných nápojů je důležitou součástí doporučení, a to pro nápoje studené i teplé (nápoje z automatů).

Závěr

Úpravy stravy vycházející z výživových doporučení by měly být vždy individuálně přizpůsobeny. V rámci nich je třeba přihlížet k lokálním specifikům, a na jejich podkladě doporučení interpretovat. Základem je řešení rizikových, a naopak, výživově výhodných nutrientů a potravin. Vše by však mělo být součástí komplexního přístupu ke složení jídelníčku a celkovému stravování. Praktické rady a cíle v edukaci korespondující s výživovými doporučeními pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi můžeme zjednodušeně shrnout takto:

- Snížení spotřeby tuku a preferenci rostlinných olejů a tuků s vyšším obsahem PUFA
- Snížení spotřeby tučného masa, uzenin a dalších masných výrobků
- Preference méně tučných mléčných výrobků
- Zařazení ryb do jídelníčku
 - nejlépe alespoň 2krát týdně
- Řešení složení pekařských a cukrářských výrobků – obsah SFA
 - jemné a trvanlivé pečivo, zejména s plevou a náplní
- Konzumace dostatečného množství zeleniny a ovoce, převážně v syrovém stavu
 - ideálně alespoň 400 g denně – porce ke každému dennímu jídlu nebo jako jeho součást
- Omezení spotřeby jednoduchých sacharidů a cukru
 - zejména na úrovni slazených nápojů, sladkostí, moučnicků, cukrářských výrobků
- Eliminace či významné omezení konzumace alkoholu
- Preference celozrnných výrobků (pečiva, ale také např. celozrnných těstovin či neloupané rýže), a luštěnin, které jsou bohaté na vlákninu
- Omezení spotřeby soli na úrovni dosolování, potravin slaných a solených, kořenících směsí, předpřipravených potravin a masných výrobků
- V rámci kulinárních úprav omezit smažení

LITERATURA

1. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y. M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 00, 1111 ESC GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehab484. Dostupné na: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehab484/6358713>.
2. Koskinas K. C. et al. ESC Clinical Practice Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: What Patients Need to Know.
3. Kohout P. et al. Klinická výživa: Výživa v prevenci a léčbě Poruch metabolismu tuků (Boháčová V., Vrablík M.). Galén 2021. ISBN 97880-7492-555-9.
4. Boháčová V., Starnovská T. Úskalí dietoterapie při dyslipidemiích. *AtheroRev* 2020; 5(1): 37-41. Dostupné na: <https://www.atheroreview.eu/casopisy/athero-review/2020-1-6/uskali-dietoterapie-pri-dyslipidemiich-121299>.
5. Výživová doporučení pro obyvatelstvo ČR. Dostupné na: <https://www.vyzivaspol.cz/zdrava-trinactka-strucna-vyzivova-doporuceni-pro-obyvatelstvo/>.
6. Velíšek J, Hajšlová J., *Chemie potravin I.*, 3. vydání, OSSIS 2009, 88-103.
7. program NutriProExpert (www.nutridata.cz).
8. Spotřeba potravin v ČR. ÚZIS.cz.

Časný rozvoj hypertenze zvyšuje riziko poškození cílových orgánů ve středním věku

MUDr. Petra Vysočanová, Ph. D.

Poradna pro léčbu hypertenze

Interní kardiologická klinika, FN Brno

Souhrn

Poškození cílových orgánů zprostředkované hypertenzí jsou běžnou komplikací hypertenze, které zvyšují riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění, a to i u dobře kontrolovaných hypertenzí. Cílem analýzy dat ze studie CARDIA bylo odpovědět na otázku, zda má věk při vzniku hypertenze vliv na rozvoj poškození cílových orgánů ve středním věku. Zahrnuto bylo 2 680 účastníků, kterým bylo v roce zařazení do studie (1985) 18–30 let, podstoupili v letech 1985–2011 8 měření krevního tlaku a dále echokardiografické vyšetření, měření kalcifikace koronárních tepen a vyšetření albuminurie. Zjišťován byl věk při případném vzniku hypertenze, který byl definován jako naměřená hodnota TK $\geq 140/90$ mm Hg při 2 po sobě následujících měřeních nebo první preskripce antihypertenziv. Pacienti pak byli rozděleni do skupiny se vznikem hypertenze před 35. rokem věku, ve věku 35–44 let a ve věku ≥ 45 let. Po úpravě na potenciální zavádějící faktory (rizikové faktory poškození cílových orgánů, systolický tlak krve) byl zjišťován poměr šancí přítomnosti jednotlivých parametrů poškození cílových orgánů v závislosti na věku vzniku hypertenze. Výsledky ukázaly, že při porovnání s jedinci s normálním krevním tlakem měli účastníci se začátkem hypertenze před 35. rokem věku 2,29x vyšší šanci, že budou mít ve věku 43–55 let hypertrofii levé komory, 2,06x vyšší pravděpodobnost diastolické dysfunkce, 2,94x větší výskyt kalcifikací koronárních tepen a 1,12x vyšší záchyt albuminurie. Ve skupině účastníků, u nichž se hypertenze objevila ve věku 35–44 let, byl zachycen častější nález hypertrofie levé komory a kalcifikace koronárních tepen ve středním věku. Pokud se hypertenze objevila po 45. roku věku, nebylo riziko poškození cílových orgánů ve středním věku zvýšené. Autoři této práce zdůrazňují, že při identifikaci pacientů s hypertenzí s vysokým rizikem je potřebné zohlednit věk vzniku hypertenze. **Klíčová slova:** HMOD, hypertenze, kardiovaskulární mortalita, věk při vzniku hypertenze, hypertrofie levé komory, kalcifikace koronárních tepen, diastolická dysfunkce, albuminurie

Úvod

Poškození cílových orgánů je častou komplikací hypertenze, které zvyšuje riziko kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Regrese orgánového poškození zprostředkované hypertenzí (HMOD) je spojena s nižší KV morbiditou i mortalitou nezávisle na snížení krevního tlaku. Je známo, že časný rozvoj hypertenze zvyšuje KV mortalitu, nebylo nicméně dosud jasné, zda je časný vznik hypertenze spojen také s vyšším rizikem HMOD ve středním věku.

Metody

Prospektivní kohortová studie CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) hodnotila rizikové faktory rozvoje KV onemocnění u 5 115 mladých dospělých, kterým bylo v roce 1985 při zařazení do studie 18–30 let. Studie probíhala do roku 2011. Do popisované analýzy bylo zařazeno 2 680 účastníků této studie, kteří podstoupili v letech 1985–2011 8x měření krevního tlaku a v roce 2010 nebo 2011 echokardiografické vyšetření, měření kalcifikace koronárních tepen a vyšetření albuminurie. Jako základní sledovaný parametr byl zvolen věk v době vzniku hypertenze. Byl definován jako TK $\geq 140/90$ mm Hg při 2 po sobě následujících měřeních nebo zahájení preskripce

antihypertenziv. Účastníci byli rozděleni do 4 skupin: 1) se vznikem hypertenze před 35. rokem věku, 2) se vznikem hypertenze ve věku 35–44 let, 3) se vznikem hypertenze ve věku ≥ 45 let a 4) bez hypertenze. Jako cílové proměnné byl sledován výskyt hypertrofie levé komory (LK), diastolické dysfunkce LK, kalcifikace koronárních tepen a albuminurie, zjištěné při vyšetření v roce 2010/2011. Hypertrofie LK byla definována jako index hmoty levé komory (LVMI) > 115 g/m² u mužů a > 95 g/m² u žen, diastolická dysfunkce LK jako poměr mezi vrcholovou rychlostí průtoku v časně a pozdní diastole $> 2,0$ nebo $< 0,8$, kalcifikace koronárních tepen jako Agastonovo skóre ≥ 100 při CT koronarografii a albuminurie jako poměr albumin:kreatinin > 30 mg/g. Hodnocena byla souvislost mezi věkem vzniku hypertenze a výskytem HMOD a počtem postižených orgánů (0,1 nebo ≥ 2) ve středním věku. Vztah mezi věkovou skupinou vzniku hypertenze a přítomností HMOD byl hodnocen pomocí univariačního a multivariačního logistického regresního modelu. V multivariačním modelu byly jako potenciálně zavádějící parametry zohledněny věk, pohlaví, BMI, celkový cholesterol, HDL cholesterol, kouření, užívání antihypertenziv, diabetes mellitus, rasa a systolický tlak krve.

Výsledky

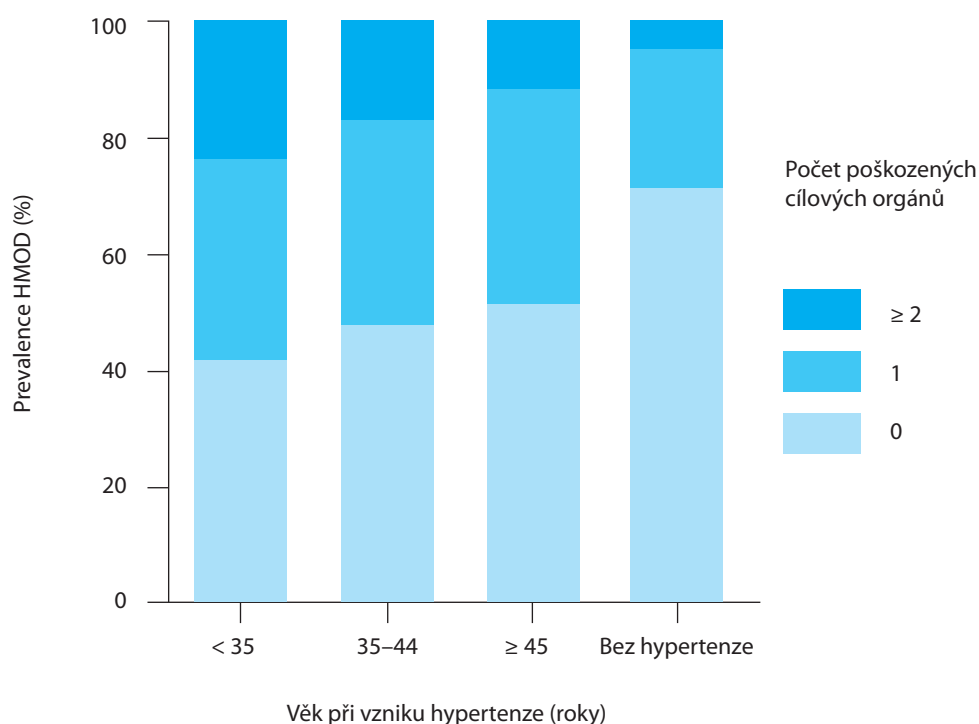
Průměrný věk účastníků při vstupu do studie byl 25 let, při závěrečném vyšetření pak 50 let. Ženy tvořily 57 %. Pacienti se vznikem hypertenze před 35. rokem věku byli častěji muži, kuřáci, s vyšším BMI a měli častěji diabetes. Prevalence hypertrofie a diastolické dysfunkce LK, kalcifikace koronárních tepen a albuminurie stoupala se snižujícím se věkem vzniku hypertenze. V neupraveném univaričním modelu měli účastníci se vznikem hypertenze před 35. rokem věku v porovnání s účastníky bez hypertenze poměr šancí (OR) na přítomnost hypertrofie LK 3,35 (95% CI, 2,16–5,20), na přítomnost koronární kalcifikace 4,33 (95% CI 2,61–7,18), na přítomnost albuminurie 3,49 (95% CI 1,91–6,36) a na přítomnost diastolické dysfunkce LK 2,17 (95% CI 1,22–0,85). V adjustovaném modelu činily tyto OR 2,29 (95% CI 1,36–3,86) u hypertrofie LK, 2,94 (95% CI, 1,57–5,49) u koronární kalcifikace, 1,12 (95% CI 0,55–2,29) u albuminurie a 2,06 (95% CI, 1,04–4,05) u diastolické dysfunkce LK (*Tabulka 1*). Z tabulky je patrné, že rozvoj hypertenze ve věku 35–44 let je spojen s významným zvýšením šance na přítomnost hypertrofie LK (OR = 1,37, 95% CI 1,12–2,48) a kalcifikace koronárních tepen (OR = 1,83, 95% CI 1,10–3,05) ve věku 47–55 let. Vznik hypertenze po 45. roce věku nemá na výskyt HMOD ve středním věku významný vliv. Časný rozvoj hypertenze byl také spojen s vyšší šancí postižení nejméně 2 cílových orgánů. To bylo zjištěno u 24,5 % účastníků se vznikem hypertenze před 35. rokem věku (*Obr. 1*).

Diskuse

Tato analýza ukázala, že vznik hypertenze ve věku < 35 let je spojen s výrazně vyšší šancí na rozvoj hypertrofie LK, diastolické dysfunkce LK, koronární kalcifikace a albuminurie ve středním věku. Šance na výskyt každého z uvedených projevů HMOD ve věku 43–55 let byla u účastníků s časným rozvojem hypertenze jednoznačně vyšší než u těch bez hypertenze. Podle autorů jde o první publikovanou studii, která hodnotila vztah mezi věkem vzniku hypertenze a výskytem HMOD.

Předchozí studie prokázaly, že časný vznik hypertenze je silným prediktorem KV onemocnění v pozdějším životě. Např. přítomnost hypertenze ve věku 40–49 let byla ve studii z roku 1987 provedené v 34 ambulancích primární péče spojena s 5,2x vyšší šancí na výskyt KV příhod v porovnání s jedinci stejného věku bez hypertenze. Naopak u jedinců se vznikem hypertenze ve věku 60–65 let bylo toto riziko zvýšeno jen 1,2. Data z Framinghamské studie ukázala, že objektivně zjištěný vznik hypertenze před 55. rokem znamená 2,2x vyšší KV mortalitu v porovnání s jedinci bez hypertenze, ale u pacientů s rozvojem hypertenze po 65. roce věku je KV mortalita zvýšená už jen 1,5x.

Vzhledem k tomu, že podle dříve provedených studií, přítomnost HMOD zvyšuje riziko KV onemocnění u hypertoniků až 7x, upozorňuje výsledek této práce na klinickou důležitost časně diagnostiky vysokého krevního tlaku a důslednou léčbu zvláště u mladých nemocných, s výběrem vhodných antihypertenziv, která snižují riziko rozvoje



Obr. 1: Podíl pacientů s poškozením 0, 1 nebo ≥ 2 cílových orgánů

Tabulka 1: Poměr šancí (OR) škození cílových orgánů podle věku vzniku hypertenze po zohlednění dalších rizikových faktorů

Věk při vzniku hypertenze	Hypertrofie LK		Koronární kalcifikace		Albuminurie		Diastolická dysfunkce	
	n/N	OR (95% CI)	n/N	OR (95% CI)	n/N	OR (95% CI)	n/N	OR (95% CI)
< 35	33/94	2,29 (1,36–3,86)†	22/94	2,94 (1,57–5,49)*	14/94	1,12 (0,55–2,29)	15/94	2,06 (1,04–4,05)‡
35–44	73/251	1,67 (1,12–2,48)‡	40/251	1,83 (1,10–3,05)‡	36/251	1,25 (0,74–2,09)	31/251	1,59 (0,93–2,73)
≥ 45	32/136	1,23 (0,74–2,03)	28/136	1,41 (0,79–2,52)	10/136	0,62 (0,29–1,34)	16/136	1,44 (0,75–2,79)
Bez hypertenze	306/2199	1,00	145/2199	1,00	105/2199	1,00	177/2199	1,00

HMOD. Vzhledem k tomu, že zvýšení tlaku krve je nebolestivé, je na místě po výskytu hypertenze u mladých aktivně pátrat a nespolehat se na její náhodný záchyt.

Autoři také poznamenávají, že faktorem, který přispívá k rozvoji HMOD, je celková délka expozice vysokému tlaku krve.

Závěr

Podle této práce časný vznik hypertenze silně koreluje se záchytem HMOD ve středním věku. HMOD je dobře

známý významný rizikový faktor KV příhod, jako je infarkt myokardu a cévní mozkové příhody, který je nezávislý na hodnotě krevního tlaku. Popsané výsledky tak potvrzují důležitost zohlednění věku vzniku hypertenze při identifikaci pacientů s vysokým rizikem vzniku komplikací hypertenze a KV onemocnění. Poukazují na nutnost prevence rozvoje HMOD či její případné regrese s cílem předcházet manifestnímu KV onemocnění u mladých pacientů. To umožní jediné časný záchyt hypertenze a její agresivní léčba, která bývá u mladých často podceňována.

LITERATURA

1. Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. Hypertension. 2019 Jul 1: HYPERTENSIONAHA11913069.

Studie PARADISE MI

Angiotensin Receptor – Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction

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

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

Úvod

Inhibitor neprilysinu a receptoru AT1 pro angiotenzin II (ARNI) – sacubitril-valsartan snižuje mortalitu i hospitalizace pro srdeční selhání účinněji než léčba inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEi) u pacientů se symptomatickým srdečním selháním jak ukázala studie PARADIGM-HF (1). Není však známo, zda sacubitril-valsartan může zlepšit výsledky u pacientů s akutním infarktem myokardu, kteří mají sníženou srdeční funkci.

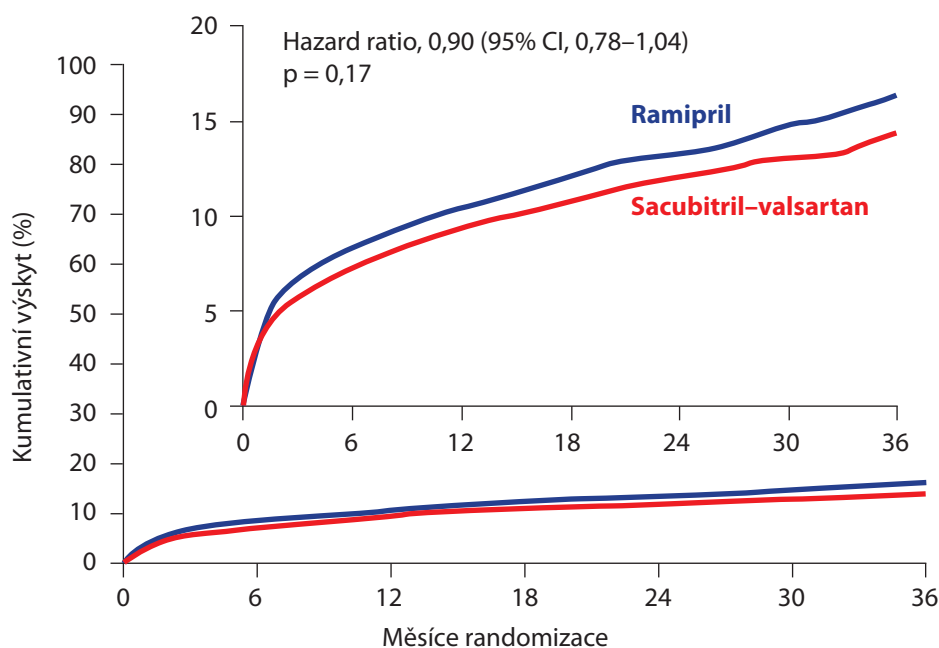
Uspořádání a metodika

Mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivní srovnávací studie zkoumala, zda je sacubitril-valsartan účinnější než ACE inhibitor ramipril ve

snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo manifestního srdečního selhání u pacientů s akutním infarktem myokardu (2).

Do studie PARADISE MI byli zařazeni nemocní bez srdečního selhání v anamnéze, kteří v předchozím týdnu prodělali akutní infarkt myokardu – komplikovaný sníženou ejekční frakcí levé komory, plicní kongescí nebo obojím. Nemocní randomizovaní dostali léčbu sacubitril-valsartanem nebo ramipilem dvakrát denně.

Primárním výsledkem byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo incidentního srdečního selhání (hospitalizace pro srdeční selhání nebo symptomatické ambulantní srdeční selhání).



Počet v riziku

Ramipril	2831	2577	2318	1725	1091	570	278
Sacubitril-valsartan	2830	2614	2342	1732	1101	568	280

Obř. 1: Kumulativní výskyt primárního cíle

Tabulka 1: Tabulka primárního a sekundárních cílů				
	Sacubitril-Valsartan	Ramipril	HR (95% CI)	Hodnota p
Primární cíl	338 (11,9 %)	373 (13,2 %)	0,9 (0,78–1,04)	0,17
Podskupiny primárního cíle				
KV úmrtí	137/338 (40,5 %)	136/373 (36,5 %)		
Hospitalizace pro SS	164/338 (48,5 %)	187/373 (50,1 %)		
Amb. epizoda SS	37/338 (10,9 %)	50/373 (13,4 %)		
Sekundární cíle				
Úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro SS – počet (%)	308 (10,9)	335 (11,8)	0,91 (0,78–1,07)	
Hospitalizace pro SS nebo ambul. epizoda pro SS – počet (%)	201 (7,1)	237 (8,4)	0,84 (0,70–1,02)	
Úmrtí z KV příčiny, nefatální IM nebo nefatální CMP – počet (%)	315 (11,1)	349 (12,3)	0,90 (0,77–1,05)	
Úmrtí z KV příčiny a celkové hospitalizace pro SS, IM či CMP – počet	591	682	0,84 (0,70–1,00)	
Úmrtí z KV příčiny – počet (%)	168 (5,9)	191 (6,7)	0,87 (0,71–1,08)	
Úmrtí z jakékoli příčiny – počet (%)	213 (7,5)	242 (8,5)	0,88 (0,73–1,05)	
<i>KV – kardiovaskulární</i> <i>SS – srdeční selhání</i> <i>IM – infarkt myokardu</i> <i>CMP – cévní mozková příhoda</i>				

Výsledky

Randomizaci podstoupilo celkem 5 661 pacientů; 2 830 byl podán sacubitril-valsartan a 2 831 dostalo ramipril. Medián sledování byl 22 měsíců, *Tabulka 1* ukazuje dosažení primárního a sekundárních cílů a *Obr. 1* graf výskytu primárního cíle.

Závěr

U pacientů s akutním infarktem myokardu a sníženou ejekční frakcí levé komory, plicní kongescí nebo obojím nebyl sacubitril-valsartan spojen s nižším kombinovaným rizikem úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo srdečního selhání ve srovnání s ramipilem.

LITERATURA

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
2. M.A. Pfeffer, B. Claggett, E.F. Lewis, et al. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021;385:1845-55.

PACMAN-AMI – randomizovaná klinická studie

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Souhrn

PACMAN-AMI je multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie, do které bylo zařazeno 300 pacientů s akutním infarktem myokardu. Do 24 hodin po provedené PCI byla nasazena kombinovaná terapie rosuvastatin 20 mg a aliokumab 150 mg 2x měsíčně subkutánně anebo rosuvastatin a placebo a byla sledována změna struktury aterosklerotických plátů po 52 týdnech. Kombinovaná terapie byla účinnější než monoterapie statinem v redukci procentuálního objemu plátu, byla účinnější v regresi lipidového jádra a v progresi tloušťky vazivové čepičky nad sledovanými pláty v koronárních artériích. Terapie aliokumabem v kombinaci se statinem dosáhla větší regresi a stabilizaci aterosklerózy než monoterapie rosuvastatinem.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, hypolipidemická léčba, PCSK9 inhibitor, aterosklerotický plát

Summary

PACMAN-AMI is the multicenter, randomized, double-blind clinical trial, in which 300 patients with acute myocardial infarction were included. Alirocumab 150 mg twice a week was added, compared with placebo, to rosuvastatin 20 mg, during 24 hours after the PCI, and changes of atherosclerotic plaque structure were followed after 52 weeks. The combined therapy resulted in significantly greater coronary plaque regression, greater reduction of lipid core burden and greater increase of fibrous cap thickness in comparison to statin monotherapy. Greater atherosclerosis regression and stabilization were reached among patients treated by alirocumab with statin then rosuvastatin monotherapy.

Key words: Acute myocardial infarction, lipid lowering therapy, inhibitor of PCSK9, atherosclerotic plaque

Úvod

Složení aterosklerotického (AS) plátu v koronárních tepnách ovlivňuje pravděpodobnost rozvoje nestabilního plátu, který může vést k trombóze nad narušeným plátem a k rozvoji akutního infarktu myokardu (AIM). V současné době existují zobrazovací metody, které dokážou změřit velikost ateromu (IVUS – intravaskulární ultrasonografie), velikost lipidového jádra (NIRS – near infrared spectroscopy) i tloušťku vazivové čepičky (OCT – optická koherentní tomografie).

Řada statinových studií prokázala, že čím nižší je hladina cholesterolu (chol), resp. LDL-chol, tím je menší riziko vzniku AIM. Předpokládá se, že dochází ke stabilizaci již přítomných AS plátů a k prevenci vzniku nových plátů. Především vysoké dávky statinů stabilizují AS pláty, jak prokázala např. studie REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), ve které 80 mg atorvastatinu nevedlo k progresi AS, zatímco léčba 40 mg pravastatinu ano (1). Pokud se sníží koncentrace LDL-chol pod 1,55 mmol/l, dochází k významné regresi AS, jak bylo prokázáno ve studii s rosuvastatinem v dávce 40 mg ve studii ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) (2). Kombinovaná terapie statinu s ezetimibem, která ještě více redukuje koncentraci LDL-chol, vede ke zmenšení objemu AS plátu; prokázala to např. studie

PRECISE IVUS (Plaque Regression With Cholesterol Absorption Inhibitor or Synthesis Inhibitor Evaluated by Intravascular Ultrasound), ve které kombinace atorvastatin + ezetimib vedla k větší regresi AS plátu ve srovnání s monoterapií atorvastatinem (3).

Ve studii GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) léčba evolokumabem v kombinaci se statinem byla ještě účinnější než monoterapie statinem (4). Další studie s PCSK9 inhibitorem evolokumabem HUYGENS (Imaging of Coronary Plaques in Participants Treated With Evolocumab) ukázala, že kromě redukce objemu AS plátu došlo také k zesílení fibrózní čepičky, což významně přispívá ke stabilizaci aterosklerózy u pacientů po AIM (5). Autoři studie PACMAN-AMI (Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction) si položili otázku, jak se změní struktura AS plátů u pacientů s AIM při včasném zavedení léčby PCSK9 inhibitorem aliokumabem v kombinaci s intenzivní léčbou statinem (6).

Metodika studie

Studie PACMAN-AMI je multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená studie, která probíhala v 9 centrech 4 evropských zemí (Švýcarsko, Rakousko, Dánsko a Ho-

landsko). Do studie byli zařazeni pacienti ve věku nad 18 let, kteří prodělali akutní perkutánní koronární intervenci (PCI) jako léčbu STEMI (ST elevation myocardial infarction) nebo non-STEMI a kterým byla zjištěna během koronární angiografie ateroskleróza bez významné stenózy na proximálních částech dvou arterií, které neměly vztah k proběhlé koronární ischemii. Pro vstup do studie byla také rozhodující koncentrace LDL-chol, která u pacientů léčených statiny měla dosahovat hodnot 1,8 mmol/l (70 mg/dcl) a více a u neléčených pacientů 3,2 mmol/l (125 mg/dcl) a více. Mezi hlavní vylučovací kritéria patřila ICHS tří velkých tepen nebo levé hlavní koronární tepny, aortokoronární bypass (CABG) v anamnéze, těžká ledvinová dysfunkce a statinová intolerance.

Do studie bylo zařazeno celkem 300 pacientů (s 52,7 % mělo STEMI, 47,3 % non-STEMI), kteří byli randomizováni do 24 hodin po provedení PCI na léčbu alirokumabem 150 mg 2krát měsíčně subkutánně nebo placebo. Léčba byla přidána k rosuvastatinu 20 mg denně a trvala 52 týdnů. Před zahájením léčby a v 52. týdnu po léčbě byly provedeny zobrazovací metody na nejméně dvou stejných koronárních artériích, které nesouvisely s AIM, měly AS plát se stenózou 20–50 %. Byl proveden IVUS, NIRs a OTC (viz výše).

Výsledky studie

Intenzivnější kombinovaná terapie významně více redukovala celkový, LDL-cholesterol i ostatní složky lipidového metabolismu včetně Lp(a), jak se očekávalo. Průměrná hodnota LDL-chol byla ve skupině léčené inhibitorem PCSK9 v kombinaci se statinem 0,61 mmol/l, ve skupině léčené pouze rosuvastatinem 1,92 mmol/l.

Primárním cílem studie byla změna procentuálního objemu aterosklerotických plátů (PAV) po kombinované 52týdenní léčbě. Významně větší redukce PAV byla zjištěna ve skupině léčené alirokumabem v kombinaci se statinem (-2,13 %; CI: -2,53 až -1,73) než ve skupině léčené placebem a statinem: -0,92 % (CI: -1,28 až -0,56 %). Rozdíl v redukci PAV mezi skupinami byl statisticky významný ($p < 0,001$).

Sekundární cíle byly čtyři (Tabulka 1).

1. Průměrný normalizovaný celkový objem plátů byl více redukován ve skupině léčené statin + alirokumab oproti placebové skupině ($p < 0,01$).
2. Obsah lipidů v jádře AS plátů zjišťovaný NIRs byl více redukován opět ve skupině léčené PCSK9 se statinem ($p < 0,004$).

3. Změna v tloušťce fibrózní čepičky na povrchu AS plátů byla výrazně zvětšena u pacientů léčených kombinovanou hypolipidemickou terapií ($p < 0,001$).

4. počet centrálně evidovaných příhod byl také nižší ve skupině léčené statin + alirokumab ve srovnání se skupinou léčenou pouze statinem.

Nežádoucí účinky ve formě lokální reakce po aplikaci injekce byly zaznamenány u 6,1 % pacientů v alirokumabové skupině oproti 3,3 % ve skupině placebové. U pacientů léčených alirokumabem se vyskytly ve 2 % neurokognitivní příhody, zvýšení jaterního testu ALT u 0,7 % a celková alergická reakce u 3,4 % ve srovnání s placebovou větví, kde se žádné z těchto příhod nevyskytovaly.

Závěr

U pacientů po AIM vedlo přidání alirokumabu 150 mg 2x měsíčně s.c. k perorálně podávanému rosuvastatinu 20 mg denně po dobu 52 týdnů k významně větší regresi AS plátů ve sledovaných koronárních artériích, které neměly vztah k proběhlé ischemii.

Komentář

Již řada studií, ve kterých byla sledována kombinovaná terapie hypolipidemiky včetně inhibitorů PCSK9 na kvalitu AS plátů, prokázala, že čím nižší je hladina LDL-chol, tím více regredují AS pláty, jsou stabilnější a méně vulnerabilní. Především u pacientů s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční je třeba dosahovat cílových hodnot LDL-chol, tj. pod 1,4 mmol/l a zároveň snížit koncentraci LDL-chol alespoň o 50 % výchozí hodnoty. Nemělo by se zapomínat ani na pacienty v extrémním kardiovaskulárním riziku, tj. na pacienty, kteří prodělali v posledních 2 letech dvě akutní kardiovaskulární příhody, u těch by se měla hladina LDL-chol pohybovat pod 1 mmol/l! (7). K dosažení výše uvedených cílových hodnot LDL-chol ve většině případů je nutná kombinace statinu s ezetimibem případně s inhibitorem PCSK9.

Na základě studie PACMAN-AMI by u pacientů s AIM bylo optimální zahájit intenzivní kombinovanou terapii s PCSK9 inhibitorem co nejdříve, tj. nejlépe do 24 h po PCI. Podle současných doporučených postupů by pacienti po AIM měli dosáhnout cílových hodnot LDL-chol do tří měsíců po AIM. Intenzivní hypolipidemická léčba jednak vede k dosažení cílových hodnot LDL-chol a jednak vede k regresi již přítomné AS a ke změně struktury AS plátu (zmenšení lipidového jádra a ztlustění ochranné vazivové čepičky), což

Tabulka 1: sekundární cíle studie PACMAN-AMI

	alirokumab + rosuva	placebo + rosuva	rozdíl mezi skupinami (p)
Průměrný normalizovaný celkový objem plátu (mm ³)	-26,12 % CI: -30,07 až -22,17	-14,97 % CI: -18,14 až -11,80	< 0,001
Index lipidového jádra v oblasti 4 mm (NIRS)	-79,42	-37,60	< 0,006
Průměrná minimální tloušťka vazivové čepičky (μm)	+62,67 CI: 48,84 až 76,50	+33,19 CI: 22,22 až 44,16	< 0,001
Celková mortalita	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	
Kardiální úmrtí	2 (1,4 %)	0	
Infarkt myokardu	2 (1,4 %)	3 (2 %)	
Koronární revaskularizace	12 (8,2 %)	28 (18,5 %)	

je důležitým mechanismem pro snížení vulnerability plátu. V dalším výzkumu by se měl sledovat efekt této léčby na snížení klinických příhod a na KV mortalitu u této populace pacientů.

V současné klinické praxi se však často nedaří včasné zahájení a pokračování v intenzivní hypolipidemické terapii. Vážným problémem je včasná kontrola pacienta po AIM u spádového kardiologa, inercie lékařů k intenzivní statinové léčbě (nadhodnocování statinové intolerance nebo

obavy z nízkých hladin LDL-chol) i ke kombinované hypolipidemické léčbě (statin + ezetimib) a inercie k posílání pacientů včas do Center léčby PCSK9. Velkou roli však také hraje nedostatečná adherence pacientů k doporučené léčbě. Obavy z nízkých hladin LDL-chol jsou neopodstatnělé, jak ukázaly studie s PCSK9 inhibitory. Jediným vedlejším účinkem je zvýšené riziko vzniku diabetu, ale i u těchto pacientů hypolipidemická léčba významně snižuje KV nemocnost a úmrtnost.

LITERATURA

1. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Mar 3;291(9):1071-80. doi: 10.1001/jama.291.9.1071.
2. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1556-65. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
3. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015 Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065.
4. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients. The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(22):2373-2384. doi:10.1001/jama.2016.16951.
5. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2022 Jul, 15 (7) 1308–1321.
6. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction. The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(18):1771-1781. doi:10.1001/jama.2022.5218.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.

Studie EMPULSE

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

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

Souhrn

V nových Guidelines pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021 jsou glifloziny uvedeny jako jeden ze čtyř základních pilířů léčby chronického srdečního selhání (CHSS). Dosud byly provedeny studie, které prokázaly jejich účinek u pacientů s kompenzovaným CHSS (studie DAPA-HF a EMPEROR Reduced) se sníženou ejekční frakcí, ale i se zachovalou ejekční frakcí (studie EMPEROR Preserved). První studie u pacientů s dekompenzací SS byla studie SOLOIST WHF, která prokázala účinek sotagliflozinu. Studie EMPULSE hodnotila podávání empagliflozinu pacientům s akutním SS po stabilizaci klinického stavu. Došlo ke zlepšení primárního cíle: úmrtí, počet událostí srdečního selhání (hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo neplánovaná ambulantní kontrola), doba do první události srdečního selhání a změna hodnoty v Kansaském dotazníku kvality života mezi vstupem a 90. dnem. Léčba byla dobře tolerována, s podobnými nežádoucími účinky jako v placebové větvi.

Klíčová slova: srdeční selhání – empagliflozin – dekompenzace srdečního selhání

V roce 2021 se poprvé v Doporučeních Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání objevují glifloziny (inhibitory SGLT1) jako rovnocenný partner blokátorů RAAS (ACE inhibitorů/ARNI), betablokátorů a blokátorů minerálkortikoidních receptorů (MRA). Pro léčbu pacientů s již rozvinutým srdečním selháním je doporučený empagliflozin na základě studie EMPEROR reduced a dapagliflozin (na základě studie DAPA-HF) (1). Nedávné studie DAPA-HF a EMPEROR reduced potvrdily účinnost na snížení rizika zhoršení srdečního selhání (včetně hospitalizace pro srdeční selhání) nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin pro dapagliflozin a empagliflozin i u pacientů bez diabetes mellitus (2). Diuretika jsou doporučena nemocným s objemovým přetížením. Pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají být léčeni SGLT2 inhibitory.

SGLT2 inhibitory jsou léky zvyšující uvolňování cukrů do moči a jsou moderní léky proti cukrovce známé jako glifloziny. Mají rovněž řadu dalších metabolických účinků, jako je zvýšená inzulínová senzitivita, úbytek hmotnosti nebo snížení kyseliny močové. V účincích na ledviny snižují albuminurii, snižují aktivitu renin-angiotenzinového systému, zvyšují hladinu erytropoetinu a zvyšují natriurezu.

Snižují krevní tlak a arteriální tuhost, snižují aktivitu sympatiku a zlepšují endoteliální funkci. Snižují myokardiální hypertrofii a fibrózu, působí reverzní kardiální remodelaci, zlepšují energetiku myokardu a snižují myokardiální oxidační stres (3). Nedávné studie DAPA-HF a EMPEROR reduced potvrdily účinnost na snížení rizika zhoršení srdečního selhání (včetně hospitalizace pro srdeční selhání)

nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin pro dapagliflozin a empagliflozin i u pacientů bez diabetes mellitus (4, 5).

Doposud provedené studie se zabývaly podáváním gliflozinů u stabilizovaných pacientů. První studie, ve které byl podáván sotagliflozin pacientům přijatým pro dekompenzaci srdečního selhání, byla studie SOLOIST-WHF (*the Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with 2 Type Diabetes Post Worsening Heart Failure*). Studie prokázala pozitivní efekt přidání sotagliflozinu oproti standardní terapii u pacientů hospitalizovaných pro zhoršení srdečního selhání na snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí, hospitalizace či urgentní návštěvy pro srdeční selhání. Limitací studie bylo, že nabrala menší množství pacientů, než byl původní plán a rovněž sledování bylo kratší a tím mohlo zkreslit sekundární cíl kardiovaskulární mortality (6).

Studie EMPULSE byla další studií, která sledovala podání gliflozinů, tentokrát empagliflozinu, u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. Poprvé byla přednesena na sjezdu American Heart Association (AHA) 2021 v Bostonu, USA (7).

Vstupním kritériem byla diagnóza akutního srdečního selhání (de novo nebo dekompenzace chronického srdečního selhání) bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus a hodnotu ejekční frakce levé komory.

Randomizace proběhla od 24 hodin do 5 dnů od přijetí do nemocnice. Podmínkou byla stabilizace stavu pacienta: systolický krevní tlak > 110 mm Hg bez symptomů hypotenze v posledních 6 hodinách, nezvyšování intravenózních diuretik v posledních 6 hodinách, žádné intravenózní va-

zodilatátory, včetně nitrátů v posledních 6 hodinách, žádné intravenózní pozitivně inotropní látky v posledních 24 hodinách a současně hladina NT-proBNP > 1600 pg/ml nebo BNP > 400 pg/ml. U pacientů s fibrilací síní byla požadována hodnota natriuretických peptidů o 50 % vyšší.

Pacienti byli randomizováni k podání placeba nebo 10 mg empagliflozinu. Doba sledování byla 90 dnů. Do studie bylo zařazeno 265 pacientů do větve s empagliflozinem a stejný počet do placebové větve.

Vstupní charakteristiku ukazuje *Tabulka 1*, doprovodnou medikaci *Tabulka 2*.

Primární cíl studie byl kompozitní, skládající se ze čtyř složek: úmrtí, počet událostí srdečního selhání (hospitalizace pro srdeční selhání, urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo neplánovaná ambulantní kontrola), doba do první události srdečního selhání a změna hodnoty v Kansaském

dotazníku kvality života mezi vstupem a 90. dnem.

Tento primární cíl byl splněn, protože pacienti léčení empagliflozinem dosáhli o 36 % častěji klinického prospěchu, než pacienti léčení placebem ($p < 0,0054$).

Při analýze podskupin byl výsledek konzistentní, vždy ve prospěch podávání empagliflozinu, ať se jednalo o typ srdečního selhání, pohlaví, hodnotu ejekční frakce, přítomnost diabetu, fibrilace síní, hodnotu natriuretických peptidů, hodnotu ledvinných funkcí či věk.

Počet jakýchkoliv nežádoucích účinků byl srovnatelný: 182 (70 %) v léčené větvi a 204 (77,3 %) v placebové větvi. Nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby byly častější v placebové větvi 34 vs. 22 (12,9 vs 8,5 %), počet závažných nežádoucích účinků byl rovněž vyšší v placebové větvi 115 (43,6 %) vs 84 (32,3 %) oproti léčeným.

Nežádoucí účinky speciálního zájmu ukazuje *Tabulka 3*.

Tabulka 1: Vstupní charakteristika souboru

	Empagliflozin (n = 265)	Placebo (n = 265)
Věk, roky, medián	71 (62–78)	70 (59–78)
Ženy, n (%)	86 (32,5)	93 (35,1)
Diabetes, n (%)	124 (46,8)	116 (43,8)
Hypertenze, n (%)	205 (77,4)	221 (83,4)
EF LK ≤ 40 %, n (%)	182 (68,7)	172 (64,9)
EF LK > 40 %, n (%)	76 (28,7)	93 (35,1)
EF, %, medián	31 (23–45)	32 (22,5–49,0)
Chybějící EF LK, n (%)	7 (2,6)	0
Dekompenzace CHSS, n (%)	177 (66,8)	178 (67,2)
ASS de novo, n (%)	88 (33,2)	87 (32,8)
KCCQ skóre, medián	37,5 (20,8–58,3)	39,6 (22,4–58,3)
NT-proBNP, pg/ml, medián	3299 (1843–6130)	3106 (1588–6013)
sTK, mm Hg, medián	120 (109–135)	122 (110–138)
eGFR, ml/min/1,73m ² , medián	50 (36–65)	54 (39–70)

ASS – akutní srdeční selhání
 EF LK – ejekční frakce levé komory
 eGFR – glomerulární filtrace
 CHSS – chronické srdeční selhání
 KCCQ – Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
 NT-proBNP – N terminal pro B typu natriuretického peptide
 sTK – systolický tlak krve

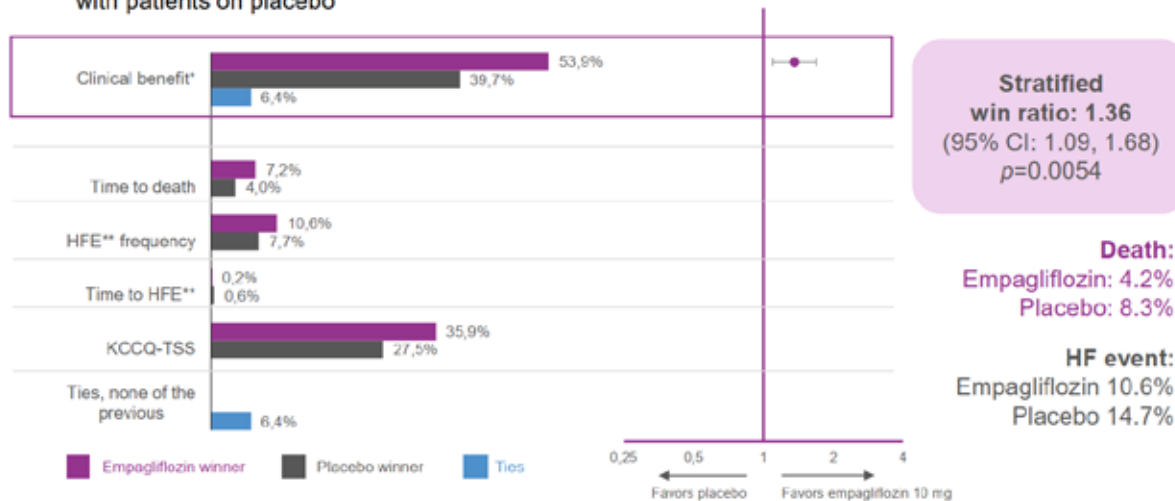
Tabulka 2: Doprovodná medikace

Medikace (n, %)	Empagliflozin (n = 265)	Placebo (n = 265)
ACEi a/nebo ARB a/nebo ARNI	186 (70,2)	185 (69,8)
ACE inhibitor	88 (33,2)	89 (33,6)
ARB	64 (24,2)	52 (19,6)
ARNI	36 (13,6)	45 (17,0)
MRA	151 (57,0)	125 (47,2)
Betablokátor	213 (80,4)	208 (78,5)

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
 ARB – blokátor receptoru pro angiotenzin
 ARNI – inhibitor receptoru pro angiotenzin a neprylizinu
 MRA – antagonisté minerálkortikoidních receptorů

Primary endpoint

- Patients treated with empagliflozin were 36% more likely to experience a clinical benefit* compared with patients on placebo



Voors AA. et al.: Nature Medicine 2022;28:568-574

Obr. 1: Primární kombinovaný cíl studie

Tabulka 3: Nežádoucí účinky speciálního zájmu

Nežádoucí účinky	Empagliflozin		Placebo	
	n (%)	Počet na 100 pac. let	n (%)	Počet na 100 pac. let
Akutní renální selhání	20 (7,7)	34,69	32 (12,1)	55,69
Jaterní poškození	10 (3,8)	17,16	13 (4,9)	21,94
Močová infekce	11 (4,2)	18,80	17 (6,4)	29,23
Infekce genitálu	3 (1,2)	5,05	1 (0,4)	1,67
Volumová deplece	33 (12,7)	60,46	27 (10,2)	48,35
Hypotenze	27 (10,4)	48,58	27 (10,2)	48,35
Hypoglykémie	5 (1,9)	8,51	4 (1,5)	6,67
Zlomenina	4 (1,5)	6,69	3 (1,1)	4,99

Závěr

Ve shodě s autory studie lze říci, že empagliflozin vedl k významnému klinickému benefitu do 90 dnů, došlo k méně úmrtím nebo hospitalizacím pro srdeční selhání, zlepšil kvalitu života a byl dobře tolerovaný (7).

Empagliflozin prokázal svou účinnost a bezpečnost u pacientů s dekompenzací srdečního selhání, bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus či vyšší ejekční frakce.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42, 3599-3726.
- Zannad F, Ferreira JP Pocock SJ et al: SGLT2 inhibitors in patients with reduced ejection fraction: a meta analysis of the EMPEROR Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020; 396: 819-29.
- Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M. et al.: Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. The position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020; 22:1495-150.
- Táborský M., Linhart A., Pyszek J. et al.: Inhibitory sodíko-glukózo-vého kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykémie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti-souhrn dokumentu připravený ČKS. Cor Vasa 2020; 62: 521-6.
- Zannad F, Ferreira JP Pocock SJ et al: SGLT2 inhibitors in patients with reduced ejection fraction: a meta analysis of the EMPEROR Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020; 396: 819-29.
- Bhatt DL., Szarek M., Steg PG. et al.: Sotagliflozin in Patients with Diabetes and recent Worsening Heart Failure. New Engl J Med 2021; 384:117-28.
- Voors AA., Angermann CE., Teerlink JR. et al.: Empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure. The EMPULSE trial. Annual Heart Association Conference, November 2021, Boston, USA.

Tirzepatid – od diabetu k účinné léčbě obezity a významnému snížení kardiovaskulárních rizik

MUDr. Petr Sucharda, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Medikamentózní léčba obezity má kořeny v 50. letech 20. století (stejně jako léčba chirurgická). Většina z uplynulých 70 let však více než co jiného připomínala cimrmanovské prošlapávání slepých uliček. Budivé aminy, zejména amfetamin, mazindol, fentermin, dexfenfluramin a bohužel ani téměř 15 let používaný sibutramin nesplnily požadavky kladené na moderní antiobezitikum – a to nejen z hlediska bezpečnosti, ale ani účinnosti. Dlouhodobé snížení hmotnosti o 5–10 % sice znamená významné snížení rizik, zejména metabolických, ale pokles mezi pěti a necelými deseti kilogramy za rok, dosahovaný v lékových studiích, nesplňoval představy pacientů ani většiny lékařů o účinném léku, a to zejména při srovnání s poklesy dosaženými chirurgickou léčbou.

Teprve koncem prvního desetiletí tohoto století se začaly uplatňovat (nejprve jako antidiabetika a s určitým zpožděním i v antiobezitické indikaci) agonisté receptoru pro střevní hormon glukagon-like peptid-1 (GLP-1), který je přirozeným regulátorem jak metabolismu glukózy (inzulínotropní peptid), tak i příjmu potravy. Zejména studie s dlouhodobě působícími GLP-1 agonisty prokázaly významný efekt na snížení hmotnosti. Navíc při podávání vyšších dávek nad rámec antidiabetického efektu byl pokles hmotnosti ještě o něco vyšší, a tak se zrodil nový způsob léčby obezity – použití GLP-1 agonistů.

První (a dosud jedinou v této indikaci v Česku schválenou) účinnou látkou je liraglutid, již více než 10 let užívaný jako antidiabetikum Victoza® (0,6–1,2 mg 1x denně s.c.; maximální dávka podle SPC 1,8 mg není hrazená ze všeobecného zdravotního pojištění). Stejná účinná látka, ale postupně zvyšovaná na 3 mg 1x denně s.c., je na trhu pod názvem Saxenda® jako doplňková léčba osob s nadváhou/obezitou (BMI > 27) s diabetem i bez něj, není však hrazená ze všeobecného zdravotního pojištění (v plném dávkování činí denní náklady cca 250 Kč). Podle SPC má být léčba ukončena, pokud při maximální dávce pacient nezhubne za 16 týdnů alespoň o 5 % počáteční hmotnosti.

GLP-1 agonisté jako antiobezitika mají proti centrálně působícím látkám několik výhod – vyšší účinnost, přímé působení na zlepšení lipidogramu a v neposlední řadě také efekt na snížení kardiovaskulárních komplikací (i když zatím prokázaný jen u obézních diabetiků 2. typu).

V tomto ohledu však nejsou GLP-1 agonisté první. Glifloziny, skupina antidiabetik s revolučním mechanismem účinku (do zavedení gliflozinů byla glykosurie považována za projev nedostatečné kompenzace, a tedy nedostatečné léčby), prokázaly v polovině minulého desetiletí nejprve bezpečnost u pacientů se srdečním selháním a poté i účinnost v léčbě

srdečního selhání, neboť snižují kardiovaskulární úmrtnost, riziko kardiovaskulárních příhod i nutnost hospitalizace (1). To vedlo k rozšíření jejich indikace o léčbu srdečního selhání, která platí z léčivých přípravků registrovaných v Česku pro empagliflozin (symptomatické srdeční selhání) a dapagliflozin (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí).

Také GLP-1 agonisté se ukázaly jako srovnatelně účinné (2) nebo účinnější v redukci MACE-3, MACE-4 i samotného infarktu myokardu (3). V posledních 4 letech bylo publikováno 7 klinických studií, zaměřených na kardiovaskulární účinky, které potvrdily noninferioritu a často i superioritu lixisenatidu, liraglutidu, semaglutidu, exenatidu, albiglutidu, dulaglutidu i perorálního semaglutidu (4, 5). Indikaci pro léčbu srdečního selhání však zatím žádný GLP-1 agonista nezískal.

Jeden ze směrů vývoj GLP-1 agonistů míří k prodloužení účinnosti jednotlivých dávek. Zatímco první účinnou látku exenatid (Byetta®) bylo nutno podávat 2x denně a zmíněný liraglutid a lixisenatid (Lixumia®) se aplikují jednou denně, semaglutid (Ozempic®) a dulaglutid (Trulicity®) stačí injikovat podkožně jednou týdně. V nonhumánním výzkumu již byly získány zkušenosti s podáváním GLP-1 agonistů jednou měsíčně.

Druhou možností je kombinovat GLP-1 s jinými antidiabeticky působícími látkami. To je standardní postup v léčbě diabetu 2. typu, základem většiny léčebných mechanismů je souběžné podávání metforminu. Zcela běžně se v jedné tabletě kombinují s metforminem gliptiny (blokátory dipeptidyl peptidázy 4) i glifloziny. Velmi účinná je kombinace gliflozin/metformin/GLP-1 agonista, která je v současnosti hrazená ze všeobecného zdravotního pojištění jen se souhlasem revizního lékaře.

Tirzepatid, nové antidiabetikum/antiobezitikum, které právem vyvolává velké naděje na průlom v medikamentózní léčbě obezity s diabetem i bez něj, je první látkou, která účinkem jediné molekuly ovlivňuje nejen GLP-1 receptory, ale i receptory pro GIP (gastrický inhibiční polypeptid, další z inzulínotropních peptidů regulujících energetickou rovnováhu) – odtud pojmenování „twincretin“. Nadějně poznatky z řady klinických studií s tirzepatidem letos v létě završila prezentace multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie 3. fáze SURMOUNT-1 na sjezdu Americké diabetologické společnosti a souběžná publikace v *New England Journal of Medicine* (6).

Tirzepatid je syntetický lineární polypeptid o 39 aminokyselinách, jehož struktura je odvozená jak od GLP-1, tak od GIP. Na GIP receptory působí stejně účinně jako nativní GIP, vazba na receptory pro GLP-1 je asi pětikrát slabší, než u na-

Tabulka 1				
dosažený relativní pokles hmotnosti po 72 týdnech	tirzepatid s.c. 1x týdně			placebo
	5 mg	10 mg	15 mg	
	(% zařazených osob)			
≥ 5 %	85	89	91	34,5
≥ 10 %	68,5	78,1	83,5	18,8
≥ 15 %	48,0	66,6	70,6	8,8
≥ 20 %	30,0	50,1	56,7	3,1
absolutní pokles hmotnosti po 72 týdnech	(kg)			
	16,1	22,2	23,6	2,4

tivního GLP-1. Dvě nekódující aminokyseliny zajišťují tirzepatidu dlouhý poločas a velkou afinitu k albuminu (7, 6). Tirzepatid prokázal u diabetiků 2. typu vyšší účinnost než placebo, bazální inzulin i samotný GLP-1 agonisté v řadě studií, z nichž sedm bylo zařazeno do metaanalýzy s celkem 6 609 účastníky (8). Kromě většího poklesu glykovaného hemoglobinu vedl i k výrazně vyššímu poklesu tělesné hmotnosti; vedlejší účinky byly obdobné jako u samotných GLP-1 agonistů (nevolnost, zvracení, průjem), závažné vedlejší účinky i mortalita byly srovnatelné s placebem a všechny použité dávky tirzepatidu (5, 10, 15 mg) jsou považovány za bezpečné.

Studie SURMOUNT-1 je přelomová především v dosažených poklesech hmotnosti. Celkem 2 539 účastníků starších 18 let (průměrný věk 44,9 roku) s průměrným BMI 38,0 (94,5 % účastníků mělo BMI 30 a vyšší, u 31,6 % byla hodnota BMI 40 a vyšší) bylo rozdělena do čtyř větví – placebové a tři s podáváním tirzepatidu v dávce 5 mg, 10 mg a 15 mg podkožně jednou týdně. Prediabetes mělo 40,6 % zařazených osob, průměrný systolický tlak byl 123 mm Hg, diastolický 79,5 mm Hg. Doba sledování byla 72 týdnů, z toho 5 až 20 týdnů trvalo období zvyšování dávky po 2,5 mg po týdnu (z počátečních 2,5 mg).

Hlavními cíli byl pokles hmotnosti a podíl účastníků, jejichž hmotnost klesla alespoň o 5 %. Dalšími sledovanými parametry byl pokles o 10 % a více, 15 % a více a 20 % a více;

dále změna obvodu trupu, systolický krevní tlak, inzulinémie a ukazatele lipidového metabolismu.

Dosažené relativní i absolutní poklesy hmotnosti jsou vskutku imponující (Tabulka 1) a jsou srovnatelné s výsledky chirurgické léčby obezity (25–30 % za 1–2 roky). 36,2 % osob ve větví s podáváním tirzepatidu 15 mg s.c. 1x týdně dosáhlo poklesu počáteční tělesné hmotnosti o 25 % a více. To vše při závažnosti a zastoupení nežádoucích účinků srovnatelných s podáváním zavedených GLP-1 agonistů – nejčastější nevolnost se vyskytla u čtvrtiny až třetiny účastníků, průměr kolem 20 %, zácpa do 20 % – přitom se stoupající dávkou nebyl zaznamenán stoupající výskyt těchto nežádoucích projevů léčby. Došlo i k poklesu systolického krevního tlaku o 7,1 mm Hg (v placebové skupině o 1,0 mm Hg) a diastolického tlaku o 4,8 mmHg (v placebové skupině o 0,8 mm Hg).

Tirzepatid jako první duální agonista GIP a GLP-1 receptorů ukazuje, že medikamentózní léčba (při dodržení alespoň základních režimových opatření) dokáže dosud nevídaným způsobit ovlivnit nejen kompenzaci diabetu, ale mimořádným poklesem hmotnosti a ovlivněním krevního tlaku a lipidového spektra také velmi významně snížit kardiovaskulární rizika (9). To potvrzuje změnu paradigmatu, zahájenou průkazem kardiovaskulárních účinků gliflozinů (10), a mimo jiné přináší i nové nároky na studie bezpečnosti a účinnosti antidiabetik (11).

LITERATURA

- Muscoli S, Barilla F, Tajmir R, Meloni M, Della Morte D, Bellia A, Di Daniele N, Lauro D, Andreoli A. The new role of SGLT2 inhibitors in the management of heart failure: Current evidence and future perspective. *Pharmaceutics*. 2022;14(8):1730.
- Lee YM, Lee SH, Kim TH, Park EJ, Park YA, Jang JS. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide 1 agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Cardiol J*. 2022;29(3):499-508.
- Baviera M, Foresta A, Colacioppo P, Macaluso G, Roncaglioni MC, Tettamanti M, Fortino I, Genovese S, Caruso I, Giorgino F. Effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes: an Italian cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):162.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, Pagidipati NJ, Chan JC, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Ohman P, Poulter NR, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF, Holman RR; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105-113.
- Sheahan KH, Wahlberg EA, Gilbert MP. An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. *Postgrad Med J*. 2020;96(1133):156-161.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
- Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022;27(13):4315.
- Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiaris E. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2022;65(8):1251-1261.
- Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regaining glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):169.
- Davies MJ, Drexel H, Jornayvaz FR, Pataky Z, Seferović PM, Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):144.
- McGuire DK, D'Alessio D, Nicholls SJ, Nissen SE, Riesmeyer JS, Pavo I, Sethuraman S, Heilmann CR, Kaiser JJ, Weerakkody GJ. Transitioning to active-controlled trials to evaluate cardiovascular safety and efficacy of medications for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):163.

Studie HUYGENS: Vliv evolocumabu na rozsah a fenotyp koronárních plátů u pacientů po akutním infarktu myokardu

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

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

Souhrn

Studie HUYGENS hodnotila efekt evolocumabu na rozsah a složení aterosklerotických plátů v koronárním řečišti u pacientů po akutním infarktu myokardu léčených statiny pomocí intrakoronárního ultrazvuku a optické koherenční tomografie. Po roce léčby evolocumabem byla dokumentována nejen regrese objemu plátů, ale i jejich stabilizace. Došlo k významnému nárůstu tloušťky fibrózní čepičky, redukce lipidové komponenty i potlačení zánětlivé infiltrace plátu. Tyto změny mohou mít na rekurenci kardiovaskulární příhody u nemocných po akutním infarktu myokardu zásadní vliv. Včasné zahájení léčby evolocumabem tak může významně snížit jejich vysoké kardiovaskulární riziko.

Klíčová slova: evolocumab; akutní koronární syndrom; LDL-cholesterol; intrakoronární ultrazvuk; optická koherenční tomografie

Abstract

The HUYGENS study evaluated the effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following acute myocardial infarction by using intracoronary ultrasound and optical coherence tomography. Not only the regression of plaque volume, but also plaque stabilization was documented after a year of treatment with evolocumab. There was a significant increase in the fibrous cap thickness, a reduction in the lipid component, and a suppression of inflammatory infiltration. These changes can have a major impact on the cardiovascular events recurrence in patients following acute myocardial infarction. Early initiation of evolocumab treatment can thus significantly reduce their high cardiovascular risk.

Key words: evolocumab; acute coronary syndrome; LDL-cholesterol; intracoronary ultrasound; optical coherence tomography

Úvod

Již několik předcházejících klinických hodnocení prokázalo, že intenzivní hypolipidemická léčba statiny v monoterapii (1, 2), nebo v kombinaci s ezetimibem (3), či s inhibitory proprotein konvertázy subtilisin kexin-9 (PCSK-9) (4) vede k regresi koronární aterosklerózy, přičemž míra regrese aterosklerózy je úměrná poklesu LDL-cholesterolu (LDL-c). PCSK-9 inhibitory jsou schopny snížit hladinu LDL-c o dalších zhruba 50 % (5, 6), umožní tak dosáhnout současných cílových hodnot mnohem většímu počtu jedinců. Studie HUYGENS si dala za cíl zhodnotit efekt přidání PCSK-9 inhibitoru evolocumabu k terapii statiny na rozsah a složení koronárních aterosklerotických plátů u pacientů po akutním infarktu myokardu (7). Pro zhodnocení koronárního řečiště byl využit intrakoronární ultrazvuk (IVUS) a především optická koherenční tomografie (OCT), která umožní posoudit povrchovou vrstvu plátu a zastoupení jeho jednotlivých komponent.

Design, metodologie studie

HUYGENS byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie. Byli do ní zařazeni pacienti starší 18 let s akutním infarktem myokardu bez elevace ST segmentu (NSTEMI), u kterých byla během koronarografie (kromě intervenované léze) nalezena ještě alespoň jedna $\geq 20\%$ stenóza obturující lumen sledované tepny $\leq 50\%$ (nonculprit lesion). Nemocní měli být léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinu a měli mít hladinu LDL-c: $\geq 3,4$ mmol/l, pokud byli statin-naivní; $\geq 2,0$ mmol/l, pokud byli léčeni nízkou až střední dávkou statinu; $\geq 1,6$ mmol/l, pokud byli léčeni vysokou dávkou statinu. Po splnění všech inclusion a vyloučení všech exclusion kritérií bylo nakonec randomizováno 164 pacientů k léčbě 420 mg evolocumabem nebo placebem podávaných jedenkrát za měsíc po dobu 52 týdnů, a to v poměru 1:1.

Na začátku (*baseline*) a ke konci (*follow up*) sledování měli účastníci studie proveden IVUS spolu s OCT. Byli hodno-

ceny a následně porovnávány zejména: tloušťka fibrózní čepičky (*fibrous cap thickness* = FCT, viz Obr. 1), podíl tukové komponenty plátu (rozsah kruhové výseče udávaná ve stupních, tzv. „*lipid arc*“, viz Obr. 2), dále podíl kalciové komponenty (obdobně stanovený „*calcium arc*“), procentuální a celkový objem plátu. K dalším hodnoceným parametrům patřilo množství přítomných makrofágů a počet mikrokánálů v plátu.

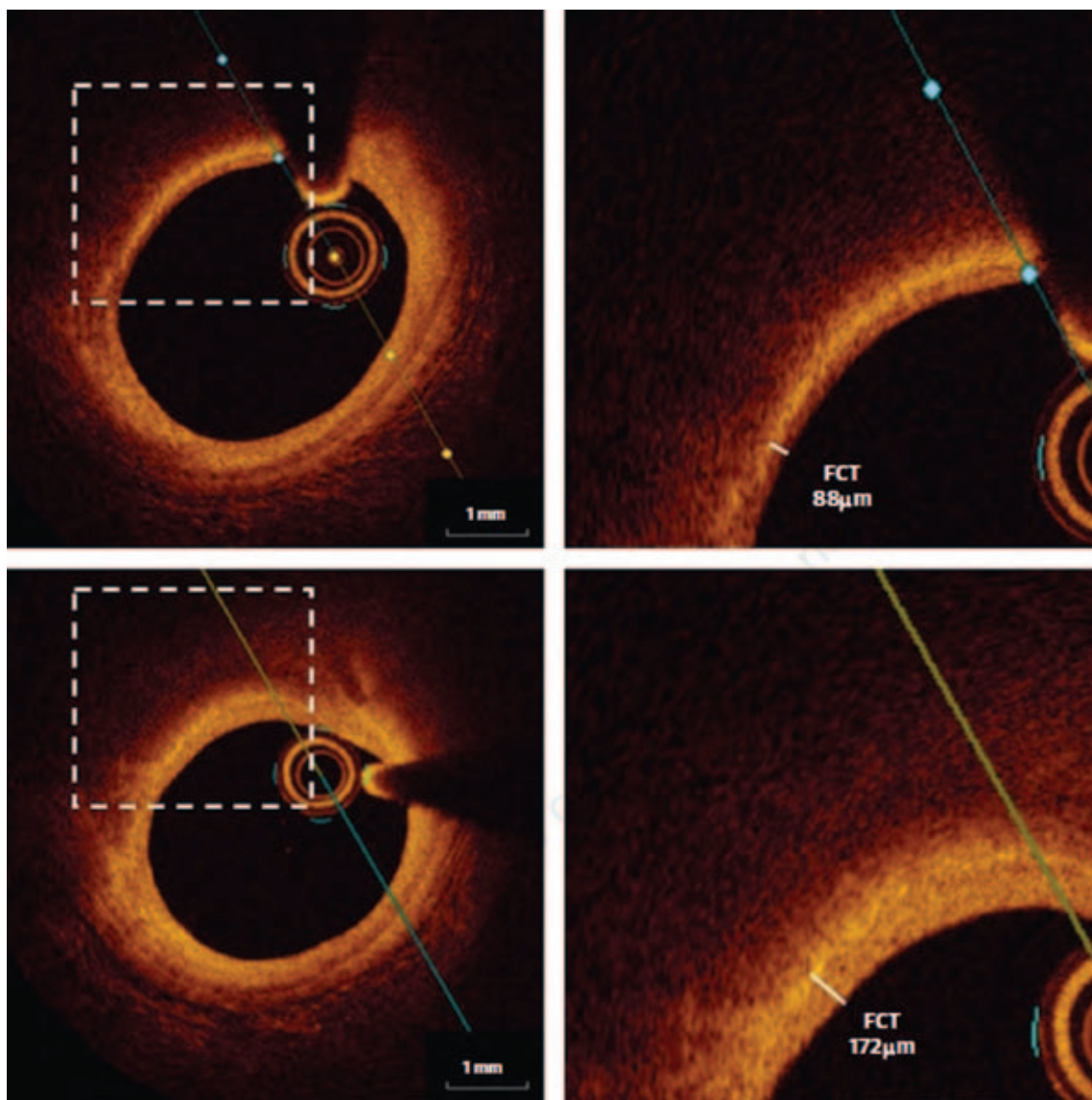
Výsledky studie

Studii kompletně dokončilo 135 jedinců (průměrný věk byl 60,5 let; ženy tvořily 28,6 %). Ve srovnání s placebem došlo v aktivně léčené větvi k dalšímu k významnému poklesu hladiny LDL-c (asi o 50 %; na konci studie byla průměrná koncentrace LDL-c u pacientů léčených evolocumabem 0,73 mmol/l). Podávání evolocumabu bylo provázeno signifikantním nárůstem minimální FCT (+42,7 μ m vs +21,5 μ m; $p = 0,015$), poklesem maximálního lipid arc (-57,5° vs -31,4°; $p = 0,04$) a snížením indexu množství makrofágů

(-3,17 mm vs -1,45 mm; $p = 0,04$). Bylo dosaženo také větší procentuální (-2,29 % vs -0,61 %; $p = 0,009$) i celkové (-19,0 mm³ vs -8,9 mm³; $p = 0,04$) redukce objemu plátů. Nebyly zaznamenány signifikantní změny v kalciové komponentě a v počtu mikrokánálů aterosklerotických lézí. Důležitým nálezem bylo potvrzení lineární závislosti mezi dosaženým poklesem LDL-C a nárůstem minimální FCT.

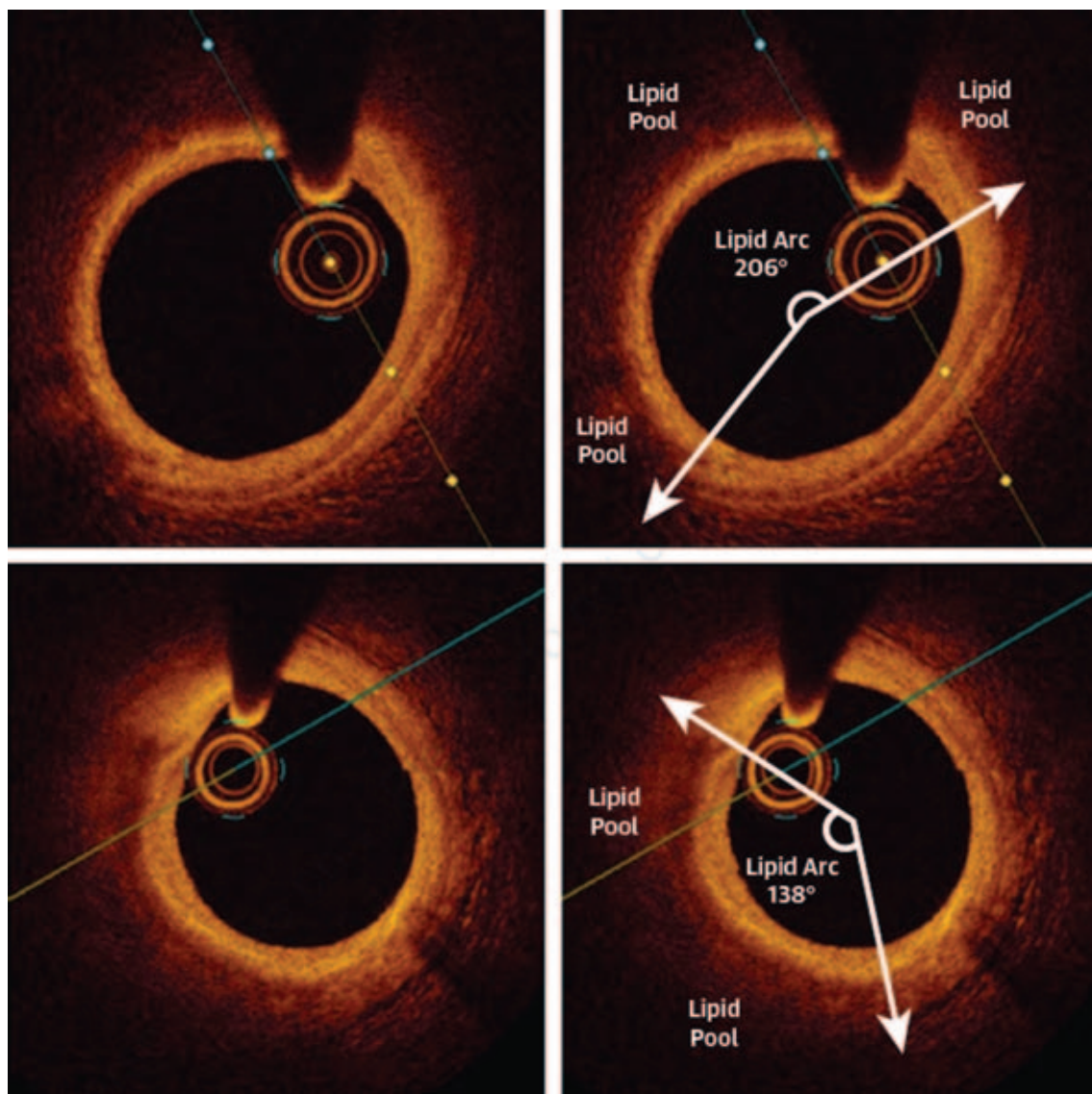
Komentář ke studii

Efekt PCSK-9 inhibitorů na významnou redukci hlavních kardiovaskulárních (KV) příhod byl prokázán jak u nemocných se stabilním aterosklerotickým KV onemocněním ve studii FOURIER (8), tak u pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS) ve studii ODYSSEY OUTCOMES (9). Ta navíc zaznamenala i celkový pokles mortality těchto jedinců (10). Signifikantní regrese objemu koronárních plátů při terapii evolocumabem byla pozorována v klinickém hodnocení GLAGOV (4). Studie HUYGENS nicméně přináší nové informace o vlivu PCSK-9 inhibitorů



Převzato z publikace: Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2022; doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.

Obr. 1: Stanovení tloušťky fibrózní čepičky (FCT) pomocí optické koherentní tomografie



Převzato z publikace: Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging 2022; doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.

Obr. 2: Stanovení lipidové komponenty – lipid arc pomocí optické koherentní tomografie

na aterosklerotický proces. Nejenže u pacientů v časném období po akutním infarktu myokardu došlo ke kvantitativnímu ovlivnění koronární aterosklerózy, významné snížení hladin LDL-c vedlo také ke kvalitativním změnám aterosklerotických plátů. Byl dokumentován nárůst tloušťky fibrózní čepičky, redukce lipidové komponenty i potlačení zánětlivé infiltrace plátu. Kromě zlepšení průtoku krve koronární tepnou díky regresi objemu plátů byla tedy léčba provázána i stabilizací vulnerabilních aterosklerotických lézí.

U nemocných s AKS, kteří jsou ohroženi časnou recidivou KV příhody, je stabilizace aterosklerotických plátů zvláště důležitá. Výsledky studie PROVE-IT, kdy intenzivní hypolipidemická léčba atorvastatinem nasazená u nemocných s AKS během hospitalizace vedla ve srovnání se standardní léčbou během následujících 2 let k další (asi 16 %) redukcí mortality a výskytu hlavních KV příhod (11), byly již dávno implementovány do běžné klinické praxe. Dá se

předpokládat, že čím dříve a více dojde u nemocných po AKS k redukce hladin LDL-c, tím více poklesne jejich KV riziko. To podporují výsledky statinových studií (11, 12) i klinická hodnocení s PCSK9-inhibitory (10, 13). Jak ukázala již studie EVOPACS, podání evolocumabu během hospitalizace pro AKS je dobře tolerované a během krátké doby vede k dosažení cílových hodnot LDL-C ($< 1,4$ mmol/l) u více než 90 % pacientů (14). Tyto výsledky se odrazily i v ESC/EAS doporučeních pro léčbu dyslipidémie z roku 2019 (15).

Studie HUYGENS přináší přímé důkazy o pozitivním vlivu nízkých hladin LDL-c dosaženým pomocí evolocumabu nejen na rozsah aterosklerotického poškození ovlivňující průtok koronárním řečištěm, ale i na stabilizaci vulnerabilních plátů, které jsou pak méně náchylné k ruptuře a nasedající trombóze. To může mít na recidivu KV příhody u nemocných s AKS zásadní vliv. K velmi podobným zjištěním dospěla i další studie s PCSK-9 inhibitory, PACMAN-AMI

s alirocumabem, která hodnotila jeho přidání k intenzivní hypolipidemické léčbě rosuvastatinem u nemocných po akutním infarktu myokardu (byli zařazeni pacienti se NSTEMI i STEMI) (16). I tato využila k hodnocení koronárního řečiště IVUS s OCT, navíc ještě doplněnou o spektroskopii aterosklerotických lézí. Taktéž zjistila nejen regresi objemu plátů, ale i redukcí lipidového jádra a zesílení jejich fibrózní čepičky. Byl dokumentován též signifikantní rozdíl v potřebě následných koronárních revaskularizací. I v této studii byla nalezena významná asociace mezi poklesem LDL-c a dosažením výše uvedených příznivých změn v koronárním řečišti. Výsledky tak potvrzují, že koncept, čím

níže, tím lépe, se odráží nejen v kvantitativních, ale i kvalitativních charakteristikách aterosklerotického postižení.

Závěr

Studie HUYGENS prokázala příznivý vliv evolocumabu na rozsah aterosklerotických změn koronárního řečiště u pacientů po akutním infarktu myokardu včetně stabilizace vulnerabilních plátů, což u těchto nemocných může mít zásadní vliv na rekurenci KV příhody. Poskytuje tak další argument pro včasné zahájení léčby PCSK-9 inhibitory u vysoce rizikových jedinců.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365:2078–2087.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295:1556–1565.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:2373–2384.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:40–51.
- Squizzato A, Suter MB, Nerone M, et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017; 12:1043–1053.
- Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002.
- 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.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097–2107.
- Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2019; 140:103–112.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495–1504.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711–1718.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al.; FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a pre-specified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390:1962–1971.
- Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2452–2462.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111–188.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al.; PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:1771–1781.

Studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure)

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

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

Ve dnech 25.–29. srpna 2022 probíhal Evropský kardiologický sjezd v Barceloně a hlavním tématem sjezdu byly SGLT2 inhibitory a především výsledky studie DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart failure). Glifloziny – SGLT2 inhibitory jsou novou lékovou skupinou, původně objevenou jako antidiabetika, nyní však již používaná i jako antihypertenziva a jako léky na srdeční selhání. V poslední době je často zmiňován pozitivní metabolický efekt, především snížení glykémie, glykovaného hemoglobinu a kyseliny močové. Pozitivní je i jejich efekt na snížení hmotnosti. U nemocných se srdečním selháním již mají jasná data u pacientů se sníženou ejekční frakcí, ale jsou již i studie u pacientů se zachovalou ejekční frakcí. V poslední době se jejich indikace rozšiřuje i na nemocné s akutním srdečním selháním. Pozitivní je, že se dostaly i do evropských a amerických doporučení pro léčbu srdečního selhání, které byly v letošním a loňském roce publikovány.

Mechanismus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se, jako cenný zdroj energie, kompletně vstřebává zpět do organismu. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný takzvaný ko-transportér SGLT2. SGLT2 „posílá“ zpět do oběhu 90 % glukózy, o vstřebání zbývajících množství se stará jeho „kolega“, ko-transportér SGLT1, který je přítomen i v jiných částech těla, především ve střevech. Glifloziny jsou

molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykémie snižuje i hmotnost pacienta a laicky řečeno pacient nadbytečný cukr vymočí. Poslední data ale ukazují, že mechanismus účinku gliflozinů je mnohem širší, že mají kardioprotektivní a nefroprotektivní efekt a především, že mají pozitivní metabolický efekt a že snižují hmotnost nemocných.

SGLT2 inhibitory získaly již v roce 2015 první data o příznivém efektu na nemocné se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. V poslední době se jejich data ale rozšiřují i na nemocné se zachovalou ejekční frakcí. V roce 2021 byla publikována studie EMPEROR Preserved (1). V roce 2022 byla publikována subanalýza potvrzující, že empagliflozin zlepšuje i kvalitu života. Empagliflozin snižuje kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání a kvalitu života u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.

Na ESC 2022 prezentoval prof Solomon z Harvardu studii DELIVER, která současně vyšla v časopise *New England Journal of Medicine* (2). Studie potvrzuje příznivý efekt gliflozinů, konkrétně dapagliflozinu u nemocných se srdečním selháním a zachovalou a mírně sníženou ejekční frakcí.

Tabulka 1: Základní charakteristika nemocných ve studii DELIVER

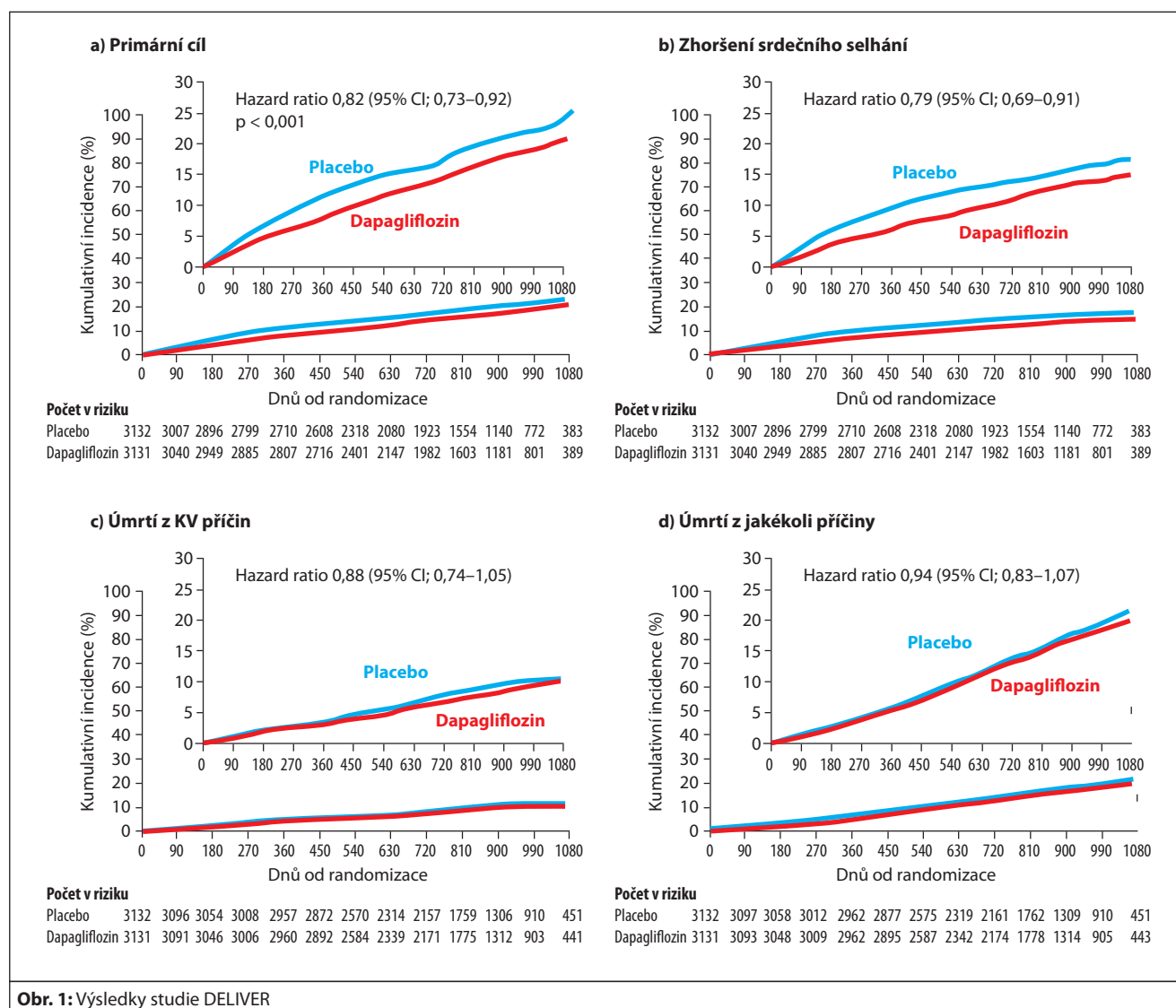
	Dapagliflozin (n = 3131)	Placebo (n = 3132)
Věk (roky)	71,8 ± 9,6	71,5 ± 9,5
Ženy počet (%)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
NYHA třída II počet (%)	2314 (73,9)	2399 (76,6)
NYHA třída III počet (%)	807 (25,8)	734 (23,1)
NYHA třída IV počet (%)	10 (0,3)	8 (0,3)
Ejekční frakce průměr (%)	54,0 ± 8,6	54,3 ± 8,9
≤ 49 % počet (%)	1067 (34,1)	1049 (33,5)
50–59 % počet (%)	1133 (36,2)	1123 (35,7)
≥ 60 % počet (%)	931 (29,7)	960 (30,7)
Diabetes mellitus počet (%)	1401 (44,7)	1405 (44,9)
Hypertenze	2755 (88,0)	2798 (89,3)
GFR (ml/min/1,73m ²)	61 ± 19	61 ± 19

Tabulka 2: Hlavní výsledky studie DELIVER

	Dapagliflozin (n = 3131)	Placebo (n = 3132)	p
Primární cíl n (%)	512 (16,4)	610 (19,5)	< 0,001
Hospitalizace či urgentní návštěva pro srdeční selhání	368 (11,8)	455 (14,5)	NA
Hospitalizace pro srdeční selhání	329 (10,5)	418 (13,3)	NA
Urgentní návštěva pro srdeční selhání	60 (1,9)	78 (2,5)	NA
Zhoršení srdečního selhání nebo kardiovaskulární úmrtí	815 (11,8)	1057 (15,3)	< 0,001
Kardiovaskulární úmrtí	231 (7,4)	261 (8,3)	NA
Úmrtí z jakékoli příčiny	497 (15,9)	526 (16,8)	NA
Nežádoucí příhoda	3126 (43,5)	3127 (45,5)	NA

Screenováno bylo 10 418 nemocných ve 353 centrech ve 20 zemích. Studie DELIVER randomizovala 6 263 nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí nad 40 % na dapagliflozin 10 mg denně a placebo, přidané k zavedené medikaci. Základní charakteristiku nemocných ukazuje *Tabulka 1*. Primární cíl bylo zhoršení srdečního selhání definované jako neplánovaná hospitalizace, nebo urgentní návštěva pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární úmrtí. Průměrná doba sledování byla 2,3 roku a primární cíl se vysky-

tl 512 z 3131 (16,4 %) na dapagliflozinu a u 610 z 3132 (19,5 %) na placebo. Počet kardiovaskulárních úmrtí a prvních či opakovaných hospitalizací byl nižší na dapagliflozinu než na placebo. Hlavní výsledky ukazuje *Tabulka 2* a *Obr. 1*. V předchozí studii DAPA HF dapagliflozin snižoval riziko srdečního selhání či kardiovaskulární úmrtí u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí 40% a méně. Studie DELIVER rozšiřuje tyto výsledky na nemocné s ejekční frakcí nad 40% a plně tak podporuje výsledky studie

**Obr. 1:** Výsledky studie DELIVER

EMPEROR Preserved s empagliflozinem u nemocných se srdečním selháním a ejekční frakcí 40% a více. Tyto výsledky ukazují, že SGLT2 inhibitory jsou prospěšné u všech nemocných se srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci. Poslední doporučení Amerických kardiologických společností (*American Heart Association, American College of*

Cardiology a Heart Failure Society of America) dávají SGLT2 inhibitorům třídu IIa a úroveň znalostí B pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí (3). Studie DELIVER toto podporuje a to přesto, že kardiovaskulární úmrtí nebylo v této studii statisticky významně sníženo.

LITERATURA

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–61.
2. Solomon SC, McMurray JJV, Claggett B et al: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *NEJM*; DOI:10.1056/Moa2206286.
3. Heidenreich PA, Bozkusrt B, Aquilar D et al: 2022 AHA/ACC/HFSA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79(17):e263-e421.

Světový den hypertenze – 17. květen

Každý rok si připomínáme světový den hypertenze, letošní ročník byl ve znamení hesla „*Measure your blood pressure accurately, control it, live longer*“. Odborníci Centra pro výzkum a léčbu arteriální hypertenze Fakultní nemocnice Plzeň se proto vydali mezi veřejnost, aby lidem nejen změřili jejich krevní tlak, ale také jim umožnili konzultaci s lékařem, zdravotní sestrou, nutričním terapeutem či fyzioterapeutem. Pozornost byla věnovaná správnému provedení měření, včetně opakovaných měření, šíři manžety a polohy

těla a paže. Pro zájemce byli k dispozici informační letáky věnované problematice arteriální hypertenze, doporučené pohybové aktivity, vhodné diety a také seznam tonometrů s platným validačním certifikátem.

Necelých 20 % zájemců mělo hodnotu TK nad normu, nejvyšší naměřená průměrná hodnota TK byla 224/126 mm Hg. Nejstarší zájemkyni bylo 91 let. Celá akce byla provázena vystoupeními a sděleními v místních médiích.

Zdroj fotografií: FN Plzeň



Cena České společnosti pro hypertenzi (ČSH) za nejlepší publikovanou originální práci 2021/2022

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. Je potěšitelné, že se nám díky aktivitě mladých členů naší společnosti každoročně schází řada velice zajímavých prací z prestižních zahraničních časopisů. Představujeme Vám práce za uplynulé 12měsíční období, které se umístily na prvních třech místech a které byly publikované v prestižních časopisech s impakt faktorem.

1. cena

MVDr. Zuzana Honetschlagerová
IKEM Praha

Honetschlagerová Z, Škaroupková P, Kikerlová S, Husková Z, Maxová H, Melenovský V, Kompanowska-Jeziarska E, Sadowski J, Gawrys O, Kujal P, Červenka L, Čertíková Chábová V. Effects of renal sympathetic denervation on the course of congestive heart failure combined with chronic kidney disease: insight from studies with fawn-hooded hypertensive rats with volume overload induced using aorto-caval fistula. *Clin Exp Hypertens*. 43: 522-535, 2021.

Honetschlagerová Z, Hejnová L, Novotný J, Marek A, Červenka L. Effects of renal denervation on the enhanced renal vascular responsiveness in high-output heart failure: angiotensin II receptor binding assessment and functional studies in Ren-2 transgenic hypertensive rats. *Biomedicine*. 2021, 9: 1803.

Společná 2. cena

MUDr. Petr Kala
FN Motol/IKEM Praha

Petr Kala, Matuš Miklovic, Šárka Jíchová, Petra Škaroupková, Zdenka Vanourková, Hana Maxová, Olga Gawrys, Elzbieta Kompanowska-Jeziarska, Janusz Sadowski, John D. Imig, John R. Falck, Josef Veselka, Ludek Cervenka, Renáta Aiglová, Marek Vicha, Vít Gloger and Miloš Táborský. Effects of Epoxyeicosatrienoic Acid-Enhancing Therapy on the Course of Congestive Heart Failure in Angiotensin II-Dependent Rat Hypertension: From mRNA Analysis towards Functional In Vivo Evaluation. *Biomedicine* 2021, 9, 1053. <https://doi.org/10.3390/biomedicine081053>.

MUDr. Jan Kvasnička
III. interní klinika VFN Praha

Jan Kvasnička, Ondřej Petrák, Tomáš Zelinka, Judita Klímová, Barbora Kološová, Květoslav Novák, David Michalský, Jiří Widimský Jr and Robert Holaj – Effect of adrenalectomy on remission of subclinical left ventricular dysfunction in patients with pheochromocytoma: a speckle-tracking echocardiography study. *Endocrine Connections* (2021) 10, 1538–1549.

Všem výše uvedeným autorům blahopřejeme!

Vyhlášení cen tradičně proběhne ve slavnostním bloku ČSH během výroční konference ČSH v Mikulově 6.–8. října 2022. 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

Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.



Milý Mirku, příteli a kamaráde, před 10 lety jsme Ti psali, že patříš mezi ty šťastné, kteří se dožili určitého věku v té nejlepší fyzické i duševní kondici. A za těch deset let jsi ještě více dozrál, jako to Tvé víno v Pouzdřanech. Stále mladistvý a pozitivně naladěný na vrcholu lékařských, vědeckých i pedagogických úspěchů. A tak dovol, aby-

chom se opět trochu zastavili a popřáli Ti touto cestou nejen vše dobré, ale také poděkovali za naše společné přátelství, kterého si oba nesmírně vážíme.

Něco málo ze životopisu jubilanta: narodil se 2. června 1952 a již v šesti letech se stal novinovou hvězdou, když v černé kronice bylo uvedeno – *šestiletý M. S. si hrál se zápalkami a založil větší ohniček* – to jsi naposled v životě kouřil cigarety. To je jen malá vzpomínka, ale pokračujme dále – na střední školu chodil v Blansku a byl zde velmi nadějným basketbalistou, maturoval v roce 1970 a nastoupil na lékařskou fakultu v Brně, kde medicína zvítězila nad sportem a basketbal ustoupil studiu. Úspěšně promoval v roce 1976 na lékařské fakultě MU (tehdy UJEP) a nastoupil na Interní oddělení v Boskovicích. Po roce přestoupil na 1. interní kliniku FN Pekařská (nyní FN u sv. Anny) na místo odborného asistenta. Zde postupně prošel všechna oddělení, od všeobecných interních lůžek po koronární jednotku a kardiostimulaci. Po 1. atestaci z vnitřního lékařství v roce 1980 se začal zajímat o problematiku cévních mozkových příhod a hypertenze. V roce 1984 úspěšně složil atestaci 2. stupně z vnitřního lékařství a plně se začal věnovat přípravě na doktorskou práci z oblasti poruch regulací po mozkových příhodách. Po její obhajobě v roce 1987 již byl uznávaným odborníkem v oblasti hypertenze. Avšak největšího pokroku dosáhl až po roce 1989, kdy založil na 1. interní klinice hypertenzní poradnu pro pacienty s těžkou a komplikovanou hypertenzí, začal preklinický a klinický výzkum problematiky hypertenze. V roce 1998 obhájil habilitační práci na téma dlouhodobého monitorování krevního tlaku. Co bychom zdůraznili nejvíce, protože to ovlivnilo další rozvoj 1. interní kardiologické kliniky (v roce 1996 přejmenována), prof. Souček byl zakladatelem a podílel se na vybavení „Laboratoře pro řízení krevního oběhu“, která byla v rámci ČR ojedinělá a dala podnět k budoucímu Mezinárodnímu centru klinického výzkumu (ICRC). Vychoval řadu úspěšných kardiologů se zaměřením na hypertenzi a krevní oběh, z nichž největších úspěchů dosáhl doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D., který se zásluhou prof. Součka dostal na dlouhodobou stáž na Mayo Clinic do Rochesteru a po návratu inicioval vznik ICRC. A zásluha profesora Součka na vybudování tohoto centra je zcela zásadní. Přednášel na významných kongresech v oblasti hypertenze, je autorem stovek odborných článků, ale také

nutno vyzdvihnout jeho všeobecné interní vzdělání, které ho předurčilo ke skoro 20letému přednostenskému 2. interní klinice LF MU a FN u sv. Anny (2003–2022), ke jmenování profesorem vnitřního lékařství (2008). Je prvním autorem významných knižních publikací: *Klinická patofyziologie hypertenze* (2000), *Vnitřní lékařství pro stomatology* (2005), ale hlavně nejobsáhlejší učebnice *Vnitřní lékařství* (Grada 2011), a velmi potřebná a stručná učebnice *Vnitřní lékařství v kostce* (Grada 2019), která bude jistě patřit mezi nejvíce používané publikace nejen pro studenty LF, ale také pro mladé lékaře. Dále je nutné zmínit dlouhodobé členství ve výborech České společnosti pro hypertenzi (od roku 2010 vědecký sekretář společnosti), České internistické společnosti (od roku 2010 místopředseda společnosti), je také opakovaně předsedou organizačních výborů výročních sjezdů ČSH a ČIS, kdy založil tradici hypertenzních kongresů v Mikulově a internistických kongresů v Brně. Dostal ocenění od European Society of Hypertension, kdy 2. interní klinika se stala „Hypertension Excellence Centre of the ESH“. Profesor Souček je vedoucím katedry vnitřního lékařství (jistě právem, protože pouze tato klinika LF MU se věnuje celé šíři interny), je garantem postgraduálního vzdělávání pro vnitřní lékařství a předsedou oborové rady vnitřního lékařství na LF MU. Není toho málo, co jsi vykonal, jak pro 1., tak pro 2. interní kliniku LF MU a FN u sv. Anny a dále pro ČSH a ČIS, a určitě ještě vykonáš. Dostal jsi řadu ocenění, mezi něž mimo jiné patří: Čestné členství České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně, čestné členství České kardiologické společnosti, udělena prestižní Cena města Brna za lékařské vědy a farmacie. Co se týče výčtu účasti ve vědeckých radách a odborných společnostech, ten by vydal na celou stránku této laudace. Není problém to najít na webových stránkách LF MED MUNI.

A co ještě dodat při ohlédnutí za úspěšnou kariérou, jak medicínskou, zvláště interní a hypertenzní, tak pedagogickou i výzkumnou? Snad něco postřehů z našeho kamarádství a přátelství. Nejen že jsme spolu dlouhodobě ve výboru České společnosti pro hypertenzi, ale společně přednášíme, jezdíme na kongresy i dovolené. Prožili jsme spolu nezapomenutelné zážitky v řadě exotických zemí. A samozřejmě, že i Tvé úspěchy jsou dané dlouholetým příkladným manželstvím s Tvou milou ženou Táňou a také radostí z obou dětí, též úspěšných lékařů a v neposlední řadě i čtyř skvělých vnoučat.

Tak Ti, milý příteli, přejeme hodně všeho dobrého, jak v práci, tak doma. Obojí musí jít ruku v ruce, aby Tvůj vinohrad stále dával tak výborná vína, abys měl radost ze své sbírky obrazů. A dále, aby se Ti dařilo a stále jako emeritní přednosta předával své zkušenosti medikům a mladým lékařům. Věříme, že nám ještě dlouho budeš vyprávět nezapomenutelné historky, třeba jak jsi v dětství kouřil, cvičil psa nebo pátil seno na zahradě a řadu dalších humorních příhod.

Ad multos annos, a jak říká staré úsloví „*Strive to be happy!*“ Vše nejlepší Ti z celého srdce přejí Tví kamarádi

Jiří Vítovec a Jindra Špinar

Životní jubileum prof. MUDr. Zdeňka Zadáka, CSc.



Ač je to neuvěřitelné, zejména pro ty, kteří mají s panem profesorem Zadákem tu možnost a čest být s ním v dennodenním kontaktu, oslavuje jubilant v letošním roce 85. narozeniny.

Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc. (nar. 1937) ukončil studia na Lékařské fakultě UK v Hradci Králové v roce 1961.

V roce 1970 absolvoval

Přírodovědeckou fakultu Univerzity Jana Evangelisty Purkyně v Brně. V roce 1976 získal titul kandidáta věd (práce z oblasti metabolismu lipidů), v roce 1980 obhájil docentskou habilitační práci věnovanou problematice metabolismu tuků ve výživě, v roce 1994 byl jmenován profesorem pro obor vnitřních nemocí.

Pracoval jako vojenský lékař v Českých Budějovicích a v Jindřichově Hradci v letech 1961–66, následně ve Výzkumné izotopové laboratoři Vojenské lékařské akademie (VLA) v Hradci Králové (1967–70). Od roku 1970 začal pracovat jako odborný asistent na II. interní klinice (katedra válečné interny VLA). Již v roce 1970 založil při II. interní klinice Fakultní nemocnice lipidovou poradnu. Na téže klinice začal pracovat od roku 1979 v oboru intenzivní metabolické péče, od roku 1980 se stal vedoucím lékařem jednotky intenzivní metabolické péče. V roce 1991 se stal přednostou nově vzniklé Kliniky gerontologické a metabolické Fakultní nemocnice v Hradci Králové. V současnosti je vedoucím Centra pro výzkum a vývoj Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové a Fakultní nemocnice v Hradci Králové.

Pan profesor Zadák patří mezi zakládající členy České společnosti pro aterosklerózu a po mnoho let pracoval jako aktivní člen výboru této společnosti. Jeho úsilí a dílo na poli aterosklerózy bylo oceněno čestným členstvím ČSAT. Dále v roce 1985 organizoval založení České společnosti pro parenterální a enterální výživu (CSPEN) a opakovaně byl zvolen jejím předsedou. Navíc v roce 1989 byl zvolen do výboru Evropské společnosti pro parenterální a enterální výživu. V letech 1998–2002 byl předsedou Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP (dříve CSPEN). Odborná aktivita prof. MUDr. Zadáka, CSc., se týká i dalších oblastí.

V roce 2007 byl prezidentem evropského kongresu ESPEN v Praze. Pracoval jako člen výboru České patofyziologické společnosti, České internistické společnosti ČLS JEP a České společnosti pro aterosklerózu. Dále se aktivně zapojil jako člen redakční rady domácích i zahraničních odborných periodik (např. *Clinical Nutrition London*, *Klinická biochemie a metabolismus*, *Geriatría*, *Diabetes*, *metabolismus a klinická výživa*, člen redakční rady časopisu *Polish Journal of Human Nutrition and Metabolism* Varšava a další).

Významnou součástí byla jeho práce člena řady oborových komisí včetně grantové komise pro metabolismus a výživu Ministerstva zdravotnictví ČR, člena pracovní skupiny Vědecké rady Ministerstva zdravotnictví ČR, člena Akreditační komise pro vnitřní lékařství a intenzivní medicínu.

Mezi jeho nejvýznamnější vědecké výsledky patří mimo jiné spolumautorství a realizace řady přípravků pro umělou výživu, vývoj série aminokyselinových roztoků (včetně použitelných v systému „all-in-one“) a tukových emulzí. Je autorem české nasajejunální sondy pro umělou výživu a spolumautorem patentů a průmyslových vzorů nutričních doplňků. Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc. je členem a čestným členem řady mezinárodních společností, absolvoval četné mezinárodní pobyty, kde je nutno zdůraznit jeho opakované působení v Royal University Hospital v Liverpoolu. Autorská a spolumautorská činnost představuje kromě četných přednášek několik stovek publikací v domácí a zahraniční literatuře včetně oceňovaných a opakovaně vydávaných učebních textů (mj. *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*, *Výživa v intenzivní péči*).

Pan profesor Zadák ve své osobě spojuje úžasnou kombinaci vynikajícího odborníka a lékaře, uznávaného doma i v zahraničí, ale také vnímavého mentora, který vychoval řadu svých následovníků a nástupců. Všude, kde se pan profesor Zadák objeví, se však také rozlévá hmatatelná aura pozitivního a konstruktivního prostředí, přátelství, a toho, co jsme měli možnost pocítit i osobně – najednou máte motivaci a chuť k další práci, snahu vydat to nejlepší co máte, pocítit úžasné podpory, který vám umožňuje překonat obtíže, které jsou s vaší cestou a snažením spojené.

Vážený pane profesore, dovoluji nám, abychom Vám z celého srdce popřáli vše nejlepší k Vašemu letošnímu jubileu hodně zdraví, lásky, štěstí a pohody. Budeme se těšit na všechny další okamžiky a setkání s Vámi.

prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.