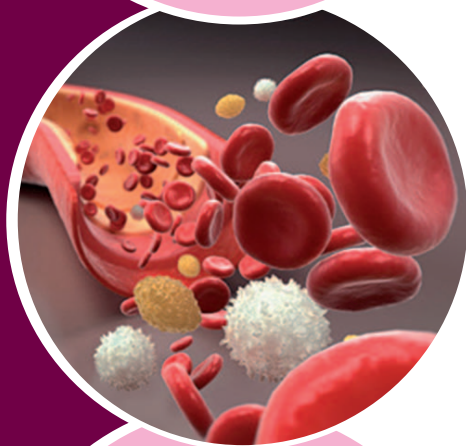


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2023

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. prim. prof. 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:	13.
Číslo:	1
Rok:	2023
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



Boehringer
Ingelheim



Hlavní partneři



Partneři



Editorial

- J. Widimský 4

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Jaké jsou další indikace beta-blokátorů v klinické praxi?
J. Widimský 6
- Tirzepatid a kardiovaskulární riziko
D. Karásek 9
- Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus
(verze 2023)
T. Zelinka, O. Petrák, J. Ceral, J. Widimský 13
- Kombinační léčba hypertenze a terapeutická lhostejnost:
data z klinické praxe
J. Widimský 19
- Detekce a léčba fibrilace síní při hypertenzi
J. Peleška 23

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie srovnávající chlortalidon a hydrochlorothiazid u hypertenze
(Chlortalidone vs. Hydrochlorothiazide
for Hypertension-Cardiovascular Events)
J. Widimský 27
- Inhibitory endothelinových receptorů a studie PRECISION
O. Petrák 29
- Studie TIME (Treatment in Morning versus Evening) – srovnání
vlivu večerního a ranního podávání antihypertenziv
na kardiovaskulárního riziko
B. Štrauch 33
- Představení výsledků studie CLEAR OUTCOMES
E. Tůmová, M. Vrablík 36
- Studie SECURE
A. Linhart 39
- Studie STEP
J. Ceral 42

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- 26. kongres o ateroskleróze poprvé po covidu prezenčně
K. Čillíková 44
- 26. ročník Letní školy hypertenze ESH 2022, Arandjelovac, Srbsko
K. Lábr, Nikrýnová Nguyen Thi Minh Phuong 46
- Hypertenzní Mikulov v roce 2022
M. Souček 49

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

připravili jsme pro Vás prvé letošní číslo časopisu *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. Již se v něm nevracíme k nedávno publikovaným doporučením diagnostiky a léčby hypertenze ČSH, publikovaným v samostatném suplementu našeho časopisu na přelomu roku. Navíc tato doporučení byla prezentována v průběhu února a března ve formě odborných seminářů na řadě míst v České republice.

Pevně věřím, že tato doporučení budou užitečným návodem a zdrojem základních informací pro klinickou praxi při péči o hypertenzní pacienty. Společnosti TARGET-MD patří náš velký dík za velmi dobrou a obětavou spolupráci při vydávání nových guidelines.

Co zajímavého najdete v aktuálním čísle našeho časopisu? Přinášíme praktické stanovisko jak postupovat při podezření na primární aldosteronismus, nejčastější formu sekundární hypertenze. Toto stanovisko se „opírá“ o existující mezinárodní doporučení. Diagnostika primárního aldosteronismu je komplexní a má řadu úskalí a tak je vhodné ji provádět jen ve specializovaných centrech.

Přinášíme informace z klinického sledování o nedostatečném využívání kombinační léčby hypertenze, resp. terapeutické lhostejnosti v Itálii, USA a Holandsku. Je smutnou skutečností, že v těchto ekonomicky vyspělých zemích přes opakovanou mezinárodní guidelines nedochází k významnějšímu nárůstu používání kombinační léčby. Nelze se pak divit nízké úspěšnosti kontroly hypertenze.

Podáváme stručný přehled o indikacích beta-blokátorů, kde uvádíme kromě standardních (ICHs, srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, arytmie) i některé další, jako jsou např. osoby s hypertenzí a zvýšenou srdeční frekvencí, pacienti s CHOPN a KV onemocněními atd.

Fibrilace síní je u arteriální hypertenze velmi častá proto přinášíme přehled současných názorů na detekci a léčbu této arytmie u hypertenzních pacientů.

Tirzepatid je duální agonista GLP-1 a GIP receptorů, který se jeví jako slibné antidiabetikum/antiobezitikum. Tirzepatid má navíc i významný antihypertenzní účinek. Dosavadní data ukazují příznivé ovlivnění kardiovaskulárního rizika při použití této látky.

V sekci klinických studií přinášíme výsledky nedávno publikovaného projektu v NEJMu, který srovnával výskyt KV příhod u starších hypertenzních osob léčených hydrochlorothiazidem v dávce 25–50 mg anebo chlortalidonem v dávce 12,5–25 mg. Naprostá většina nemocných však byla léčena kombinační strategií a průměrný počet antihypertenziv byl 2,6. Nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu KV příhod mezi oběma léčebnými rameny v průběhu několika let sledování. To je jistě dobrá zpráva s přihlédnutím k násobně vyšší preskripci hydrochlorothiazidu oproti chlortalidonu z celosvětového pohledu a koneckonců i z pohledu České republiky. Bylo by jistě zajímavé srovnání hydrochlorothiazidu s dalším thiazidovým analogem, indapamidem ve studii s podobným designem.

Stručně sumarizujeme výsledky studie TIME srovnávající ranní a večerní dávkování antihypertenziv. Výsledky této studie nezjistily žádný rozdíl v primárním kardiovasku-

lárním cíli mezi oběma léčebnými přístupy. Zdá se tak, že naši pacienti mohou užívat antihypertenziva po domluvě s lékařem pravidelně v jakoukoliv vhodnou denní dobu. Nicméně vzhledem k lepší adherenci je doporučováno preferovat spíše ranní podávání. Navíc ve většině mortalitních studií byly léky podávány v ranních hodinách.

Zajímavá je i studie SECURE, zkoumající význam konceptu polypill u nemocných po infarktu myokardu nad 65 let věku ve vysokém riziku. Léčba byla založena na podávání speciálních kapslí obsahujících kyselinu acetylsalicylovou (100 mg), atorvastatin (40 mg) a ramipril (2,5, 5 nebo 10 mg). Kontrolní větev byla založena na běžné péči, která měla, pokud možno, obsahovat rovněž léčbu podobného složení. Adherence byla významně lepší u „polypillové“ skupiny, což se promítlo do výskytu primárního složeného endpointu, zahrnujícího kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkty nebo mozkové příhody či urgentní koronární revaskularizaci: 101 (8,2 %) nemocných užívajících polypill vs. 144 (11,7 %) jedinců léčených běžnou péčí; poměr rizik (HR) 0,70; 95% CI, 0,54–0,90; $p = 0,005$. Studie SECURE tak potvrdila význam strategie polypill pro zlepšení adherence a redukaci KV komplikací.

Uvádíme stručné výsledky studie CLEAR Outcomes, která představuje účinky nového hypolipidemika, kyseliny bempedoové (inhibitor ATP-citrát lyázy). Studie CLEAR Outcomes byla multicentrická randomizovaná studie srovnávající efekt 180 mg kyseliny bempedoové a placeba na incidenci KV příhod u pacientů se statinovou intolerancí ve vysokém KV riziku s elevací LDL-c. Podávání kyseliny bempedoové bylo bezpečné a významně snížilo hladiny LDL cholesterolu i výskyt KV příhod. Zdá se tak, že by tato látka mohla být užitečná u osob se statinovou intolerancí v klinické praxi.

Představujeme stručně i čínskou studii STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*), která si dala za cíl zjistit prospěšnost intenzivní léčby hypertenze s cílem dosáhnout STK 110 až 129 mm Hg. Cílový tlak v kontrolní skupině byl mezi 130 a 149 mm Hg. Po jednom roce sledování byl průměrný systolický tlak v intenzivně léčené skupině 127,5 mm Hg, zatímco ve skupině standardní léčby byl 135,3 mm Hg. Medián sledování ve studii byl 3,34 roku. Příhody zahrnované do primárního end-pointu se objevily častěji ve standardně léčené skupině. Poměr rizik byl 0,74; 95% interval spolehlivosti 0,60–0,92, $p = 0,007$. Přesto tato studie budí svým provedením značné rozpaky a její limitace v textu analyzujeme.

Ve studii PRECISION byl zkoušen nový duální inhibitor endotelinových receptorů apocritentan v léčbě rezistentní hypertenze. Ve srovnání s placebem vedlo podávání apocritentanu k významnějšímu poklesu krevního tlaku. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly otoky, které se dařilo zvládat akcentací diuretické terapie.

Ve zprávách z ČSH a ČSAT se textem i fotkami vracíme k proběhlým podzimním konferencím obou společností. Účastníci letní školy pro hypertenzi ESH 2022 podávají stručnou zprávu o této významné akci, organizované

Evropskou společností pro hypertenzi (ESH) ve spolupráci s jednotlivými národními společnostmi včetně ČSH.

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 Praze (5.–7. října 2023) či konferenci ČSAT v Hradci Králové (7.–9. prosince 2023). Již nyní Vám mohu slíbit, že pro konferenci v Praze připravíme atraktivní program s řadou přehledných přednášek reflektujících komplexitu problematiky vysokého krevního tlaku.

Na závěr mi dovolu poděkovat všem autorům a společnosti TARGET-MD za velmi dobrou spolupráci. Vydávání odborného časopisu v tištěné formě je v současnosti stále složitějším úkolem.

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

Jaké jsou další indikace beta-blokátorů v klinické praxi?

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Beta-blokátory stále patří mezi antihypertenzivní látky první linie, vhodné pro monoterapii i kombinační léčbu. Text si všímá dalších potenciálních indikací beta-blokátorů, které nejsou běžně zmiňovány v současných doporučeních léčby hypertenze. Je známo, že zvýšená klidová tepová/srdeční frekvence nad 80/min. je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality. Tato situace je u hypertenze velmi častá a použití beta-blokátorů v této indikaci je velmi vhodné. Rovněž použití beta-blokátorů u nemocných s CHOPN a současným, kardiovaskulárním onemocněním může vést ke klinickému benefitu. Diskutovány stručně jsou i další potenciální indikace beta-blokátorů v klinické praxi, jako je chronické srdeční selhání s hraničně sníženou (mid range) či zachovalou ejekční frakcí. Beta-blokátory jsou však indikovány i u řady dalších patologických situací, jako jsou například akutní koronární syndromy, tachyarytmie, hypertyreóza, migréna, esenciální tremor, glaukom či potraumatický stres. Ve většině situací až na některé výjimky (např. esenciální tremor, portální hypertenze) preferujeme beta-blokátory s vysokým indexem kardioselektivity. Beta-blokátory tak zůstávají významnou součástí léčby řady patologických situací, která se týká nejen kardiovaskulární problematiky.

Klíčová slova: beta-blokátory, indikace, komorbidita

Úvod

Beta-blokátory stále patří mezi antihypertenzivní látky první linie, vhodné pro monoterapii i kombinační léčbu. Podle současných guidelines (1, 2) patří mezi tradiční, obvyklé indikace kromě arteriální hypertenze i srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí a ischemická choroba srdeční (stav po infarktu myokardu, angina pectoris). Mezi další indikace použití beta-blokátorů dle evropských guidelines (2) patří fibrilace síní (prevence, kontrola rytmu, kontrola srdeční frekvence), ženy s hypertenzí zvažující graviditu či aortální disekce.

V následujícím textu si všímáme i některých dalších vhodných klinických indikací, kde použití beta-blokátorů může přinést rovněž klinický benefit.

Hypertenze a zvýšená tepová/srdeční frekvence

Je zajímavé, že část hypertenzní populace (až 30 %) má trvale zvýšenou klidovou frekvenci nad 80 tepů/min. (2). Opakovaně je v této souvislosti diskutován vztah mezi zvýšenou TF při měření v ambulanci a vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou pacientů s hypertenzí (3). Na vztah mezi zvýšenou tepovou frekvencí a KV morbiditou a mortalitou poukázala již starší Framinghamská studie (4) či studie CASTEL u starších osob (5).

Je pravděpodobné, že nárůst tepové frekvence bude vyvolán zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému (SNS), což prokázala italská studie s měřením noradrenalinu u osob s různou tepovou frekvencí (6). Zvýšená srdeční frekvence vede ke zvýšení srdeční práce/kontraktility

a zvýšení spotřeby kyslíku myokardem. Současně dochází i ke zvýšení tepenného stresu s poklesem vazodilatační schopnosti a zvýšením rizika ruptury koronárních aterosklerotických plátů (7). Díky zvýšené sympatoadrenální aktivitě dochází i ke zvýšené pohotovosti k tachyarytmiím. To vše může vést ke zvýšení rizika koronárních příhod, arytmií či náhlé smrti.

Vyšší srdeční frekvence je často pozorována u hypertoniků mladšího nebo středního věku s tzv. hyperkinetickou cirkulací a rovněž i u osob s různými dalšími kardiovaskulárními onemocněními jako je ICHS či srdeční selhání.

Přes častost výskytu zvýšené tepové/srdeční frekvence u hypertenze nemáme k dispozici žádné klinické studie věnující se této skupině osob. Nejsou tak dostupná žádná data, která by podporovala specifickou cílovou hodnotu TF u pacientů s HT. Současná evropská guidelines či stanoviska (2, 7) doporučují u těchto pacientů použití beta-blokátorů v případě vyšší tepové frekvence nad 80/min, anebo ke kontrole srdeční frekvence v případě fibrilace síní. Stanovisko v nedávno vydaných národních českých doporučeních je uvedeno v *Tabulce 1*.

Hypertenze a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Použití beta-blokátorů u nemocných s astma bronchiale je pochopitelně kontraindikováno. Na druhou stranu u osob s CHOPN je často kromě hypertenze přítomná také ischemická choroba srdeční. Nedávná metaanalýza

Tabulka 1: Léčba hypertenze u zvýšené srdeční frekvence [podle (1)]
Zvýšená srdeční frekvence (SF) je u HT častá – 30 % nemocných?
SF nad 75/min. zvyšuje riziko celkové úmrtnosti, KVO a ICHS
Vhodné posoudit příčiny opakovaně přítomné vyšší srdeční (SF) /tepové frekvence
Absence klinických studií s ovlivňováním zvýšené SF u hypertenze
Léčba, zejména u symptomatických osob s tachykardií – kardioselektivní beta-blokátory, případně verapamil
Za rozumné se považuje udržovat klidovou SF pod 75/min.
KVO – kardiovaskulární onemocnění ICHS – Ischemická choroba srdeční

ukázala, že použití beta-blokátorů (jak kardioselektivních -beta1-selektivních, tak i neselektivních) u osob s CHOPN a kardiovaskulárními onemocněními je nejen bezpečné, ale redukuje i celkovou a hospitalizační mortalitu (8). Použití beta-blokátorů bylo bezpečné a kardioselektivní látky vedly dokonce i k redukcí počtu exacerbací CHOPN (8). Kardioselektivní beta-blokátory nesnižovaly účinnost bronchodilatačních látek a vedly i k příznivému ovlivnění beta-mimetiky indukované tachykardie (8). Autoři této metaanalýzy se tak domnívají, že beta-blokátory by se mohly používat zcela volně u osob s CHOPN a kardiovaskulárními onemocněními. V tomto kontextu je však třeba připomenout, že u nemocných s klasickým astma bronchiale může vést použití beta-blokátorů (zejména neselektivních) ke zhoršení plicních funkcí (7).

Jak je tomu však u osob s CHOPN bez další přesvědčivé indikace pro beta-blokátory?

Tomuto problému se věnovala prospektivní randomizovaná studie u osob mezi 40–85 lety se středně závažnou nebo závažnou formou CHOPN. Použití metoprololu ve srovnání s placebem nevedlo k oddálení doby do exacerbace CHOPN a hospitalizace pro exacerbaci CHOPN byly pozorovány častěji v metoprololovém rameni (9). Použití beta-blokátorů u nemocných s CHOPN bez současného kardiovaskulárního onemocnění se tak jeví jako sporné.

Chronické srdeční selhání s hraničně sníženou (mid-range) či zachovalou ejekční frakcí

Současná evropská guidelines konstatují, že u nemocných s chronickým srdečním selháním neexistuje žádná specifická léčba (10). Ve studii SENIORS srovnávající nebivolol s placebem u starších osob se srdečním selháním netvořila nízká ejekční frakce selekční kritérium (11). Přesto léčba nebivololem příznivě ovlivnila výskyt primárního cílového ukazatele (hospitalizace pro srdeční selhání, mortalita). Při analyzování podskupin nebyly nalezeny významné rozdíly ve výskytu primárního end-pointu mezi podskupinou se sníženou a zachovalou ejekční frakcí (12).

Ačkoliv neexistuje žádná prospektivní randomizovaná klinická studie u osob se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí, beta-blokátory jsou velmi často používány u těchto pacientů díky přítomnosti hypertenze (7). Hypertenze je velmi často přítomna ve studiích u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (7). Proporce pacientů užívajících beta-blokátory byla v těchto studiích (PEP-CHE, CHARM-PRES, I-PRESERVE, TOPCAT,

Tabulka 2: Další potenciální kardiologické indikace beta-blokátorů
Akutní koronární sy
Bolesti na hrudi
Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie, subaortální stenóza, ztlustění septa
Sy dlouhého QT
Paroxysmální supraventrikulární či komorové tachykardie, další arytmie
Špatně tolerované palpitace
Stav po implantaci ICD
Ataky tachykardie po implantaci kardiostimulátoru
Stav po aortokoronárním bypassu

PARAGON, EMPEROR-PRES) mezi 55–87 % všech zařazených osob (7). Takže beta-blokátory byly v těchto studiích v jednotlivých centrech hojně využívány. Zajímavé jsou i výsledky další analýzy randomizovaných klinických studií, ve které použití beta-blokátorů vedlo ke srovnatelnému benefitu (zlepšení ejekční frakce, pokles celkové i kardiovaskulární mortality) u osob s hraničně sníženou (40–49 %) a sníženou ejekční frakcí (13).

Další potenciální indikace beta-blokátorů

Další potenciální kardiologické indikace použití beta-blokátorů v klinické praxi (podle [7]) shrnuje *Tabulka 2*.

Beta-blokátory však mohou mít i řadu dalších indikací, vztahujících se k periferní cirkulaci (*Tabulka 3*).

Poměrně překvapivě se jeví zmíněná indikace použití beta-blokátorů u nemocných s ischemickou chorobou tepen dolních končetin. Vysvětlení může být v antiischemickém a analgetickém působení beta-blokátorů u těchto nemocných dle některých studií či pozorování (14, 15).

Z klinické praxe je však známo pozitivní působení beta-blokátorů u celé řady klinických situací, které se netýkají přímo kardiovaskulárního systému. Namátkou můžeme jmenovat indikaci beta-blokátorů u hypertyreózy, potraumatického stresu, úzkostných stavů, migrény, esenciálního tremoru či glaukomu (7). Podrobnosti přesahují rámec této kapitoly.

Závěry:

Beta-blokátory (BB) stále patří mezi antihypertenzivní látky první linie, vhodné pro monoterapii i kombinační léčbu. Beta-blokátory jsou však užitečné v celé řadě dalších

Tabulka 3: Další indikace beta-blokátorů týkající se periferní cirkulace (modifikováno podle (7))
Perioperační hypertenze
Velké nekardiální operace
Excesivní presorická reakce na námahu či stres
Syndrom posturální ortostatické tachykardie
Ortostatická hypertenze
Obstrukční spánková apnoe
Ischemická choroba tepen dolních končetin (kardioselektivní BB)
Portální hypertenze
Preeklampsie, eklampsie

patologických situací, které jsou stručně sumarizovány v textu. Podrobněji je zmíněna indikace BB u osob s hypertenzí a zvýšenou klidovou tepovou/srdeční frekvencí, použití BB u nemocných s CHOPN a současným, kardiovaskulárním onemocněním a postavení BB u chronického srdečního selhání s hraničně sníženou (mid range) či

zachovalou ejekční frakcí. Beta-blokátory jsou však indikovány i u řady dalších situací, které se týkají nejen kardiovaskulárního systému. Ve většině situací až na některé výjimky (např. esenciální tremor, portální hypertenze) preferujeme beta-blokátory s vysokým indexem kardioselektivity.

ZÁKLADNÍ LITERATURA

1. J. Widimský, J. Filipovský, J. Ceral a kol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence, supplementum 2022, 1–25.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39, 33: 3021–3104.
3. Palatini P, Rosei EA, Casiglia E, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate. Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2016; 34(5): 813–21.
4. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
5. Benetos A, Rudnichi A, Tomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
6. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G et al.: Association Between the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Heart Rate Thresholds for Cardiovascular Risk and Neuroadrenergic Markers. *Hypertension* 2020 Aug;76(2):577–582.
7. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R et al.: Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2022;79:1153–1166.
8. Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2020;41:4415–4422. doi.
9. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, Cooper JAD, Criner GJ, Curtis JL, Han MK, et al; BLOCK COPD Trial Group. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381:2304–2314. doi: 10.1056/NEJMoa1908142.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599–3726.
11. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
12. Ambrosio G, Flather MD, Böhm M, Cohen-Solal A, Murrone A, Mascagni F, Spinucci G, Conti MG, van Veldhuisen DJ, Tavazzi L, et al. β -blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart*. 2011;97:209–214. doi: 10.1136/hrt.2010.207365.
13. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, Manzano L, McMurray JJV, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, et al; Betablockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26–35.
14. Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011;58:148–154.
15. Radack K, Deck C. β -Adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 1991;151:1769–1776.

Tirzepatid a kardiovaskulární riziko

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

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

Abstrakt

Tirzepatid je duální agonista GLP-1 a GIP receptorů, který se jeví jako slibné antidiabetikum/antiobezitikum. Dosavadní data ukazují na jeho příznivé ovlivnění rizikových faktorů a zdá se, že by mohl mít pozitivní vliv i na kardiovaskulární riziko nemocných. Sdělení prezentuje výsledky meta-analýzy vybraných randomizovaných kontrolovaných studií, které svědčí o kardiovaskulární bezpečnosti tirzepatidu a přinášejí i optimistická očekávání, zejména při jeho delším užívání. Probíhající studie SURPASS-CVOT by měla přinést jednoznačnější důkazy o jeho vlivu na kardiovaskulární zdraví nemocných.

Klíčová slova: tirzepatid; kardiovaskulární riziko; diabetes; obezita

Abstract

Tirzepatide is a dual GLP-1 and GIP receptor agonist that appears to be a promising antidiabetic/antiobesity agent. Current data show its favorable influence on risk factors and it seems that it could also have a positive effect on the cardiovascular risk. The communication presents the results of a meta-analysis of selected randomized controlled trials, which testify to cardiovascular safety of tirzepatide and also provide certain optimistic expectations, especially with its longer use. The ongoing SURPASS-CVOT trial should provide clearer evidence of its effect on patients' cardiovascular health.

Key words: tirzepatide; cardiovascular risk; diabetes; obesity

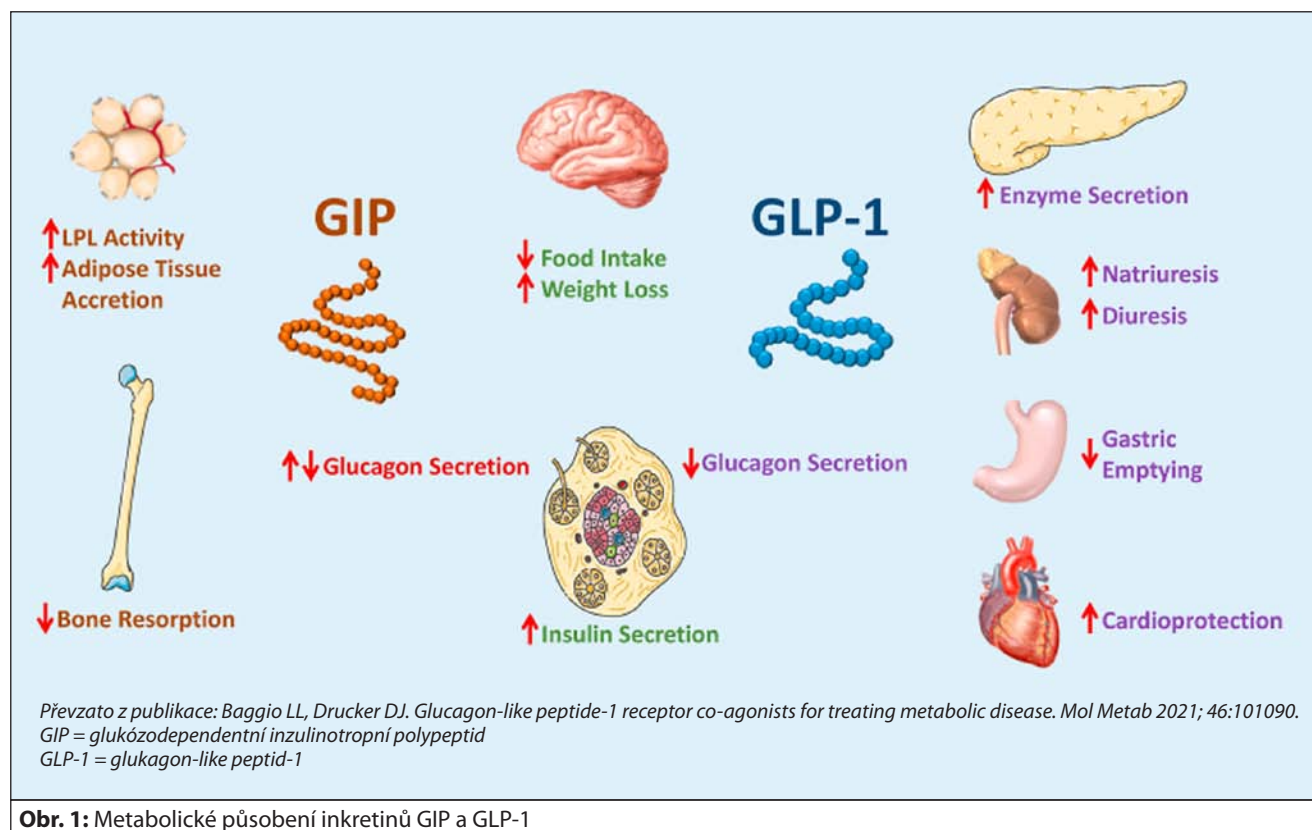
Úvod

Řada antidiabetik kromě svého hypoglykemického působení příznivě ovlivňuje také kardiovaskulární (KV) osud diabetiků. Nejvíce důkazů máme pro glifloziny, agonisty receptorů pro *glukagon-like peptid-1* (GLP-1) a pioglitazon. Tyto léky preferují u jedinců s vysokým KV rizikem a u pacientů v sekundární prevenci aterosklerotického KV onemocnění též současná doporučení pro léčbu diabetu 2. typu (1). Minulý rok byl pro americký i evropský trh registrován nový přípravek tirzepatid, jenž reprezentuje prvního zástupce tzv. duálních agonistů pro GLP-1 a GIP (glukózodependentní inzulinotropní polypeptid). Jde tedy o preparát, který působí prostřednictvím receptorů pro oba inkretiny, což mu umožňuje posílení metabolického účinku v Langerhansových ostrůvcích pankreatu, CNS, ale také dosažení významného ovlivnění metabolismu v tukové tkáni a kostech, při současném zachování pozitivního efektu v ostatních orgánech – viz *Obr. 1*. Pro simultánní působení na receptorech pro GLP-1 i GIP jsou tyto léky někdy označovány též jako twinkretiny.

Výsledky zatím dokončených studií klinického programu SURPASS zahrnující hodnocení fáze 3 u nemocných s diabetem 2. typu prokázaly, že tirzepatid v dávce 5–15 mg týdně snižuje jak glykovaný hemoglobin (HbA_{1c} -1,24 až -2,58 %), tak tělesnou hmotnost (-5,4 až -11,7 kg), a to ve významně větší míře než placebo, či aktivně působící jiné přípravky (semaglutid, dulaglutid, inzulin degludek anebo glargin) (3). Jde tedy o jedno z nejúčinnějších antidiabetik

s výrazným dopadem na redukci hmotnosti nemocných. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří gastrointestinální potíže, jako jsou nauzea, průjem a zvracení, které se vyskytují s podobnou frekvencí jako při léčbě GLP-1 agonisty (3). Tirzepatid je testován i jako antiobezitikum v klinickém programu SURMOUNT.

Z hlediska KV účinků bylo dokumentováno, že tirzepatid ve srovnání s placebem i s GLP-1 receptorovým agonistou dulaglutidem signifikantně více zlepšuje inzulinovou senzitivitu (4), koriguje aterogenní lipoproteinový profil (5) a snižuje některé markery chronického zánětu, či endotelové dysfunkce (6), které jsou asociované se zvýšeným KV rizikem. Nabízí se tedy otázka, zda bude jeho podávání provázeno také redukcí KV příhod. Na to by měla jednoznačně odpovédět studie SURPASS-CVOT, která srovnává efekt tirzepatidu vůči dulaglutidu, jež vedl k prokázanému snížení KV rizika už ve studii REWIND (7). Studovanou populaci SURPASS-CVOT tvoří obézní diabetici 2. typu s potvrzeným aterosklerotickým KV onemocněním, primárním outcomem jsou hlavní KV příhody = MACE-3 (úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu (IM) a cévní mozkové příhoda (CMP)) (8). Výsledky se dají očekávat v roce 2024. Již nyní však máme k dispozici první meta-analýzu rizika KV příhod při léčbě tirzepatidem, která hodnotila výsledky studie GPGB z fáze 2 klinických hodnocení a výsledky vybraných studií fáze 3 již zmíněného programu SURPASS (9).



	All tirzepatide N = 4,887 n (n/100 person-years ^a)	All comparator N = 2,328 n (n/100 person-years ^a)	Hazard ratio with 95% CI	Hazard ratio (95% CI)	P value
Composite MACE-4	72 (1.35)	70 (1.61)		0.80 (0.57, 1.11)	0.183
Death due to cardiovascular cause ^b	25 (0.46)	22 (0.43)		0.90 (0.50, 1.61)	
Myocardial infarction	30 (0.56)	30 (0.71)		0.76 (0.45, 1.28)	
Stroke	15 (0.27)	15 (0.35)		0.81 (0.39, 1.68)	
Hospitalization for unstable angina	5 (0.09)	9 (0.20)		0.46 (0.15, 1.41)	
Composite MACE-3 ^c	67 (1.25)	62 (1.42)		0.83 (0.58, 1.18)	0.306
Composite MACE-3 or hospitalization for heart failure	74 (1.39)	71 (1.71)		0.78 (0.56, 1.08)	0.137
Hospitalization for heart failure	10 (0.19)	9 (0.29)		0.67 (0.26, 1.70)	
All-cause death	41 (0.76)	39 (0.86)		0.80 (0.51, 1.25)	

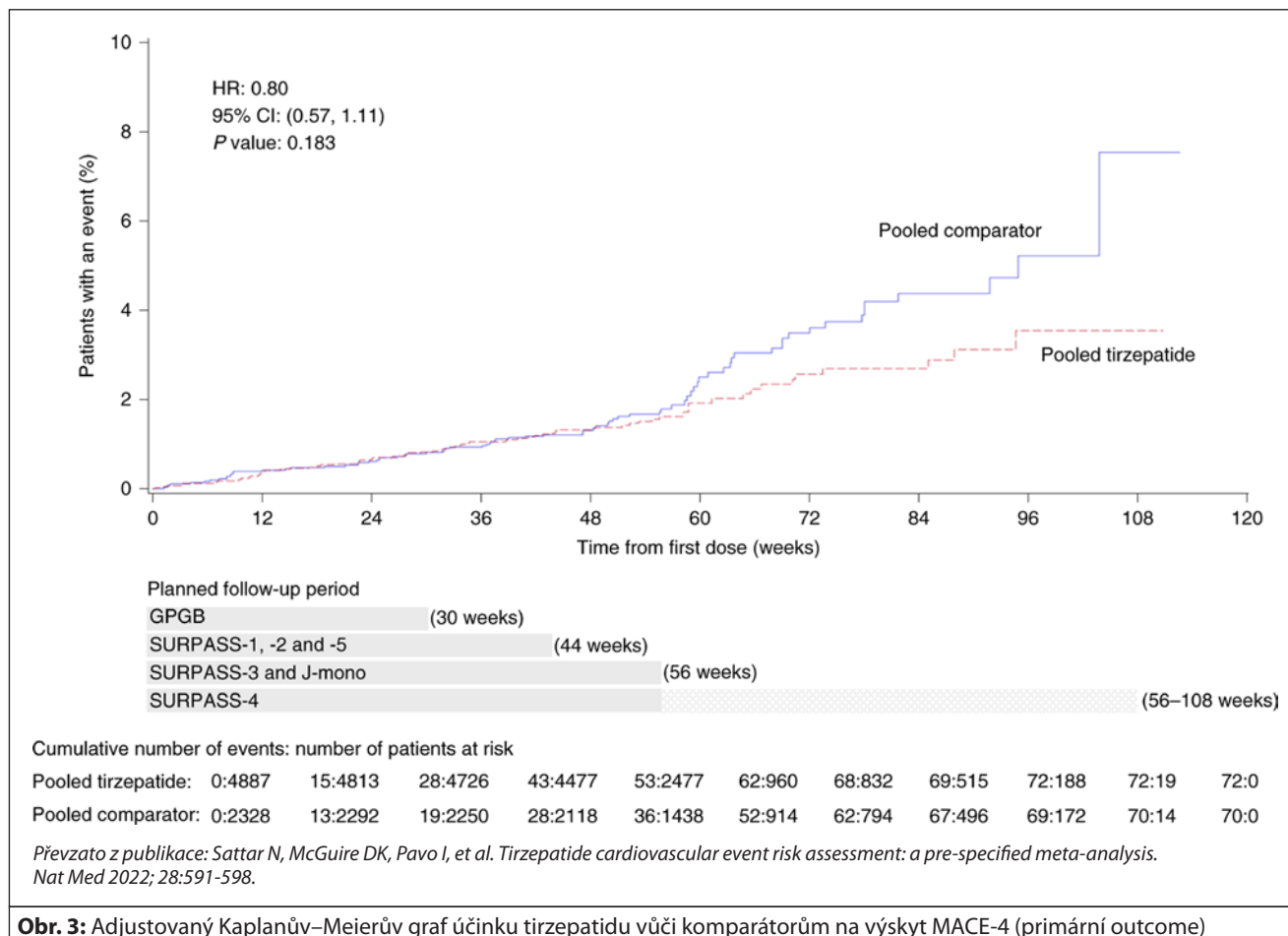
Převzato z publikace: Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. Nat Med 2022; 28:591-598.

Obr. 2: Primární a sekundární kardiovaskulární výsledky

Meta-analýza KV příhod při léčbě tirzepatidem

Do této analýzy bylo zahrnuto celkem sedm randomizovaných kontrolovaných studií, které trvaly nejméně 26 týdnů (9). Tirzepatid (v různých dávkách – 1, 5, 10, nebo 15 mg s.c. za týden) byl u nemocných s DM 2. typu testován vůči placebu nebo vůči různým aktivním komparátorům (inzulín degludek, inzulín glargin, semaglutid, nebo

dulaglutid). Celkem bylo zařazeno přes 7000 účastníků (4887 bylo léčeno tirzepatidem, 2328 placebem, či komparátorem). Primárním sledovaným výsledkem byl 4-bodový kompozitní outcome = MACE-4, skládající se z úmrtí z KV příčin, IM, CMP a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. K dalším hodnoceným cílům patřily: MACE-3, MACE-6



(MACE-4 + navíc hospitalizace pro srdeční selhání a koronární revaskularizace), a pak jednotlivé typy KV příhod. Meta-analýza zjistila jen statisticky nevýznamné snížení sledovaných KV příhod včetně primárního kompozitního cíle, MACE-4 – viz Obr. 2 a 3. Taktéž v případě MACE-3, MACE-6 i většiny jednotlivých KV příhod byl dokumentován pouze jejich nesignifikantní pokles (signifikantně byl snížen jen počet urgentních perkutánních koronárních intervencí). Analýza MACE-4 podle skupin pak neprokázala významné rozdíly v počtu KV příhod dle věku, pohlaví, rasy, původu, vstupního HbA1c, nebo užívání gliflozinů (9). Jednoznačně lze tedy konstatovat, že podávání tirzepatidu KV riziko nezvýšilo a že byla patrná určitá tendence k jeho snížení, zejména při delším užívání tirzepatidu – viz Obr. 3. Podobnou divergenci křivek hodnotící výskyt KV příhod ve srovnání s placebem můžeme vidět i u jiných studií, které prokázaly signifikantní efekt na redukci KV rizika u některých agonistů GLP-1 receptorů (7, 10, 11, 12). Většinou se dává do souvislosti s jejich anti-aterogenním působením. Tyto KV studie probíhaly několik let a zahrnuly vysoce rizikové nemocné. To, že snížení výskytu KV příhod po tirzepatidu ve zmiňované meta-analýze

nebylo statisticky významné, může mít několik důvodů. Šlo o klinická hodnocení s kratší dobou sledování, jichž se účastnilo široké spektrum pacientů s různě dlouhým trváním diabetu a různě vyjádřeným KV rizikem. Celkový počet hodnocených KV příhod byl relativně malý, a navíc v některých případech byly komparátory tirzepatidu GLP-1 agonisté semaglutid, či dulaglutid, které samy KV riziko prokazatelně snižují (7, 11). Cílem prezentované meta-analýzy bylo tedy spíše dokumentovat KV bezpečnost léčby tirzepatidem u širokého spektra pacientů než prokázat jeho KV superioritu.

Závěr

Lze očekávat, že také u nás bude v nedaleké době k dispozici slibné, velmi účinné antidiabetikum (a perspektivně též antiobezitikum) – tirzepatid. Dosavadní data prokazují jeho KV bezpečnost. Vzhledem k jeho dalším mimo-glykemickým účinkům se dá předpokládat, že bude mít potenciálně příznivý efekt i na redukci KV rizika. Jednoznačný průkaz by měly přinést výsledky studie SURPASS-CVOT.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care 2023; 46(Suppl 1):S140-S157.
2. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. Mol Metab 2021; 46:101090.

LITERATURA (pokračování ze str. 11)

3. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21:169.
4. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106:388-396.
5. Wilson JM, Nikooienejad A, Robins DA, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:2451-2459.
6. Wilson JM, Lin Y, Luo MJ, et al. The dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide improves cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24:148-153.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121-130.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>.
9. Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis. *Nat Med* 2022; 28:591-598.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
11. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844.
12. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:841-851.

Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus (verze 2023)

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

Primární hyperaldosteronismus (PA) představuje nejčastější formu sekundární hypertenze, u níž kauzální léčba vede buď k výraznému zlepšení kontroly arteriální hypertenze nebo dokonce k normalizaci hodnot krevního tlaku (TK). To záleží jak na době trvání arteriální hypertenze, tak i na její závažnosti a přítomnosti orgánových komplikací (kardiovaskulárních či renálních). Čím dříve tedy stanovíme diagnózu PA, tím je větší pravděpodobnost normalizace TK u pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty pro adrenalectomii (1). Nejdůležitější částí diagnózy PA je vůbec na tuto možnost pomyslet.

Screeningu PA by neměli na prvním místě uniknout hypertonici s hypokalemií a to i diuretiky indukovanou. Tíže hypokalemie může ukazovat i na závažnost PA, a tedy na vyšší pravděpodobnost unilaterální formy PA s následnou možností provedení adrenalectomie (*Tabulka 1*). Další skupinou pacientů, u kterých bychom měli pomýšlet na možnost PA, jsou pacienti s rezistentní arteriální hypertenzí. U nich bychom měli screening PA provádět až po vyloučení pseudorezistentní hypertenze (přítomnost fenoménu bílého pláště, špatná compliance k terapii) (2). U ostatních skupin hypertoniců, které jsou uvedeny v *Tabulce 1*, je pravděpodobnost zachytu PA nízká až velmi nízká (incidentalom nadledviny, mladší pacienti, pacienti s lehkou a středně těžkou hypertenzí nebo s fibrilací síní) (3). Vhodnost screeningu PA bychom měli vždy individuálně posoudit u starších a polymorbidních pacientů, pro něž může být vhodnější alternativou přímé nasazení blokátorů mineralokortikoidních receptorů. To samé platí i pro ty pacienty, kteří si další vyšetřování nepřejí.

Základním screeningovým nástrojem pro vyhledávání PA je stanovení poměru aldosteron/renin (ARR) (*Obr. 1*). Dříve používaná plazmatická reninová aktivita se dnes již prakticky nepoužívá, a proto ji již v dalším textu nebudeme vůbec zmiňovat. Nejčastěji uváděnou hodnotou pro pozitivitu ARR je hodnota $\geq 5,7$ ng/dl/ng/l nebo 144 pmol/l/ng/l (3). Uvedené hodnoty platí pro hodnoty aldosteronu a reninu získané pomocí chemiluminiscenční imunoeseje (CLIA). Pokud byl ale aldosteron stanoven pomocí přístroje kombinujícího chromatografii a hmotnostní spektrometrii, tak bude hodnota poměru nižší. Při použití této metody totiž vychází hodnoty aldosteronu nižší než při použití CLIA.

Pro správné hodnocení ARR je nutné si uvědomit, že systém renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) je ovlivňován

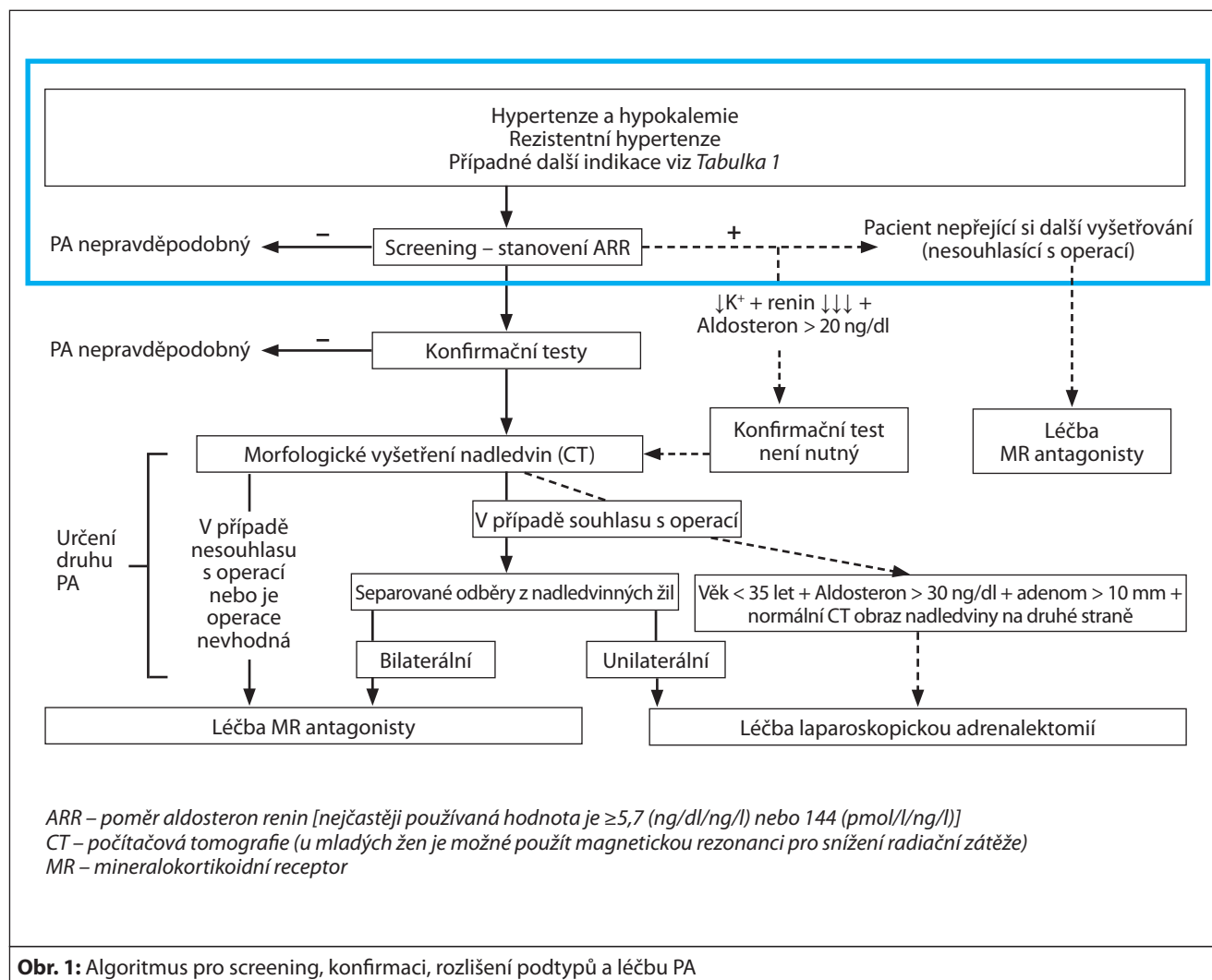
mnohými faktory. Ty je nutné brát v úvahu již při plánování vyšetření stejně tak při jeho provádění a dále pak i při jeho hodnocení. Mezi ně patří nejen užívaná medikace, ale také dieta, hemodynamický stav, pohlaví, věk a průběh vlastního odběru (*Tabulka 2*). Z antihypertenziv, která neovlivňují systém RAAS, můžeme využít verapamil, doxazosin a moxonidin (*Tabulka 2*) (3). Před vyšetřením by pacienti nikdy neměli držet dietu s nízkým obsahem sodíku, což je v rozporu s obecnými doporučeními pro nefarmakologickou léčbu hypertenze. Naopak je výhodnější dieta s vyšším obsahem sodíku – ta totiž preferenčně snižuje hladinu plazmatického reninu (jeho navýšení neslanou dietou naopak může renin navýšit a tímto negativně ovlivnit stanovení ARR). Měli bychom se také snažit, aby bylo stanovení ARR provedeno za normokalemie. To však bývá nemožné u velmi aktivních forem PA, kdy se nám i masivní suplementací KCl nemusí podařit kalemii znormalizovat. Asi nejjednodušší situaci představují mladí jinak zdraví muži, u nichž je možné jen v dostatečném předstihu před odběry upravit antihypertenzní medikaci. Pro blokátory mineralokortikoidního receptoru je vhodné vysazení minimálně 4–6 týdnů před odběrem, pro ostatní antihypertenziva to jsou pak minimálně 2 týdny (pro diuretika je vhodnější delší interval – 4 týdny) a pokud je to nutné, převést je na neinterferující antihypertenzní medikaci. U mladých žen bychom měli brát ohled na fázi menstruačního cyklu, kdy je nejvhodnější stanovení ARR provádět v časně folikulární fázi menstruačního cyklu (na začátku menses). ARR může ovlivnit i hormonální terapie – jak antikoncepce, tak i substituční terapie. Velmi často musíme v případné úpravě medikace brát ohled na další onemocnění pacienta – ischemickou chorobu srdeční, cévní mozkovou příhodu, srdeční selhání či jen strach pacienta ze změny antihypertenzní medikace. Převedení u těchto pacientů může být spojeno i s život ohrožujícími stavy (4). Určitý návod, jak postupovat v jednotlivých situacích, poskytuje *Tabulka 3*. Příprava pacienta k odběru je popsána v *Tabulce 4*. Samotný odběr by měl proběhnout za standardních podmínek – ty jsou uvedeny v *Tabulce 5*.

Při hodnocení ARR po jeho obdržení z laboratoře bychom si měli uvědomit všechny faktory, které jeho výsledek mohly ovlivnit (*Tabulka 6*). Abychom mohli ARR označit za pozitivní, je nutné brát v úvahu jeden základní fakt – jeho hodnota je určována především hodnotou reninu v jmenovateli. Hodnota ARR může být zvýšená i v případě

Tabulka 1: Doporučení, u kterých skupin je vhodné provádět screening na primární hyperaldosteronismus

Skupina	Doporučení, zda provést screening PA	Komentář
Rezistentní hypertenze/hypertenze 3. stupně	Ano	Prevalence PA stoupá se závažností arteriální hypertenze. U starších pacientů s převažující izolovanou systolickou hypertenzí však screening není nutný
Hypokalemie (spontánní a diuretiky indukovaná)	Ano	Prevalence PA stoupá se závažností hypokalemie: 28 % u $K^+ < 3,7$ mmol/l a skoro 90 % u $K^+ < 2,5$ mmol/l
Hypertenze u mladých (< 40 let)	Spíše ano	Nejsou k dispozici data, prokazující zvýšenou prevalenci/benefit plošného screeningu u mladých pacientů s hypertenzí. Screening podporuje hypokalemie či závažnější hypertenze
Incidentalom nadledviny	Spíše ano	Prevalence PA je cca 2–5 %. Screening podporuje především závažnost arteriální hypertenze nebo hypokalemie
PA nebo časná CMP v rodinné anamnéze	Ano	Jen u mladých, prvostupňových příbuzných s hypertenzí
Fibrilace síní	Spíše ano	Vhodný u jinak nevysvětlitelných fibrilací síní (bez strukturálního srdečního onemocnění nebo jiných příčin jako např. hyperthyreosa)
Syndrom obstrukční spánkové apnoe, obezita	Ne	Důvodem pro screening pro PA by měla být hypokalemie/závažnost arteriální hypertenze
Středně těžká hypertenze	Spíše ano	Jen u hůře kompenzovatelné hypertenze s K^+ v dolním rozmezí normálních hodnot
Lehká arteriální hypertenze	Ne	Nejsou zatím k dispozici data, která by podpořila plošný screening PA u lehké hypertenze

CMP – cévní mozková příhoda,
PA – primární hyperaldosteronismus

**Obr. 1:** Algoritmus pro screening, konfirmaci, rozlišení podtypů a léčbu PA

nízkých hodnot aldosteronu, pokud je velmi suprimovaná hodnota plazmatického reninu (tzv. hyporeninový hypaldosteronismus – typický pro starší osoby nebo diabetiky s pokročilejším selháním ledvin). Z tohoto důvodu bychom měli brát v úvahu vždy minimální hodnotu aldosteronu – nejčastěji je uváděna ta, která se bere v úvahu jako potvrzující u supresního testu s fyziologickým roztokem – 7,5 ng/dl (0,21 nmol/l). To samé platí i pro plazmatický renin – v tomto případě bývají nejčastěji užívány hodnoty 1–2 ng/l. Pro hodnocení bychom se také neměli ohlížet na normálně udávaná rozmezí aldosteronu a reninu, která jsou uváděna u každého výsledku z laboratoře. Ta byla totiž stanovena na základě odběrů provedených u zdravých mladších dobrovolníků. Nikdy bychom neměli zapome-

nout na to, že máme uvádět hodnoty aldosteronu i reninu s jednotkami – zatímco u aldosteronu většinou nebývá problém odlišit 2 druhy používaných jednotek (ng/dl či ng/l vs. pmol/l či nmol/l), u reninu to již tak jednoduché není, neboť se od sebe číselně moc neodlišují (ng/l vs. mU/l – zde je konverzní faktor jen 1,67).

Často se nám může stát, že výsledek ARR buď neodpovídá našemu očekávání nebo je jen hraniční (nejčastěji se bude jednat o hypertoniky se sklonem k hypokalemii). V tomto případě může být nejvhodnější zopakovat stanovení ARR (někteří autoři doporučují již rovnou dvojí stanovení ARR) i s ohledem na udávanou variabilitu hodnot aldosteronu (5). Nikdy bychom neměli v hodnocení ARR vycházet z případných výsledkových komentářů, které některé labora-

Tabulka 2: Faktory ovlivňující stanovení poměru aldosteron/plazmatický renin

Parametr	Aldosteron	Renin	ARR
Antihypertenziva			
β-blokátory	↓	↓↓	↑
Centrální α ₂ -agonisté (α-methyl dopa)	↓	↓↓	↑
Centrální I ₁ -agonisté (moxonidin)	↔	↔	↔
Thiazidová/thiazidům podobná a kličková diuretika	↑	↑↑	↓
K ⁺ -šetřící diuretika (blokátory mineralokortikoidního receptoru, amilorid)	↑	↑↑	↓
ACEI + sartany	↓	↑↑	↓
Blokátory kalciového kanálu (dihydropyridinového typu)	↔↓	↔↑	↔↓
Blokátory kalciového kanálu (verapamil)	↔	↔	↔
α ₁ -antagonisté	↔	↔	↔
Ostatní léky			
Nesteroidní antirevmatika	↓	↓↓	↑
Hormonální antikoncepce	↑	↓	↑↑
Drospirenon	↓	↓↓	↑
Steroidy	↓	↔↓	↔↑
Inhibitory SGLT2	↔	↑	↓
SSRI	↑	↑↑	↓
Hodnoty kalemie			
Hypokalemie	↓	↔↑	↓
Hyperkalemie	↑	↔↑	↑
Příjem sodíku			
Restrikce sodíku	↑	↑↑	↓
Nadbytek sodíku	↓	↓↓	↑
Pokročilý věk	↓	↓↓	↑
Další stavy			
Postižení ledvin	↔	↓	↑
Těhotenství	↑	↑↑	↓
Renovaskulární hypertenze	↑	↑↑	↓
Maligní hypertenze	↑	↑↑	↓
Premenopauzální ženy (vs. muži)*	↔↑	↓	↑
ARR – poměr aldosteron renin K, kalium ACEI – inhibitor angiotensin konvertujícího enzym, SGLT2 – inhibitor sodíkovo glukozového kotransportéru 2 SSRI – inhibitory selektivního zpětného vychytávání serotonin.			
*ARR je u premenopauzálních žen vyšší než u mužů, v luteální fázi cyklu hodnota dále narůstá, takže je ještě větší riziko falešně pozitivního výsledku.			

Tabulka 3: Modelové klinické situace, jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus		
Pořadí	Klinická situace	Postup
1	Zdravý mladší pacient (muž)	Převedení na neinterferující medikaci (doxazosin + verapamil + moxonidin dle závažnosti hypertenze). Vysazení blokátoru mineralokortikoidních receptorů (spironolakton, eplerenon) ideálně na 6 týdnů (minimálně na 4 týdny), ostatní léky minimálně na 2 týdny (diuretika lépe na delší dobu – 3–4 týdny).
2	Zdravá mladší pacientka bez hormonální terapie	Převedení na neinterferující medikaci (řádek 1), odběr provést na začátku folikulární fáze v případě menstruace
3	Zdravá mladší pacientka s hormonální léčbou (antikoncepce, HRT)	Pokud je to možné, tak vysadit hormonální antikoncepci na 2 cykly, odběr provést na začátku folikulární fáze po úpravě medikace (řádek 1). Odběr je možné provést i při užívané antikoncepci či HRT. Pokud vyjde normální či zvýšená hodnota plazmatického reninu a současně nezvýšená hodnota ARR, není nutné již odběr opakovat. V případě suprimovaných hodnot reninu nebo zvýšené hodnoty ARR je však nutné provést kontrolní stanovení ARR po vysazení hormonální léčby.
4	Pacient s výraznější hypokalemií	Měli bychom se snažit o korekci hypokalemie. U velmi aktivních forem toho však není možné dosáhnout. Pacienty s výraznější hypokalemií (=s vysokou pravděpodobností PA) je vhodné odesílat přímo do hypertenzního centra, ideálně na základě přímé domluvy*.
5	Pacienti, u nichž není vhodná úprava medikace (pacienti po IM, CMP, se srdečním selháním, arytmií či jen u nich není vhodné z jiných důvodů převedení na neinterferující medikaci)	
	a) Pacient neužívající betablokátor a spironolakton	Odběr je možné provést bez vysazení medikace. Pokud vyjde normální či vyšší hodnota plazmatického reninu, tak je diagnóza PA nepravděpodobná. Naopak suprimovaná hodnota reninu podporuje diagnózu PA.
	b) Pacient užívající betablokátor	Betablokátoři snižují sekreci reninu, proto zvýšená hodnota reninu diagnózu PA vylučuje. Musíme ale počítat s tím, že může být hodnota plazmatického reninu často snižena (= falešně pozitivní výsledek ARR). Proto je nutné při naléhavém podezření na PA vysazení betablokátoru, pokud to klinická situace dovoluje.
	c) Pacient užívající spironolakton	V tomto případě nález suprimované hodnoty plazmatického reninu podporuje diagnózu PA. Naopak normální hodnota reninu by měla být důvodem pro vysazení spironolaktonu a zopakování odběru. Stanovení ARR má smysl jen tehdy, když máme velmi důvodné podezření na PA a pacient by souhlasil s případnou operací.
6	Starší pacienti	
	a) Bez výraznější hypokalemie	Nejvhodnější je nasazení spironolaktonu bez dalšího vyšetřování.
	b) S výraznější hypokalemií	Nutné je vždy individuální posouzení, v některých případech může adrenalectomie u pacientů se zvláště aktivní formou PA vést k výraznému zlepšení kontroly hypertenze a snížení počtu antihypertenziv.
7	Pacient s hypertenzní krizí (maligní hypertenzí)	Je vhodné provést vyšetření až po stabilizaci hodnot TK a terapie. Vstupní hypokalemie bývá často díky aktivaci reninu (Tabulka 2)
8	Pacient vyšetřený na urgentním příjmu s dekompenzací hypertenze a hypokalemií	U těchto pacientů je vhodné zkontrolovat kalemií po stabilizaci stavu. Velmi často se spontánně upraví a pak nemusí být již pátrání po případném PA nutné.
9	Pacient s incidentálním nadledvin	Není nutné vyšetřovat u pacientů s lehkou hypertenzí a s normální kalemií.
10	Pacienti s renální insuficiencí	Je nutné vždy individuální posouzení. U pacientů s významně sníženou funkcí ledvin je nutné počítat s možností snížené hodnoty plazmatického reninu, a tedy falešně pozitivním ARR. Pravděpodobnost diagnózy PA závisí na přítomnosti/ anamnéze hypokalemie.
11	Pacienti s vyšší pravděpodobností PA, kdy první výsledek ARR nesvědčí pro PA	Často je vhodné zopakování odběru na stanovení ARR. K posílení podezření na PA může pomoci i současné stanovení odpadu K ⁺ a Na ⁺ močí.

*Někdy bývají objednaní lhůty v hypertenzních centrech delší než 2 měsíce. Při vysoké pravděpodobnosti PA je vhodné pacienta vyšetřit bez dalšího zdržování i s ohledem na nutnost plánování dalších vyšetřování (typicky separované odběry z nadledviných žil)

ARR – poměr aldosteronu/renin
 CMP – cévní mozková příhoda
 IM – infarkt myokardu
 HRT – hormonální substituční terapie
 PA – primární hyperaldosteronismus
 TK – krevní tlak

toře poskytují. Ty totiž nemohou nikdy nemohou pojmut všechny faktory, které mohou konečný výsledek ovlivnit. Zvýšené hodnoty plazmatického reninu a aldosteronu označujeme jako sekundární hyperaldosteronismus. Ten může ukazovat na možnou stenózu renální tepny, dále se s ním může často setkat u mladých osob. Hodnota ARR, který byl získán při neinterferující medikaci, může být také určitým vodítkem pro volbu antihypertenzní terapie. Nízká hodnota ukazuje na možnou volumdependentní hypertenzi, pro niž je volbou diuretikum či Ca blokátor. Naopak pro hypertenzi s vyšším reninem je vhodné zvolit blokátor RAAS nebo betablokátor (6).

Pacienty, kteří mají zvýšený ARR, a nepřejí si případnou adrenalektomii, již nemusíme dále vyšetřovat a mohou

profitovat z léčby blokátorem mineralokortikoidního receptoru. Naopak ty pacienty, kteří souhlasí s případným operačním řešením, je vhodné poslat do hypertenzního centra, které má dostatečné zkušenosti s diagnostikou a léčbou endokrinních forem sekundární hypertenze. I hodnocení konfirmačních testů (v našich podmínkách nejčastěji testu s fyziologickým roztokem) vyžaduje dostatečnou zkušenost. Jeho provedení naopak není nutné u zvláště výrazných případů PA s výraznější hypokalemií, supresí plazmatického reninu a vyššími hodnotami sérového aldosteronu (*Obr. 1*). Časný screening PA spojený s následnou kauzální léčbou může vést nejen k výraznému zlepšení kompenzace arteriální hypertenze, ale dokonce k jejímu plnému vyléčení. To by mělo být naším základním cílem.

Tabulka 4: Příprava pacienta před stanovením poměru aldosteron/renin

Opatření	Provedení
Úprava antihypertenzní (ostatní) medikace	Spironolakton vysadit na 4–6 týdnů, diuretika na 2–4 týdny, ostatní léky na 2 týdny (betablokátory, centrálně působící léky, ACEI, sartany, Ca-blokátory dihydropyridinového typu a NSAID) U polymorbidních pacientů je vhodné stanovit ARR i bez vysazení medikace, nebo jen s vysazeným spironolaktonem/betablokátorem
Snaha o korekci kalemie	Substituce KCl s cílem dosažením kalemie 4,0 mmol/l (kontroly kalemie i před stanovením ARR), je nutné však počítat s tím, že se její normalizace nemusí podařit u aktivních forem PA
Úprava diety	Dieta s normálním obsahem NaCl, vynechání potravin či přípravků obsahujících lékořici (žvýkávací tabák)
Menstruace	Dle možností vysazení perorální antikoncepce na 2 cykly nebo HRT
ACEI – inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu NSAID – nesteroidní antirevmatika ARR – poměr aldosteron/renin HRT – hormonální substituční terapie	

Tabulka 5: Faktory při odběru krve, které mohou ovlivnit hodnotu poměru aldosteron/renin

Opatření	Provedení
Čas odběru	Ráno (dopoledne*), u menstruuujících žen na začátku folikulární fáze menstruačního cyklu
Poloha při odběru	Vsedě (po 5–10 min sedu) po nejméně 60–90 min vertikalizace (sed, stoj, chůze)
Způsob odběru	Nejlépe odběr po uvolnění škrtidla nebo jen po krátkém zaškrcení (delší čas vede k hemolýze)
Způsob transportu zkumavek	Pokojová teplota (nízká teplota může vést ke kryoaktivaci reninu)
*U typických aldosteron produkujících adenomů je sekrece aldosteronu více ovlivňována ACTH než polohou, z tohoto důvodu je hladina aldosteronu nejvyšší ráno	

Tabulka 6: Faktory, které je nutné brát v úvahu při hodnocení výsledku poměru aldosteron renin

Proměnná	Projev
Věk	Vyšší věk (> 65 let) vede k vzestupu ARR (výraznější pokles reninu ve srovnání s aldosteronem)
Pohlaví	Perorální antikoncepce nebo HRT (estrogeny) vedou k vzestupu aldosteronu a poklesu reninu; v luteální fázi cyklu může dojít k vzestupu ARR v případě přímo stanoveného reninu
Současná (antihypertenzní medikace)	Viz <i>Tabulka 2</i>
Kalemie	Viz <i>Tabulka 2</i>
Renální funkce	Renální insuficience může vést k falešnému zvýšení ARR
Čas odběru	Hodnota aldosteronu může být v některých případech ovlivněna diurnálním rytmem ACTH
Poloha	Normy pro ARR jsou stanoveny pro vertikalizovanou polohu (tedy kdy, je RAAS aktivizován)
Dieta	Dieta s nízkým obsahem NaCl může vést ke zvýšení reninu
ARR – poměr aldosteron renin HRT – hormonální substituční terapie RAAS – systém renin – angiotensin – aldosteron	

LITERATURA

1. Thiesmeyer JW, Ullmann TM, Greenberg J et al. Hypertension resolution after adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: Which is the best predictive model? *Surgery* 2021;169:133-137.
2. Zelinka T, Ceral J, Petrák O, Filipovský J, Widimský J. Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi (verze 2022). *Hypertenze & kardiovaskulární prevence* 2022;12:84-92.
3. 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.
4. Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12:43-8.
5. Ng E, Gwini SM, Libianto R et al. Aldosterone, Renin, and Aldosterone-to-Renin Ratio Variability in Screening for Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;108:33-41.
6. Egan BM, Basile JN, Rehman SU et al. Plasma Renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009;22:792-801.

Kombinační léčba hypertenze a terapeutická lhostejnost: data z klinické praxe

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Kontrola arteriální hypertenze s dosažením cílových hodnot krevního tlaku je trvajícím celosvětovým problémem. Méně než 50 % hypertoniků v klinické praxi má krevní tlak v ordinaci pod 140/90 mm Hg. Jednou z hlavních příčin této neutěšené situace je nedostatečné využívání kombinační farmakologické léčby hypertenze, resp. terapeutická lhostejnost (inertia).

V textu jsou prezentována data týkající se nedostatečného využívání kombinační léčby na rozsáhlém vzorku hypertoniků v Itálii. Zarážející je, že v průběhu 3letého sledování nijak zásadně nestoupala proporce osob s kombinační léčbou a stále více než 50 % osob je léčeno monoterapií. Stejně tak zarážející je absence významného zlepšení preskripce kombinační antihypertenzní strategie v 6letém horizontu sledování mezi roky 2012–2018.

Autor si rovněž všímá vysokého výskytu terapeutické lhostejnosti dle publikovaných holandských dat. Absence jakékoliv terapeutické aktivity byla pozorována u nekontrolované hypertenze u velké většiny případů (87 %).

Přes existující četná národní či mezinárodní doporučení diagnostiky a léčby arteriální hypertenze existují tak stále velké rezervy ve využívání farmakologické kombinační léčby s velkou proporcí pacientů léčených monoterapií a častým výskytem terapeutické lhostejnosti.

Klíčová slova: hypertenze, monoterapie, kombinační léčba, kontrola TK, terapeutická lhostejnost

Úvod

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním s vysokou prevalencí v dospělé populaci (1, 2). Prakticky každý hypertonik má zvýšené kardiovaskulární riziko díky dalším častým koexistujícím rizikovým faktorům či komorbiditám. Přesto se v literatuře občas vyskytují názory, že problém vysokého krevního tlaku je již vyřešen a hypertenze nepředstavuje žádný klinický problém. Bohužel v klinické praxi pozorujeme často pravý opak. Kontrola arteriální hypertenze s dosažením cílových hodnot krevního tlaku je trvajícím celosvětovým „oříškem“. Méně než 50 % hypertoniků v klinické praxi má krevní tlak v ordinaci pod 140/90 mm Hg (1). Například úspěšná kontrola hypertenze v České republice, tj. dosažení cílového krevního tlaku (TK), se daří jen u 30–37 % hypertoniků, což však není z celoevropského pohledu špatné (určitě tato čísla nejsou pod evropským průměrem). Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření rozsáhlého náhodně vybraného vzorku obecné populace v letech 2015–2018 (3). Jednou z hlavních příčin neutěšené situace v kontrole hypertenze je nedostatečné využívání kombinační farmakologické léčby hypertenze, resp. terapeutická lhostejnost (inertia).

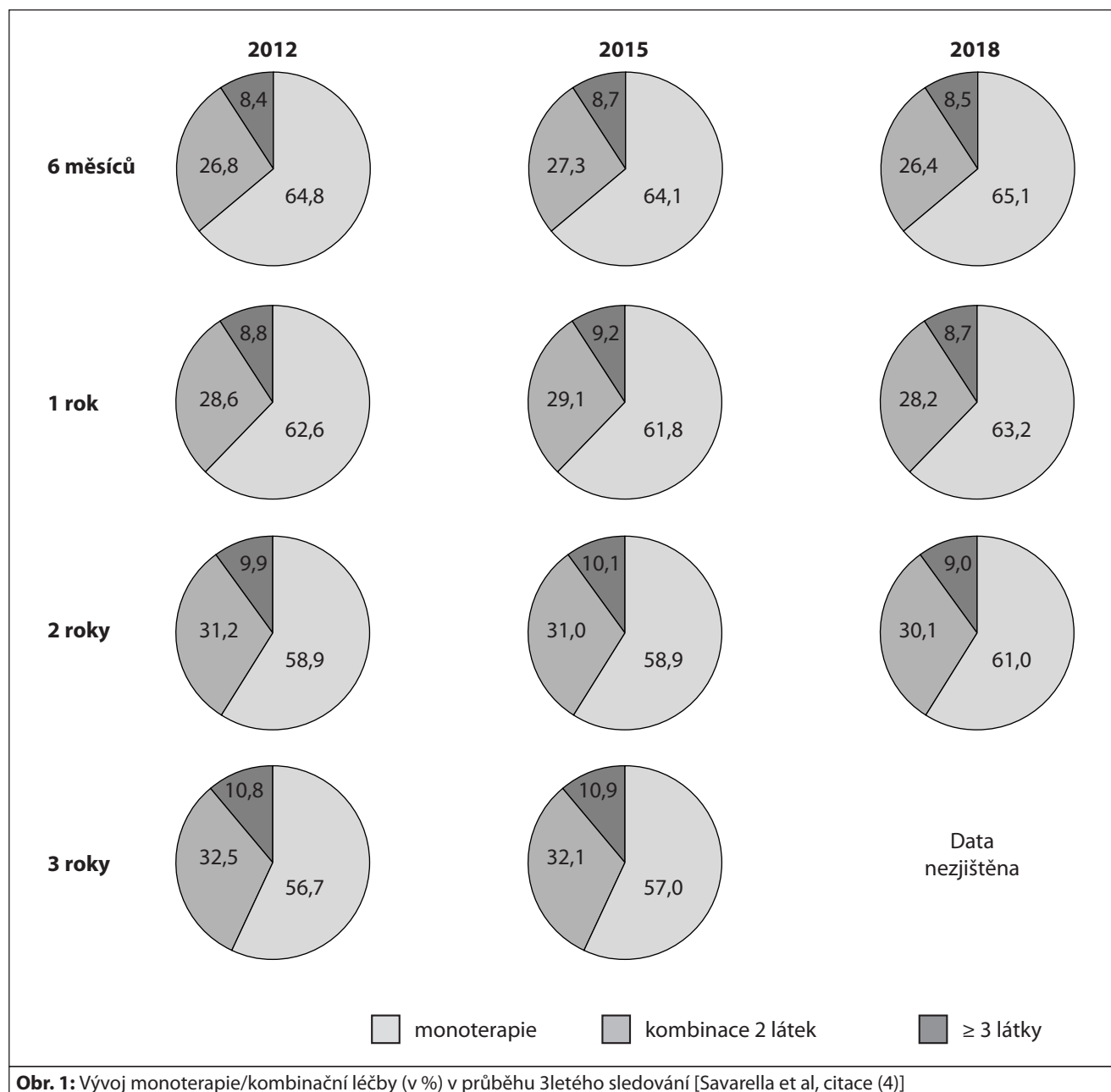
V následujících řádcích stručně sumarizujeme data týkající se kombinační léčby a/nebo terapeutické lhostejnosti v Itálii a v Holandsku.

Data z Itálie

V nedávné rozsáhlé italské studii zahrnující hypertenzní osoby starší 40 let se autoři věnovali iniciální a následné léčbě hypertenze v průběhu tří let sledování (4). Za tímto účelem byli vybráni dosud neléčení pacienti s nově nasazenou léčbou hypertenze v letech 2012, 2015 a 2018. Každá z těchto tří kohort pacientů zahrnovala impozantní počet osob (kolem 100 000 v průměru).

Monoterapie byla překvapivě daleko nejčastější iniciální strategií (75 % případů), fixní kombinace dvou látek byla použita v 16 %, volná kombinace dvou antihypertenziv v 6 % a kombinace nejméně tří léků ve 3 %. V průběhu 3letého sledování se zvýšilo používání dvoukombinací na 32 % a v případě používání nejméně 3 antihypertenziv na 11 % (4). Fixní kombinace převažovaly v případě použití dvojkombinací, zatímco použití fixních trojkombinací bylo pozorováno vzácně (4) (*Obr. 1*).

Nebyly shledány překvapivě žádné významné rozdíly mezi třemi vyšetřovanými kohortami osob v použití kombinační léčby a výsledky zůstaly podobné i po zohlednění klinických a demografických rozdílů (4). Výsledky této studie svědčí pro stále vysokou proporcii (nad 50 %) pacientů užívajících monoterapii v Itálii. Zarážející je, že v průběhu 3letého sledování nijak významně nestoupala proporce osob s kombinační léčbou. Stejně tak zarážející je absence významného



Obr. 1: Vývoj monoterapie/kombinační léčby (v %) v průběhu 3letého sledování [Savarella et al, citace (4)]

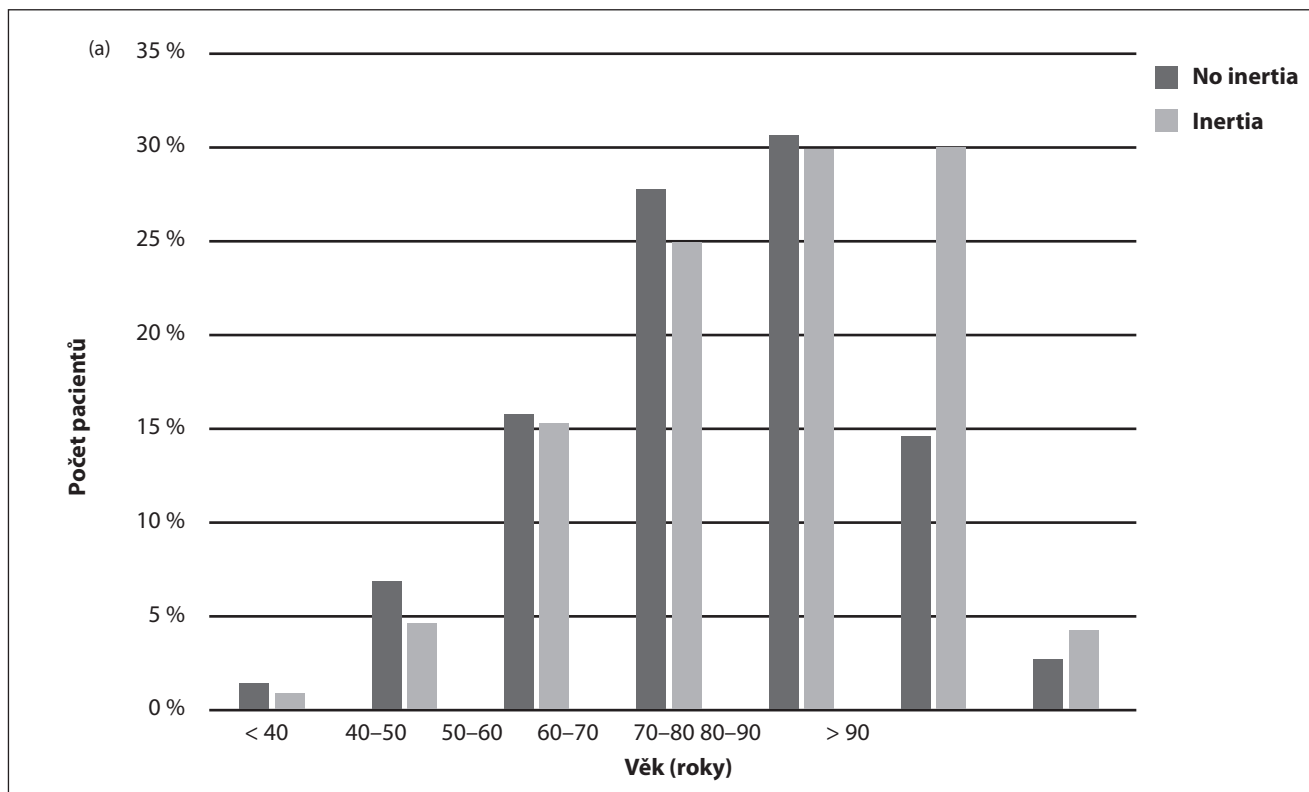
zlepšení preskripce kombinační antihypertenzní strategie mezi roky 2012–2018 (4).

Za nedostatečnou kontrolu hypertenze včetně ovlivnění TK v časných stadiích může i nechuť měnit již nasazenou léčbu resp. lhostejnost zdravotníků („*medical inertia*“). V tomto kontextu jsou zajímavé výsledky i další předchozí rozsáhlé populační italské studie (5). Autoři studovali velký soubor téměř 126 000 pacientů, u kterých byla zahájena léčba monoterapií (101 000 osob) či dvojkombinací (25 000 osob) ve fixní či volné podobě. Poté byl sledován typ farmakologické léčby od 6 měsíců až do 3 roků. U pacientů iniciálně na monoterapii byla realizována preskripce kombinační léčby v průběhu času (6 měsíců, 1, 2, 3 roky) jen u 22, 27, 32 a 36 % všech osob. U pacientů, kde od počátku byla podávána kombinační farmakologická léčba, bylo její používání znatelně vyšší a činilo v průběhu sledování 85, 82, 79 a 78 % (5). Je tak jasné, že i v Itálii jsou v používání kombinační léčby hypertenze velké rezervy, podobně jako v dalších zemích včetně České republiky. Procento pacientů užívajících monoterapii je oproti České republice znatelně vyšší. Zarážejí-

cí je rovněž i absence jakékoliv dynamiky preskripce kombinační léčby v klinické praxi, kontrastující s mezinárodními doporučeními (1).

Data z Holandska

V nedávné holandské studii primární péče se autoři zaměřili na analýzu rozsáhlého souboru hypertoniků s TK 140/90 a více léčených jedním či dvěma antihypertenzivy (6). Terapeutická lhostejnost (*inertia*) byla definována jako absence posílení antihypertenzní léčby v případě nekontrolované hypertenze v průběhu sledování. Bylo identifikováno 6 400 pacientů s nekontrolovanou hypertenzí užívajících jedno nebo dvě antihypertenziva (10 % všech hypertenzních osob v souboru) (6). Pouze u 843 (13 %) osob došlo k úpravě antihypertenzní léčby: nejčastěji (78 %) volbou dalšího antihypertenziva s aditivním mechanismem účinku, méně často se jednalo o navýšení dávky (15 %) či výměnu za jinou látku ze stejné skupiny (7 %) (6) (viz rovněž *Tabulka 1*). Nebyly shledány významné rozdíly mezi mužskou a ženskou populací.



Obr. 2: Terapeutická lhostejnost (inertia) ve vztahu k věku [podle (6)]

Vcelku očekávaně stoupala terapeutická lhostejnost s věkem pacientů. Mezi významné faktory asociované s terapeutickou lhostejností byly kromě vyššího věku i hodnoty TK blízké cílovým a přítomnost diabetes mellitus (6).

Jaké byly lékaři uváděné důvody absence jakékoliv změny léčby u nekontrolované hypertenze v podskupině nemocných? Nejčastěji se jednalo o předpoklad dalšího opakování měření TK a posílení nefarmakologických opatření. Mezi další, méně často uváděné důvody patřily: nedávno změřené normální hodnoty TK, stres během vyšetření/fenomén bílého pláště, křehký pacient, TK blízko normy či řízení léčby hypertenze specialistou (6).

Tabulka 1: Terapeutická aktivita u osob s nekontrolovanou hypertenzí (podle (6))

Celkový počet osob: 6400
Absence terapeutické aktivity = terapeutická lhostejnost: 5557 případů (87 %)
Změna léčebného přístupu: 843 osob (13 %)
Přidání další látky (78 %)
Navýšení dávky (15 %)
Výměna za jiné antihypertenzivum (7 %)

Z těchto dat je pravděpodobné, že terapeutická lhostejnost je u nekontrolované hypertenze v Holandsku běžným jevem.

Závěr

Optimalizace léčebných přístupů u hypertenze se snížením terapeutické lhostejnosti a zlepšením adherence může tak významně přispět ke zlepšení populační kontroly hypertenze (7).

Použití kombinační léčby je stále v klinické praxi nedostatečné. Velké množství hypertenzních osob je – v kontrastu k doporučením – léčeno jen monoterapií, což přispívá k nedostatečné kontrole hypertenze. K této skutečnosti může přispívat řada faktorů včetně neochoty měnit stávající léčbu (terapeutická lhostejnost – inertia). V textu jsou uváděny konkrétní údaje ze dvou tzv. vyspělých evropských zemí – Itálie a Holandska. Je tak důležité používat kombinační léčbu od začátku farmakoterapie hypertenze u většiny osob, zlepšit tak kontrolu hypertenze a minimalizovat škodlivost terapeutické lhostejnosti.

Terapeutická lhostejnost se nevyskytuje jen u hypertenze, ale i u dalších „celoživotních“ chorob jako je například diabetes mellitus (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.
3. J.Widimský, J.Filipovský, J.Ceral a kol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence, suplementum 2022, 1-25.
3. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa 2020;62:6–15.
4. L.Savarela, F Rea, G. Corrao, G. Mancia: Use of initial and subsequent antihypertensive combination treatment in the last decade: analysis of a large Italian database. Journal of Hypertension 2022, 40:1768–1775.
5. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia Evidence From a Large Population-Based Cohort Hypertension 2018;72:846-853.
6. Dalia H. Alia , Kilic B, Harta H, Botsc ML et al: Therapeutic inertia in the management of hypertension in primary care. J Hypertens 39:1238–1245.
7. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol 2018 Sep 11;72(11):1278-1293.
8. Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review Adv Ther. 2018 Nov;35(11):1735-174.

Detekce a léčba fibrilace síní při hypertenzi

Zkrácený přehledový článek s komentářem

MUDr. Jan Peleška, CSc.

*Katedra informačních a komunikačních technologií v lékařství
Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, Praha*

Abstrakt

Prevalence hypertenze (HY) je u pacientů s fibrilací síní (FS) vyšší než 70 %. A obráceně mají hypertonici až o 73 % větší pravděpodobnost vzniku FS. Současná doporučení uvádějí, že systematický screening FS je oprávněný u všech pacientů ≥ 65 let s nejméně jednou kardiovaskulární (KV) chorobou včetně HY. I když většina tonometrů používá k detekci FS algoritmy s vysokou senzitivitou 96 [92–98] % a specifitou 94 [91–96] %, ke stanovení diagnózy FS je nezbytné potvrzení pomocí EKG.

Ve studii Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST-AFNET 4) s 88procentním výskytem HY snížila léčba na kontrolu rytmu riziko nežádoucích KV příhod u pacientů s recentní FS starších 75 let nebo s $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ skóre ≥ 2 (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (2x), Diabetes, Stroke (2x), Vascular disease, Age 65–74, Sex category [female]) nebo s KV chorobou. Strategie pro časnou detekci FS musejí být vždy spojené s komplexním důkladným vyšetřením FS se zvýšenou infrastrukturou, organizovaným v rámci integrovaného postupu ABC (Anticoagulation/Avoid stroke; Better symptom control; Cardiovascular and Comorbidity optimization). V sekundární prevenci musí být kontrola TK zahrnuta do léčebného programu kombinovaných rizikových faktorů. U HY bez detekované FS se musí v rámci primární prevence zahájit intenzivní léčba ke snížení TK, aby se snížilo riziko vývoje FS a dalších KV komplikací v budoucnosti. Cílem tohoto článku je vytvořit přehled současné literatury týkající se detekce a léčby FS u hypertenzních pacientů.

HY je jednou z nejprevalentnějších KV chorob. V r. 2019 byla globální prevalence HY u dospělých ve věku 30–79 let 32 % u žen a 34 % u mužů. HY je často provázána několika komorbiditami a poškození srdce se může díky dlouhodobému působení zvýšeného TK manifestovat jako srdeční arytmie, jako např. FS. **Nekontrovaná HY je nejdůležitější faktor, který přispívá k vývoji FS.** Nedávná rozsáhlá kohortová studie s více než 3,7 milionu účastníků ukázala, že kumulativní expozice hypertenzi v následujících 4 letech sledování byla provázána zvýšením rizika vzniku FS o 27 %. Čerstvější data ukazují, že **také prehypertenze a s ní těsně svázaná vyšší tuhost aorty jsou provázené vyšším vznikem FS a rekurentní FS.**

HY a FS sdílejí několik rizikových faktorů a patofyziologických mechanismů. Proto je přiměřená kontrola TK důležitá pro primární prevenci incidence FS a sekundární prevenci prevalence FS.

Detekce FS u hypertoniců

Který pacient s hypertenzí musí být monitorován kvůli FS?

Důležitost screeningu FS se stále více uznává a doporučuje, aby se zabránilo tromboembolickým komplikacím spojeným s FS časným zahájením antikoagulace. Je to zvláště důležité u hypertoniců s FS, kteří mají o 25 % vyšší riziko tromboembolických příhod.

Oportunistický (příležitostný) screening FS

Evropská doporučení týkající se péče o FS podporují palpaci pulsu v ordinacích primární péče během rutinního měření TK u všech pacientů ≥ 65 let, tzv. oportunistický screening. Ten je také přínosný u pacientů < 65 let s alespoň jednou komorbiditou včetně HY.

Systematický screening FS

Podle současných doporučení ESC se musí zvážit systematický EKG screening k detekci FS u jedinců ve věku ≥ 75 let nebo u těch s vysokým rizikem CMP.

Od doby vydání doporučení ESC v r. 2020 se publikovaly dvě velké studie – STROKE-STOP a LOOP. Obě studie popsaly různé nálezy systematického screeningu FS se 2 různými strategiemi. Ve studii STROKE-STOP bylo 28 728 účastníků ve věku 75–76 let pozváno náhodně v poměru 1:2 do screeningu (proti ničemu), který spočíval v registracích jednosvodového EKG na ruce 2x denně po dobu 2 týdnů. Ve studii LOOP 6004 jedinců ve věku 70–90 let s nejméně jedním dalším rizikovým faktorem (HY, DM, CMP, srdeční selhání) randomizovali 1:3 k implantabilnímu kličkovému rekordéru nebo standardní péči.

V obou studiích nabídli účastníkům s detekovanou FS, ale bez léčby k prevenci CMP, orální antikoagulační léčbu. I když primární cíl (počet iktů) byl signifikantně nižší ve screeningové skupině studie STROKE-STOP (HR 0,96

[95% CI, 0,92–1,00]), ve studii LOOP nedosáhl statistické významnosti (HR 0,80 [95% CI, 0,61–1,05]).

Důvodem pro různé nálezy by mohly být **odlišnosti v uspořádání studie: primární cíle** (CMP, systémový embolismus, celková mortalita a velké krvácení ve studii STROKE-STOP oproti CMP a systémovému embolismu ve studii LOOP), **doba sledování** (medián 6,9 roku proti 5,4 roku), **způsob rozhodování** (intermitentní proti kontinuální monitoraci), **výskyt FS** (nejméně 1 epizoda za 30 a více sekund nebo nejméně 2 epizody za 10–29 sekund proti nejméně jedné epizodě během 6 minut), **trváním FS a výskyt komorbidit** (např. prevalence HY 35,5 % versus 90,7 %). I když HY nepredikovala celkovou detekci FS ve studii LOOP, STK ≥ 150 mm Hg provázela vyšší incidence delších FS epizod (≥ 24 hodin) v posthoc analýze. Skoro 50 % redukce rizika CMP nebo systémového embolismu se dosáhlo screeningem účastníků s STK ≥ 150 mm Hg. Také nedávná metaanalýza (včetně zmíněných studií) ukazovala mírně ve prospěch screeningu FS k prevenci CMP (RR 0,91 [95% CI, 0,84–0,99]).

Konference AFNET/EHRA v r. 2022 zdůraznila pozitivní roli systematického screeningu FS u pacientů ≥ 75 let a těch ≥ 65 let s alespoň jedním KV onemocněním včetně HY.

Jak detekovat a diagnostikovat FS u hypertenzních pacientů

Vzhledem k tomu, že registrace EKG není rutinní metodou v primární péči, lze začít palpací tepu, která je levná, ale má přes vysokou senzitivitu 92 [85–96] % poměrně nízkou specifitu 82 [76–88] %. Studie SAFE ukázala, že jen téměř u každého šestého odeslaného kvůli nepravidelnému tepu EKG potvrdilo FS.

Pro systematický screening a detekci FS jsou k dispozici různé technologie a přístupy: semi/kontinuální přístroje k monitoraci rytmu (např. chytré hodinky), přístroje na bázi EKG připevněné na ruce (např. AliveCor), mobilní zdravotnická zařízení využívající fotopletysmografickou technologii prostřednictvím kamery vestavěné do chytrého telefonu (např. FibriCheck). Většina přístrojů a aplikací má označení Conformité Européenne a je schválena FDA. Přístroje na bázi EKG a fotopletysmografie poskytují vysokou přesnost detekce FS se senzitivitou 89,7 [83,2–93,9] %, resp. 94,7 [93,3–95,8] % a specifitou 95,7 [92,0–97,7] %, resp. 97,6 [94,5–99,0] %. Volba těchto digitálních přístrojů pro detekci FS musí být přizpůsobena lokální infrastruktuře, pacientově preferenci, frekvenci symptomů a očekávané době monitorace. **Tyto digitální přístroje se ještě netestovaly specificky pro hypertenzní populaci.**

U hypertenzních pacientů představuje rutinní měření TK navíc další příležitost screeningu FS pomocí automatických monitorů tlaku. Metaanalýza 16 studií, zahrnujících přes 10 000 účastníků, ukázala, že **přístroje v ordinaci (13 studií)**, které využívaly různé algoritmy detekce FS, mají senzitivitu 96 [92–98] % a specifitu 94 [91–96] %. **Pouze 3 studie** zkoumaly detekci FS **při ambulantní a domácí monitoraci TK** s citlivostí 76 % až 93 % a specifitou 81 % až 98 %.

Brzký přechod k léčbě FS u hypertenzních pacientů

Kromě stanovení rizika CMP s preferencí CHA₂DS₂-VASC skóre a zahájení antikoagulace je kritické strukturované stanovení symptomů a komorbidit screeningem detekova-

ných nebo suspektních případů FS, které by dovolilo brzké zavedení holistické cesty ABC.

Zabránit CMP antikoagulací

HY zvyšuje o 25 % riziko CMP a systémové embolie a o 98 % riziko intrakraniálního krvácení u pacientů s FS. Toto zvýšené riziko krvácení, pozorované jak u antikoagulovaných, tak neantikoagulovaných pacientů, ilustruje nejen potenciální nebezpečí antikoagulace u hyperteniků, ale také vnitřní riziko krvácení u pacientů s FS a HY. Protože je HY součástí CHA₂DS₂-VASC rizikového skóre, hypertenici s FS a dalším rizikovým faktorem (≥ 1) zahrnutým do tohoto skóre musejí dostávat orální antikoagulaci (pokud není kontraindikovaná) k prevenci CMP a jiných embolických příhod. Orální antikoagulace nezávislá na vitaminu K (NOAC) se doporučuje jako lék v první linii u pacientů s FS a HY.

Je málo dat u pacientů s FS a CHA₂DS₂-VASC skóre = 1 (které by zahrnovalo samotnou HY), kteří mají velmi malý výskyt CMP 0,5 % až 0,9 %. Nedávná (2022) rozsáhlá mezinárodní kohortová studie u skoro 60 000 pacientů s malým rizikem CMP (HY v 23 %) a nově diagnostikovanou FS ukazuje, že antikoagulační léčba (NOAC) může být prováděna 28% snížením výskytu CMP bez vzestupu případů intrakraniálního krvácení ve srovnání s žádnou antikoagulační léčbou. Definitivní rozhodnutí o přínosu léčby u těchto pacientů by měla přinést randomizovaná kontrolovaná studie. Kombinace trvání FS a CHA₂DS₂-VASC skóre se může použít k informovanějším rozhodnutím o zahájení antikoagulace u specifických pacientů. Pacienti s intermediálním rizikem mohou mít výhodu z kontinuální monitorace FS, která může zpřesnit jejich individuální riziko CMP. U pacientů s intermediálním CHA₂DS₂-VASC skóre (2 u žen, 1 u mužů) může trvání FS posunout riziko CMP pod nebo nad práh pro doporučenou antikoagulaci.

Lepší kontrola příznaků s kontrolou frekvence nebo kontrolou rytmu

Studie AFFIRM (2010) ukázala, že strategie s kontrolou rytmu je provázena menším užitím antihypertenziv u hyperteniků s FS (41,7 % versus 27,1 %; $p < 0,001$).

Navíc 27,8 % pacientů kontrolní skupiny s kontrolou frekvence vyžadovalo čistý nárůst počtu antihypertenziv ve srovnání s 18,3 % pacientů z kontrolní skupiny s kontrolou rytmu ($p < 0,001$). Kontrola rytmu může také zlepšit funkční kapacitu u těch s FS a HY.

Naopak léčba ve skupině s kontrolou rytmu (proti kontrole frekvence) může zvýšit riziko nežádoucích výstupů u hyperteniků s FS. Ve studii RACE (Rate Control versus Electrical cardioversion) u cca 250 hyperteniků s FS byla kontrola rytmu provázena zvýšenou KV mortalitou a mortalitou po mediánu sledování 2,4 roku, což může být vysvětleno těžkými nežádoucími účinky antiarytmických léků.

Ve studii EAST-AFNET 4 (2020) byla časná léčba ke kontrole rytmu provázena menším rizikem nežádoucích KV výstupů než obvyklá péče o pacienty s čerstvou FS a KV chorobami.

Je zajímavé, že **účinek časně kontroly rytmu** (versus obvyklá péče) byl **více vyjádřen** (2022) **u pacientů s vysokým výskytem komorbidit** (CHA₂DS₂-VASC skóre ≥ 4).

Tyto nálezy podporují důležitost časně kontroly rytmu zvláště u pacientů s více komorbiditami včetně HY.

Optimalizace léčby KV onemocnění a komorbidit

Léčba hypertenze v primární prevenci fibrilace síní Léky

V metaanalýze 27 randomizovaných klinických studií s více než 200 000 účastníků (2015) antihypertenzní léčba (užitá nejen ke snížení TK) snížila riziko FS (predominantně v primární prevenci) o 10 %. Tento účinek byl více vyjádřen v populaci srdečního selhání, kde se snížilo riziko FS o 19 %. Pokud se třídy medikace srovnávaly proti placebo, měly pouze beta-blokátory signifikantně větší benefit v primární prevenci FS. Nepozorovaly se žádné signifikantní rozdíly, pokud se srovnávaly třídy antihypertenziv jedna proti druhé.

Cílové hodnoty TK

Ve studii SHEP antihypertenzní léčba s cílovým STK < 160 mm Hg ve srovnání s placebem signifikantně nesnížila incidence FS. Naproti tomu v posthoc analýze studie LIFE 8831 pacientů s hypertrofií LK se vstupním STK ≥ 142 mm Hg snížila léčba s cílovým STK 141–131 mm Hg riziko nově vzniklé FS o 24 %, zatímco léčba s přísnějším cílovým STK ≤ 130 mm Hg o 40 % v průběhu průměrné doby sledování 4,6 roku.

Podobně snížila intenzivní antihypertenzní léčba (s cílovým STK < 120 mm Hg) ve srovnání se standardní léčbou (s cílovým STK < 140 mm Hg) ve studii ACCORD s 3087 účastníky složený cíl incidence FS nebo známek P vlny (považovaných za intermediální fenotypy FS) o 13 %. V jedné z posthoc analýz studie SPRINT s 8022 účastníky snížila intenzivnější antihypertenzní léčba (s cílovým STK < 120 mm Hg) ve srovnání se standardní léčbou riziko nově vzniklé FS o 26 %. Nicméně v jiné posthoc analýze studie SPRINT byla incidence nově vzniklé FS podobná při standardní i intenzivní léčbě. Rozdíly ve výsledcích obou posthoc analýz studie SPRINT by se mohly vysvětlit rozdíly v datech a v přístupu k EKG.

Jedna analýza vznikla za podmínek úplného přístupu k primárním datům a vyloučila pacienty s FS na EKG záznamu na začátku a s chybějícím EKG na začátku a během sledování.

Druhá analýza z veřejně přístupných dat vyloučila pacienty s FS na EKG záznamu a FS v anamnéze.

Je zajímavé, že při kombinaci těchto dvou posthoc analýz studie SPRINT s daty studie SHEP a ACCORD dosáhl sdružený poměr rizik (pooled risk ratio) statistické významnosti ve prospěch intenzivní antihypertenzní léčby, která snížila výskyt nově FS o 20 %.

Také v metaanalýze studie SPRINT, ACCORD a další randomizované klinické studie Cardio-Sis s 1111 účastníky vedla intenzivnější antihypertenzní léčba k signifikantně nižšímu riziku vzniku FS u pacientů s HY (HR, 0,74 [95% CI, 0,59–93]).

Vzhledem k nedostatku konkluzivních dat z randomizovaných klinických studií (na základě klinického měření TK) **zůstávají optimální cílové hodnoty pro léčbu hypertenze u FS nejasné.**

Je třeba poznamenat, že recentní metaanalýza ukazuje, že proti STK v ordinaci **STK při ambulantní monitoraci TK (AMTK) predikuje incidenci FS lépe** a že všechny 3 parametry (průměry) AMTK jsou podobně asociované s budoucí FS.

Izolovaná systolická hypertenze

Ve studii LIFE s 9193 účastníky snížila léčba sartanem (s cílovým STK < 140 mm Hg) výskyt nově vzniklé FS o 33 % a CMP o 51 % ve srovnání s léčbou beta-blokátorem, navíc s tendencí zachovat si sinusový rytmus déle.

Za zmínku stojí, že v subanalýze studie LIFE bylo snížení STK u izolované systolické HY v prevenci nově vzniklé FS dokonce silnější ve srovnání s izolovanou diastolickou a systolicko-diastolickou HY. To může znamenat, že STK a DTK způsobují různou srdeční remodelaci a substrát FS a že adekvátní kontrola tlaku (STK a/nebo DTK) je zásadní pro prevenci FS.

Léčba hypertenze v rámci sekundární prevence prevalentní (rekurentní) fibrilace síní

HY je silný prediktor recidivy FS po izolaci plicní žíly (PVI) právě tak jako periprocedurálních příhod. Farmakologicky **nekontrolovaná HY přispívá k většímu riziku recidivy FS** a vyžaduje extenzivnější ablaci, zatímco kontrolovaná HY, podobně jako absence HY, neovlivňuje výsledek ablace FS. A naopak restaurace sinusového rytmu u FS zlepšuje systolický TK. Elektrická kardioverze zlepšuje DTK a střední TK u pacientů s FS a HY.

Léky

V metaanalýze 11 randomizovaných klinických studií o celkovém počtu 42 892 pacientů **léčba ACE-inhibitory nebo sartany snižovala rekurenci FS o 52 % (ve srovnání s blokátory kalcia) a o 61 % (ve srovnání s beta-blokátory) s žádnými signifikantními účinky na výskyt srdeční mortality, srdeční infarkt a CMP.**

Tyto výsledky byly potvrzeny v jiné metaanalýze (7 randomizovaných klinických studií; 1495 pacientů), ve které léčba blokátory RAS byla významně lepší v prevenci rekurence FS (OR, 0,43 [95% CI, 0,30–0,72]) a persistentní FS (OR, 0,41 [95% CI, 0,24–0,71]).

Cílové hodnoty TK

Ve studii SMAC-AF se 184 účastníky **izolovaná antihypertenzní léčba** s cílovým TK < 120/80 mm Hg **nesnižuje rekurenci** síníové arytmie (FS/flutter síní/tachykardie) po katetrové ablacii.

V kontrastu s tím antihypertenzní léčba začleněná do programu modifikujícího kombinovaný rizikový faktor vedla ke snížené incidenci FS a poklesu TK.

V randomizované klinické studii program strukturované ztráty hmotnosti, skládající se z restriktivní diety a cvičení s nízkou intenzitou, redukoval trvání příznaků FS a jejich závažnost navíc k poklesu TK (medián BP, 133/80 mm Hg versus 136/83 mm Hg v kontrolní skupině).

Ve studii REVERSE-AF byli pacienti, kteří byli schopni zhubnout o více než 10 %, dosáhli lepší kontroly TK (STK, 120 ± 12 mm Hg) a častější reverze z perzistentní na paroxysmální FS (88), zatímco ti, kteří nebyli schopni zhubnout o více než 3 %, nedosáhli účinné kontroly tlaku (STK, 139 ± 15 mm Hg) a méně revertovali z perzistentní na paroxysmální FS (26 %).

Ve studii ARREST-AF dosáhla komplexní péče o rizikové faktory signifikantního poklesu STK v průměru o 20 % (STK během sledování 127 ± 13 mm Hg versus 138 ± 18 mm Hg v kontrolní skupině) navíc k signifikantní redukci hmotnosti a zlepšení v kontrole glykemie a spánkové apnoe, které byly

provázeny signifikantní redukcí rekurencí FS po ablačních výkonech. **Podíl vlivu samotné kontroly TK na celkový čas výskytu FS ale není na základě zmíněných studií zcela jasný.**

V rozsáhlé kohortové studii měli **hypertonici s FS s TK > 130/80 mm Hg nebo < 120/80 mm Hg větší riziko velkých KV příhod** než ti se **STK 120–129 mm Hg a DTK < 80 mm Hg**, což bylo **optimální rozmezí TK.**

Jiná další léčba

Renální sympatická denervace (RSDN) je nový způsob snížení TK v rámci sekundární prevence FS. Potenciál pro antiarytmický účinek RSDN se zakládá na pozorování sníženího tonu sympatiku.

Ve studii ERADICATE-AF (Evaluate Renal Denervation in Addition to Catheter Ablation to Eliminate Atrial Fibrillation, 2020) u pacientů se symptomatickou paroxysmální FS a suboptimální kontrolou HY **zvýšila** dodatečná **RSDN v době PVI** oproti samotné PVI signifikantně **pravděpodobnost období 12 měsíců bez recidivy FS** (HR, 0,57 [95% CI, 0,38–0,85]) **se současnou signifikantně lepší kontrolou TK** (rozdíl mezi skupinami –13 mm Hg [95% CI, –15 až –11 mm Hg]; $p < 0,001$).

I metaanalýza 4 randomizovaných a 2 observačních studií s celkem 432 pacienty ukázala, že **RSDN jako doplněk k PVI snižuje rekurenci FS** o 42 % ve srovnání se samotnou PVI v populaci hypertoniků s paroxysmální/perzistentní FS (2019).

V současnosti probíhají 2 další randomizované klinické studie ke stanovení přínosu RSDN doprovázející PVI u hypertoniků s FS (NCT01814111; NCT02115100).

Rostoucí počet klinických vyšetřování pomůže určit, zda se bude RSDN permanentně užívat jako standardní klinický postup.

Časná léčba FS v rámci integrované péče

Základy integrované péče zahrnují 4 klíčové elementy: pacientovu spoluúčast, tým multidisciplinární péče, technologické nástroje a přístup ke všem léčebným možnostem FS (postup ABC). Stanovení mezer v pacientových znalostech o FS a další edukace jsou kritické pro zahájení, ale i úspěch časně péče o FS. Informování o léčebných možnostech, cílech a pravděpodobnosti úspěchu stejně jako o potenciálních rizicích možných intervencí je důležité pro sdílený rozhodovací proces. Pacient musí být připraven na delší léčebnou trajektorii a naučit se žít s FS. Multidisciplinární

péče o FS a implementace postupu ABC ukázaly, že zlepšují péči o pacienta a výsledky léčby FS (2022). Díky komplexitě modelu integrované péče o FS je třeba vytvořit speciálně dedikované infrastruktury usnadňující standardizaci tohoto komplexního přístupu.

Nedávno byl zahájen program kontroly FS na dálku (Tele-Check-AF) napříč Evropou (2021). Skládá se ze vzdálené léčby FS pomocí telekonzultace na vyžádání, kterou podporuje srdeční frekvenci/rytmus monitorující infrastruktura, která aktivně zapojuje pacienty do procesu péče a zajišťuje komplexní péči multidisciplinárním týmem.

Závěry

Hypertenze je důležitý a vysoce prevalentní rizikový faktor FS a současná evropská doporučení uvádějí, že systematický screening FS je oprávněný u všech pacientů ve věku ≥ 65 let s nejméně jednou KV chorobou včetně HY. Kusnadnění procesu detekce FS se musí zvážit použití tonometrů s vysokou přesností pro detekci FS jako doplňku k dalším digitálním přístrojům na bázi EKG a fotopletysmografie. Je důležité zdůraznit, že ke stanovení definitivní diagnózy FS se požaduje záznam jednosvodového EKG trvající ≥ 30 sekund nebo 12svodové EKG se zachycenou epizodou FS. Přechod k časně péči o FS se musí strukturovat v rámci programu integrované péče. U pacientů s identifikovanou FS se musí léčba hypertenze začlenit v rámci kombinovaného rizikového faktoru pro sekundární prevenci FS. U těch, u kterých se nedetekovala FS, je hypertenze důležitý modifikovatelný rizikový faktor pro primární prevenci FS.

Komentář

Přehledný článek autorů se zabývá problematikou detekce a léčby FS, resp. organizací integrované péče o FS u pacientů s hypertenzí. Uvádí výsledky starších studií, které jsou podkladem platných doporučení ESC z r. 2020 i nových studií s rozpornými nebo hraničními výsledky vyžadujícími potvrzení/vyloučení v dalších randomizovaných klinických studiích ke schválení cílových hodnot TK i nových léčebných metod. Hypertonici mají větší pravděpodobnost vzniku nové i rekurentní FS, dokonce již i prehypertenze. Některé studie ukazují na přínos dokonce přísnějších cílových hodnot TK, použití AMTK a domácího měření TK. Bez většího zapojení pacientů do kontroly hypertenze (a částečně i k detekci FS) významnějšího zlepšení těžko dosáhneme.

LITERATURA

Gawalko M, Linz D. Atrial Fibrillation Detection and Management in Hypertension. Hypertension. 2023; 80:523-533. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459.

Studie srovnávající chlortalidon a hydrochlorothiazid u hypertenze (Chlortalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events)

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

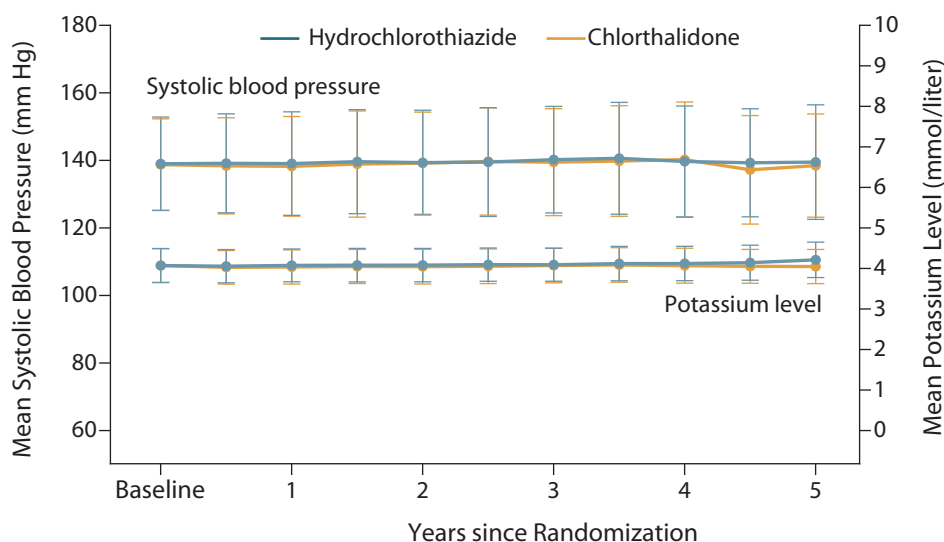
V posledních letech se hojně diskutuje o potenciálních antihypertenzních rozdílech mezi jednotlivými diuretiky, zejména mezi thiazidy a thiazidovými analogy jako je chlortalidon či indapamid (1, 2).

Přednost dáváme obvykle déle působícím thiazidovým analogům – indapamidu a chlortalidonu díky většímu antihypertenznímu účinku a významnějšímu vlivu na snížení KV rizika ve srovnání s hydrochlorothiazidem (2, 3).

V prosincovém čísle časopisu *The New England Journal of Medicine* byly prezentovány výsledky studie srovnávající chlortalidon s hydrochlorothiazidem u starších hypertenzních osob (4). Pojďme se ve stručnosti na tuto studii podívat blíže.

Zařazeny byly osoby s hypertenzí ve věku nejméně 65 let, které užívaly hydrochlorothiazid v dávce 25–50 mg/den. Tento soubor byl poté rozdělen na hypertoniky pokračující v používání hydrochlorothiazidu a pacienty, u kterých došlo k výměně hydrochlorothiazidu za chlortalidon v dávce 12,5 nebo 25 mg/den. Primárním sledovaným parametrem (primární cíl) byl výskyt následujících klinických ukazatelů:

nefatální IM, cévní mozková příhoda, srdeční selhání vyžadující hospitalizaci, urgentní koronární revaskularizace pro nestabilní anginu pectoris a mortalita z neonkologických příčin (4). Randomizováno bylo celkem 13 523 osob průměrného věku 72 let, z nichž 95 % užívalo hydrochlorothiazid v dávce 25 mg/den. Systolický krevní tlak byl na začátku studie identický v obou skupinách a činil 139 mm Hg. V průběhu studie nebyly zjištěny významné rozdíly v hodnotách systolického TK mezi oběma sledovanými skupinami (Obr. 1). Průměrný počet antihypertenziv činil 2,6, takže se většinou jednalo o těžší formy hypertenze. Tomu odpovídá i počet pacientů léčených monoterapií, který činil jen 13 %. Zbývajících 87 % pacientů v obou ramenech muselo být léčeno kombinací strategií dvěma až pěti antihypertenzivy. Studie trvala 2,4 let (median) a na jejím konci nebyly zjištěny významné rozdíly ve výskytu primárního cíle mezi oběma skupinami (chlortalidon: 702 pacientů, tj 10,4 %, hydrochlorothiazid 675 pacientů, tj. 10,0 %, hazard ratio 1,04, 95% confidence interval 0,94–1,16, $p = 0,45$).



Percentage of Patients Receiving Potassium Supplement

Hydrochlorothiazide	11,1	11,9	12,3	11,8	11,9	12,2	11,7	10,9	11,0	11,7	8,8
Chlortalidone	10,8	12,1	13,0	12,6	13,0	14,0	13,4	13,1	13,0	14,9	13,6

Obr. 1: Hodnoty systolického TK a procento pacientů užívajících substituci draslíku pro hypokalemii

Tabulka 1: Výskyt primárního cíle, jednotlivých kardiovaskulárních příhod i vedlejších účinků v chlortalidonové a hydrochlorothiazidové skupině

	Chlortalidon (n = 6756)	Hydrochlorothiazid (n = 6767)	HR (95% CI)
Primární kompozitní cíl – n (%)	702 (10,4)	675 (10)	1,04 (0,94–1,16)
Infarkt myokardu	142 (2,1)	140 (2,1)	1,02 (0,80–1,3)
Cévní mozková příhoda	83 (1,2)	83 (1,2)	1,00 (0,74–1,36)
Hospitalizace pro srdeční selhání	242 (3,6)	232 (3,4)	1,04 (0,87–1,25)
Nestabilní angina pectoris	20 (0,3)	13 (0,2)	1,54 (0,77–3,1)
Celková mortalita	446 (6,6)	448 (6,6)	1,00 (0,87–1,13)
Nové vedlejší účinky, alergie	109 (1,6)	21 (0,3)	5,23 (3,3–8,4)
Hypokalemie	406 (6,0)	298 (4,4)	1,38 (1,2–1,6)
Hospitalizace pro renální dysfunkci	495 (7,3)	512 (7,6)	0,95 (0,85–1,09)

Výskyt primárního cíle, jednotlivých kardiovaskulárních příhod i vedlejších účinků u obou sledovaných skupin je sumarizován v *Tabulce 1*.

Jak patrně, nebyly zjištěny významné rozdíly mezi oběma skupinami v žádném z jednotlivých sledovaných ukazatelů primárního cíle, ani ve výskytu primárního kompozitního endpointu. Incidence hypokalemie byla vyšší v chlortalidonové skupině (6,0% vs. 4,4%, $p \leq 0,0001$) stejně jako výskyt nových alergií.

Jaké lze z této studie vyvodit závěry pro klinickou praxi?

Na základě výsledků této srovnávací pragmatické studie nebyly zjištěny významné klinické rozdíly ve výskytu kardiovaskulárních příhod či kardiovaskulární morbiditě mezi hypertoniky užívajícími chlortalidon a hydrochlorothiazid. To je jistě dobrá zpráva s přihlédnutím k násobně vyšší preskripci hydrochlorothiazidu oproti chlortalidonu z celosvětového pohledu a koneckonců i z pohledu České republiky. Hodnoty systolického krevního tlaku byly v průběhu studie srovnatelné, což mohlo do značné míry přispět k absenci významných klinických rozdílů jak ve vztahu k výskytu primár-

ního cíle, kardiovaskulárních příhod či celkové mortality.

Pacienti užívající chlortalidon měli častější výskyt hypokalemie, což mohlo souviset s častějším měřením kalemie po přechodu z hydrochlorothiazidu.

Limitací této studie je její design, kdy do studie vstoupily jen osoby tolerující hydrochlorothiazid bez předchozí hypokalemie bez přímého srovnávání obou diuretik od počátku léčby hypertenze. Velká většina zařazených osob užívala kombinaci léčby hypertenze a jen menšina byla léčena monoterapií.

Posouzení antihypertenzního účinku obou diuretik v této studii je tak prakticky nemožné. Zda by dlouhodobější užívání chlortalidonu při případném delším průběhu této studie přineslo klinický benefit, jak napovídají některá jiná data (5), není jasné.

Přes uvedené limitace se tak zdá, že dlouhodobé užívání hydrochlorothiazidu v dávce 25–50 mg u starších hypertoniků vede ke srovnatelnému klinickému benefitu oproti chlortalidonu (v dávce 12,5–25 mg). Bylo by jistě zajímavé do budoucna srovnat účinky hydrochlorothiazidu i s jiným thiazidovým analogem jako je indapamid.

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, J.Filipovský, J.Ceral a kol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevalence, suplementum 2022, 1–25.
3. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlortalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension 2015;65:1041–6.
4. Areef Ishani, William C. Cushman, Sarah M. Leatherman et al.: Chlortalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension– Cardiovascular Events N Engl J Med 2022;387:2401–10.
5. George C. Roush , Franz H. Messerli Chlortalidone versus hydrochlorothiazide: major cardiovascular events, blood pressure, left ventricular mass, and adverse effects. Journal of Hypertension 2021, 39:1254–1260.

Inhibitory endothelinových receptorů a studie PRECISION

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

Abstrakt

Endotelin-1 patří k nejsilnějším endogenním vazokonstriktorům produkovaným endotelem a hraje významnou roli v patogenezi řady kardiovaskulárních onemocnění jako je primární plicní hypertenze, arteriální hypertenze, cévní vazospazmy či srdeční selhání. Možnosti farmakologické blokády jsou dlouhodobě zkoumány. V léčbě arteriální hypertenze byly dosud neúspěšně testovány duální inhibitory bosentan a darusentan zejména pro časté nežádoucí účinky (retence tekutin a hepatotoxicita). Nový duální inhibitor aprocitentan testovaný v klinické studii PRECISION na populaci rezistentních hyperteniků vykazuje dobrý antihypertenzní efekt ve srovnání s placebem. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly otoky, které se dařilo zvládat akcentací diuretické terapie.

Antagonisté endothelinových receptorů

V posledních 20 letech došlo ke klinickému vývoji řady selektivních antagonistů ETA receptorů a duálních antagonistů ETA/ETB receptorů. Rozdíl mezi selektivními a duálními antagonisty však není farmakologicky dobře definován, což ztěžuje interpretaci studií. Selektivita se obvykle vypočítává z in vitro kompetitivních receptorových testů, ale výsledky se mohou lišit v závislosti na podmínkách, zejména na použité dávce.

Inhibitory endothelinových receptorů se úspěšně léčebně užívají právě u nemocných s primární plicní hypertenzí. V terapii arteriální hypertenze byl zkoušen bosentan a darusentan. Bosentan je perorální nepeptidový inhibitor obou typů endothelinových receptorů. Léčba bosentanem vedla k poklesu krevního tlaku, avšak byla provázána řadou nežádoucích účinků, zejména elevací jaterních transamináz a retencí tekutin s rozvojem otoků (1). Obdobné výsledky měl i další perorální duální inhibitor ETA a ETB – darusentan, sledovaný v multicentrické, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii DORADO u rezistentních hyperteniků (2). V případě rozvoje otoků byla u nemocných ve studii akcentována diuretická terapie. Natriumretenční stav byl zaznamenán u 25 % pacientů léčených darusentanem ve srovnání s 14 % v placebové větvi. Další zkoušení léku bylo zastaveno, neboť léčba darusentanem nevedla k signifikantnímu poklesu klinického krevního tlaku, ačkoli 24hodinový systolický krevní tlak byl významně snížen (3). Užití výše zmíněných léků je pro nežádoucí účinky limitující.

Studie PRECISION

V loňském roce byly publikovány výsledky studie PRECISION firmy Idorsia, která sledovala efekt na krevní tlak a výskyt nežádoucích účinků duálního inhibitoru endothelinových

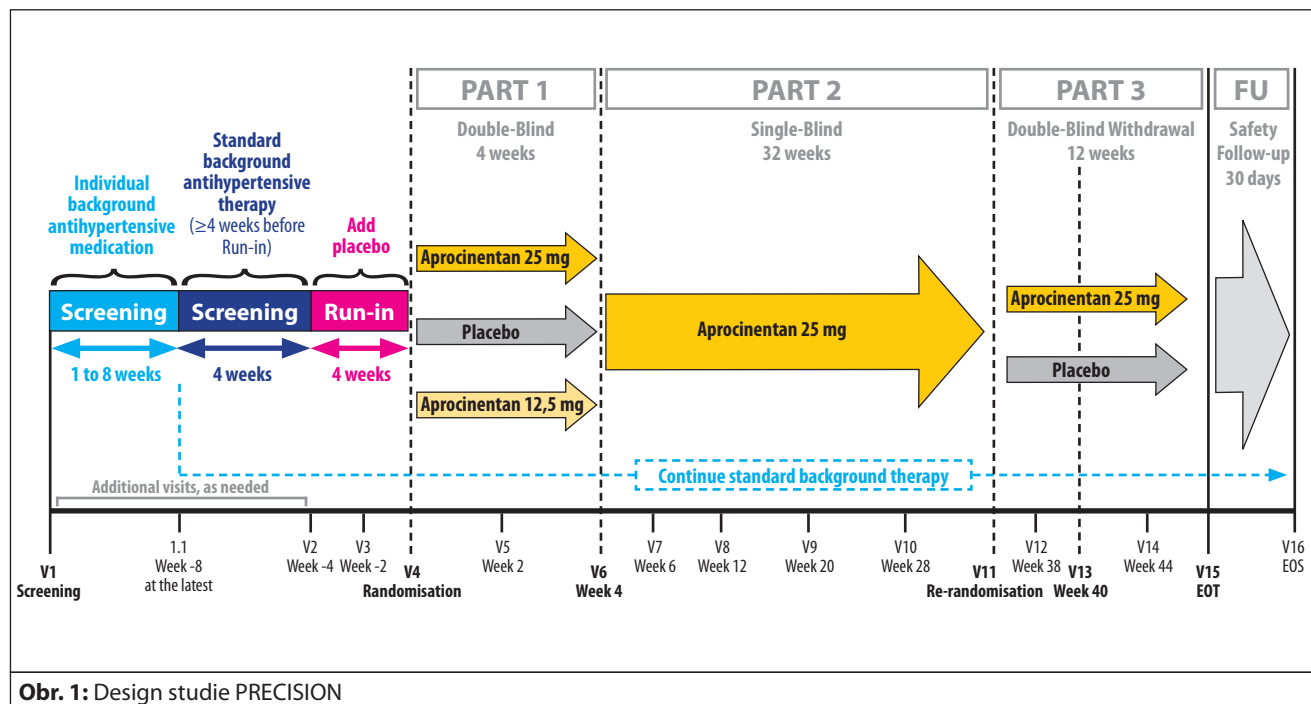
receptorů aprocitentanu přidaného ke kombinační terapii u pacientů s rezistentní hypertenzí (4). Aprocitentan podávaný 1x denně má dlouhý biologický poločas (44 hodin), nízké riziko interakcí s konkomitantní terapií a předpokládaný nízký výskyt nežádoucích účinků, zejména retence tekutin.

Jednalo se o multicentrickou, zaslepenou a randomizovanou studii III. fáze. Randomizováno bylo celkem 730 pacientů, jejichž krevní tlak byl nad 140 mm Hg systolického tlaku při užívání fixní trojkombinační léčby (160 mg valsartanu + 5/10 mg amlodipinu + 25 mg hydrochlorothiazidu). Krevní tlak byl měřen metodou automatického měření v ordinaci bez přítomnosti zdravotnického personálu (AOBP). Obr. 1 ukazuje design studie. Primárním cílem byla změna systolického krevního tlaku měřeného metodou AOBP, a to 4 týdny od randomizace a dále ve 40. týdnu studie. Sekundární cíl zahrnoval i změny 24hodinového krevního tlaku.

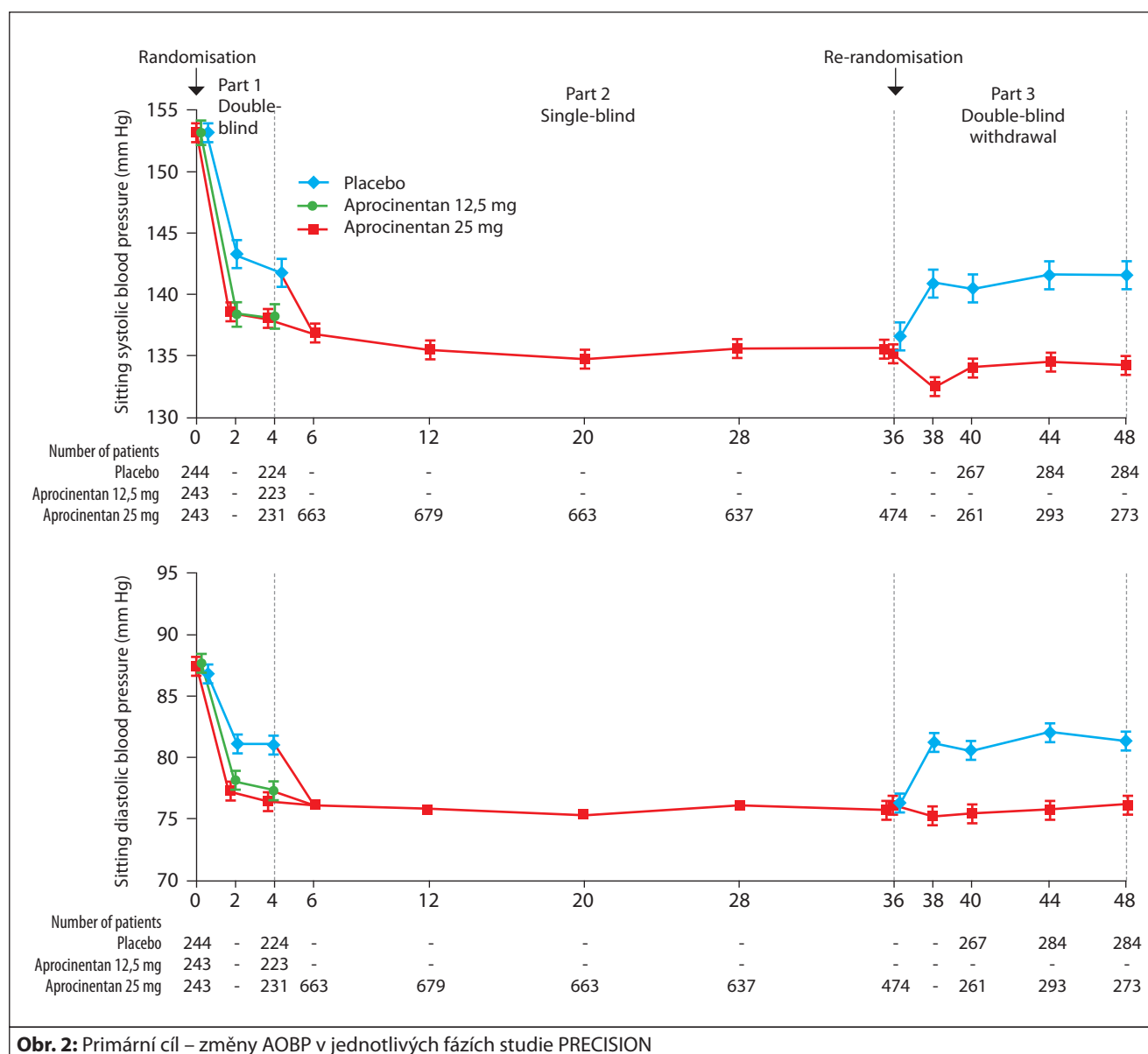
Pacienti procházeli třemi fázemi testování. V první čtyřtýdenní fázi užívali buď placebo nebo aprocitentan v dávce 12,5 mg či 25 mg v poměru 1:1:1. Ve druhé fázi byli všichni sledovaní navedeni na 32 týdnů na dávku 25 mg aprocitentanu a v závěrečné fázi pak polovina pacientů užívala dále 12 týdnů aprocitentan a druhá polovina placebo. Po celou dobu sledování užívali základní fixní trojkombinaci.

Průměrný věk sledovaných subjektů byl 61 let s převahou mužů (60 %) s průměrným BMI 34 kg/m². Z hlediska komorbidit byl přítomen diabetes mellitus u 54 %, ischemická choroba srdeční 31 %, městnavé srdeční selhání u 20 %, spánková apnoe u 14 % a prodělaná cévní mozková příhoda u 8 % sledovaného souboru.

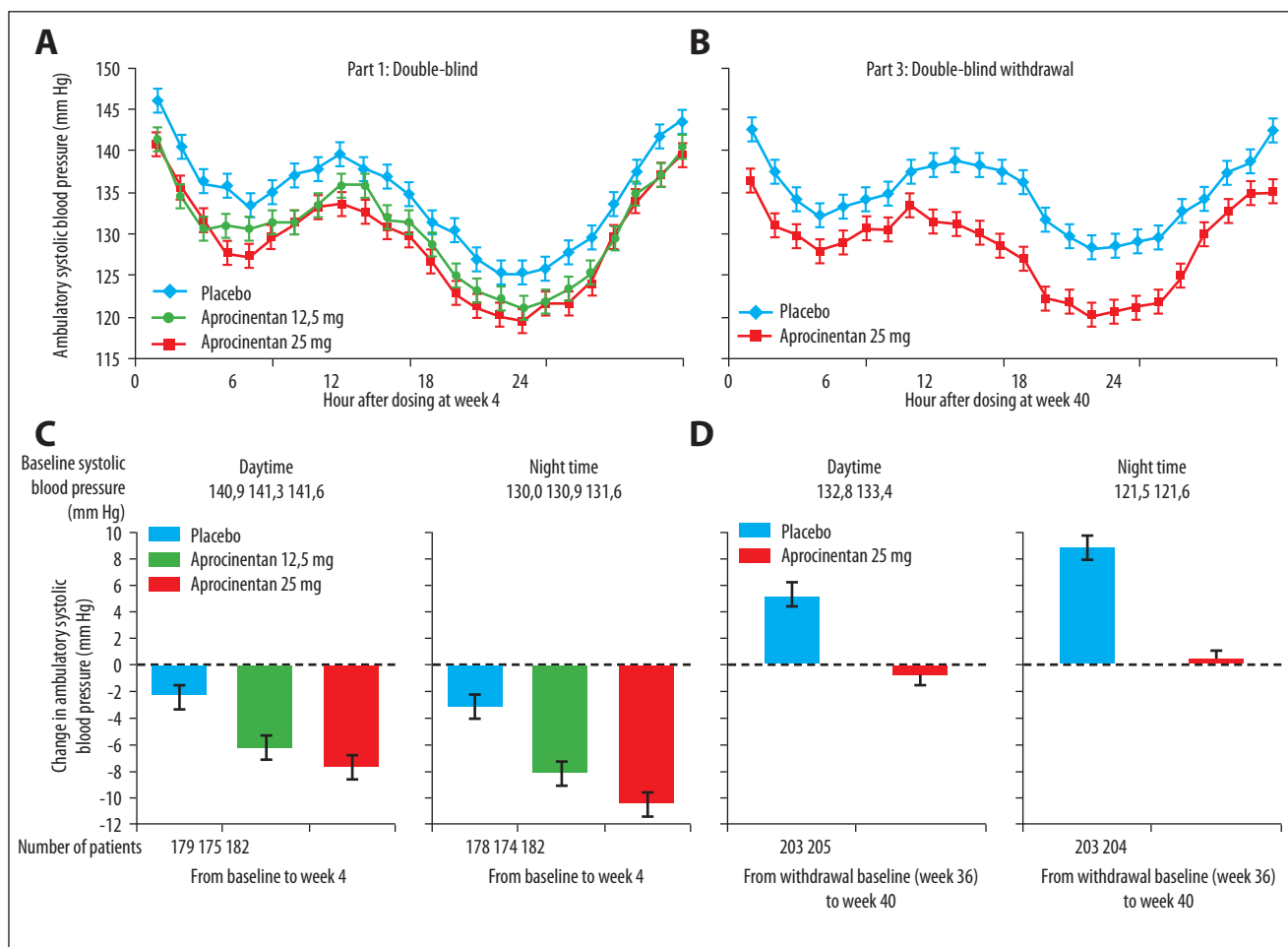
Výsledky studie ukazuje Obr. 2 a Tabulka 1.



Obr. 1: Design studie PRECISION



Obr. 2: Primární cíl – změny AOBP v jednotlivých fázích studie PRECISION



Obr. 3: Systolický krevní tlak při 24hodinovém měření tlaku v týdnu 4 (A) a 40 (B) po užití léčby. Současné grafy C a D ukazují změny denního a nočního tlaku ve srovnání s randomizací, resp. vysazením aprocinentanu ve fázi III.

Hodnoty AOBP poklesly na testované léčbě statisticky významně ve srovnání s placebem. Prvním sledovaným cílem byla změna za 4 týdny po zahájení léčby, kde byl pozorován významný pokles systolického tlaku o 15 mm Hg STK bez ohledu na užitou dávku aprocinentanu, zatímco efekt placebo vedl k poklesu o 11,5 mm Hg STK. Rozdíl mezi aktivně léčenou skupinou a placebovou byl necelé 4 mm Hg ($p < 0,01$). Druhým parametrem primárního cíle byla změna po 4 týdnech od vysazení léčby ve fázi 3, přičemž trval opět rozdíl mezi léčenou a neléčenou skupinou o 5,8 mm Hg STK ($p < 0,0001$). Obdobný pokles byl zaznamenán i pro diastolický krevní tlak (Tabulka 1). Sekundární cíl zahrnoval i změny v 24hodinovém monitorování krevního tlaku, který potvrdil superioritu aprocinentanu nad placebem v obou sledovaných týdnech (Obr. 3, Tabulka 1).

Subanalýza jednotlivých skupin ukázala významnější pokles systolického krevního tlaku 4 týdny po zahájení léčby ve skupině starších osob (věk nad 75 let), u pacientů s makroalbuminurií (hodnoty albumin/kreatinin nad 300 mg/g) a nemocných s chronickou renální insuficiencí (CKD 3–4). Nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinami, které užívaly a neužívaly beta-blokátor v době screeningu, který mohl být ponechán, pokud byl indikován.

Aprocinentan byl velmi dobře tolerován. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly otoky a retence tekutin zejména v průběhu prvních 4 týdnů od zahájení léčby a závislé na dávce aprocinentanu a více u pacientů s CKD 3–4. Intenzita otoků byla udávána jako mírná až středně těžká a často zvládnuta posílením diuretické terapie. Hepatotoxicita nebyla dokumentována.

Autoři studie uzavírají, že aprocinentan navozuje klinicky

Tabulka 1: Změny krevního tlaku ve srovnání s placebovou skupinou, hodnoty v mm Hg

		AOBP STK	AOBP DTK	ABPM STK	ABPM DTK
Po zahájení léčby (4. týden)	Aprocinentan 12,5 mg	-3,8	-3,9	-4,2	-4,3
	Aprocinentan 25 mg	-3,7	-4,5	-5,9	-5,8
Na konci léčby (40. týden)	Aprocinentan 25 mg	-5,8	-5,2	-6,5	-6,8

AOBP – ambulantní měření krevního tlaku bez přítomnosti zdravotnického personálu

ABPM – 24hodinové měření krevního tlaku

STK – systolický tlak

DTK – diastolický tlak

významné snížení systolického i diastolického krevního tlaku u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí s ovlivnitelnými nežádoucími účinky a představuje tak novou, účinnou a dobře tolerovanou léčbu rezistentní hypertenze. Jedná se o první studii, která potvrzuje benefit inhibitoru endotelinových receptorů v terapii arteriální hypertenze. Randomizovaných a multicentrických studií s léčbou u rezistentní hypertenze máme poskrovnu. Současné směrnice pro léčbu hypertenze doporučují spironolakton jako preferovaný lék čtvrté volby u pacientů s rezistentní hypertenzí, a to na základě studie PATHWAY-2 (5). V této práci snížil spironolakton domácí STK o 8,7 mm Hg ve srovnání s placebem po 12 týdnech léčby a byl účinnější než doxazosin a bisoprolol. Autoři v diskusi studie PRECISION hledají místo pro aprocitentan a upozorňují, že endotelin je me-

diátorem uvolňování aldosteronu a katecholaminů a aprocitentan by mohl poskytnout alternativní léčbu bez rizika hyperkalemie.

Závěr

Díky studii PRECISION se rozšiřuje možnost antihypertenzní léčby o další lékovou skupinu, a to inhibitory endotelinových receptorů. Aprocitentan vedl k významnému poklesu krevního tlaku v populaci rezistentních hypertoniců léčených fixní trojkombinací. Přestože nebyla dokumentována hepatotoxicita, tak retence tekutin s otoky byl nejčastější nežádoucí účinek aktivní léčby. Své přesné místo v léčbě hypertenze si bude muset aprocitentan teprve najít a bude potřeba dalších studií a analýz. Zajímavá by byla komparativní studie se spironolaktonem.

LITERATURA

1. Krum, H., et al., *The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators.* N Engl J Med, 1998. **338**(12): p. 784-90.
2. Weber, M.A., et al., *A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2009. **374**(9699): p. 1423-31.
3. Bakris, G.L., et al., *Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial.* Hypertension, 2010. **56**(5): p. 824-30.
4. Schlaich, M.P., et al., *Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial.* Lancet, 2022. **400**(10367): p. 1927-1937.
5. Williams, B., et al., *Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial.* Lancet, 2015. **386**(10008): p. 2059-2068.

Studie TIME (Treatment in Morning versus Evening) – srovnání vlivu večerního a ranního podávání antihypertenziv na kardiovaskulárního riziko

MUDr. Branislav Štrauch, Ph.D.

Kardiologická ambulance Medica CZ, Praha

Souhrn

Cílem britské prospektivní studie TIME bylo zjistit, zda večerní podávání obvyklé antihypertenzní medikace snižuje kardiovaskulární riziko ve srovnání s ranním podáváním. Účastníci byli náhodně rozděleni do 2 skupin (1:1), užívajících všechna svá obvyklá antihypertenziva buď ráno, nebo večer. Primárním cílem (endpointem) bylo kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu, zdrojem dat byly informace od účastníků studie a databáze National Health Service. Primární cíl byl dosažen u 362 (3,4 %) účastníků přiřazených k večerní léčbě (0,69 příhod (95% CI 0,62–0,76) na 100 pacientů-roků) a u 390 (3,7 %) přiřazených k ranní léčbě (0,72 příhod (95% CI 0,65–0,79) na 100 pacientů-roků); neadjustované relativní riziko 0,95 (95% CI 0,83–1,10); $p = 0,53$). Výsledky studie TIME jasně prokazují, že mezi skupinami s ranním a večerním podáváním antihypertenziv nebyl žádný rozdíl v primárním kardiovaskulárním cíli. Nebyly zjištěny ani žádné rozdíly mezi skupinami pro sekundární cíle, stejně jako mezi předem specifikovanými podskupinami. Z hlediska kardiovaskulární prevence tedy není užívání antihypertenziv večer lepší ani horší než jejich užívání ráno – pacienti mohou užívat antihypertenziva po domluvě s lékařem pravidelně v jakoukoliv vhodnou denní dobu. Nicméně vzhledem k nejlepší compliance je doporučováno preferovat ranní podávání, a to nejenom z důvodu lepší compliance – i ve většině mortalitních studií byly léky podávány v ranních hodinách.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, antihypertenzní léčba, načasování terapie, kardiovaskulární riziko

Arteriální hypertenze je celosvětově klíčovým rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění (1). Přiměřená kontrola krevního tlaku snižuje riziko velkých kardiovaskulárních příhod, včetně cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční a kardiovaskulární smrti (2). Klinické studie, které podpořily přínos antihypertenzní terapie ke snížení kardiovaskulární mortality primárně používaly konvenční ranní podávání léků. Zvýšené kardiovaskulární riziko je zejména u pacientů s narušenou diurnální variabilitou krevního tlaku, ať už s omezeným nebo chybějícím nočním poklesem tlaku tzv. non-dippingem, ale i s extrémním nočním poklesem tlaku (*extreme dipping*) (3). Navíc je známo, že zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárních příhod má souvislost s ranním nárůstem krevního tlaku (4). Proto bylo přepokládáno, že večerní podání antihypertenziv může být potenciálně účinnější než ranní v normalizaci diurnální variability krevního tlaku, snížení 24h krevního tlaku a tím i prevenci závažných kardiovaskulárních příhod. Do doby publikace studie TIME byly dle dokončeny pouze dvě randomizované studie testující vliv večerního podávání antihypertenziv na kardiovaskulární riziko, a to studie MAPEC (5) a studie Hygia Chronotherapy (6). Byly to prospektivní, randomizované, otevřené, zaslepené studie se zaslepeným cílem, které provedla jediná výzkumná skupina ve Španěl-

sku. Studie MAPEC z roku 2010 (2 156 účastníků) zaznamenala podstatné snížení výskytu závažných kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a hemoragická cévní mozková příhoda) ve skupině léčené večer ve srovnání se skupinou s ranní léčbou (adjustované relativní riziko 0,33 (95 % CI 0,19–0,55) (5). Následná a rozsáhlejší studie Hygia Chronotherapy (19 084 účastníků) také zaznamenala podstatné snížení kardiovaskulárních příhod (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu, koronární revaskularizace, srdeční selhání a cévní mozková příhoda) ve skupině léčené večer ve srovnání se skupinou s ranní léčbou (adjustované relativní riziko 0,55 (95% CI 0,50–0,61) (6). Věrohodnost výsledků těchto studií byla zpochybňována, zejména udávaná síla účinku při malém počtu účastníků v obou těchto studiích, a dále i to, zda randomizace byla opravdu náhodná (7). Nicméně tyto dvě studie byly často nekriticky citovány v médiích – (např. BBC News 23. října 2019: „Tablety na hypertenzi fungují lépe před spaním“), což mohlo řadu pacientů vést ke zvažování o změně času užití antihypertenziv a častým konzultacím s lékařem. Relativní výhody a nevýhody večerního podání léků byly opakovaně v odborných kruzích diskutovány s rozporuplnými závěry (7). Je nutno vzít v úvahu potenciální riziko související s nadměr-

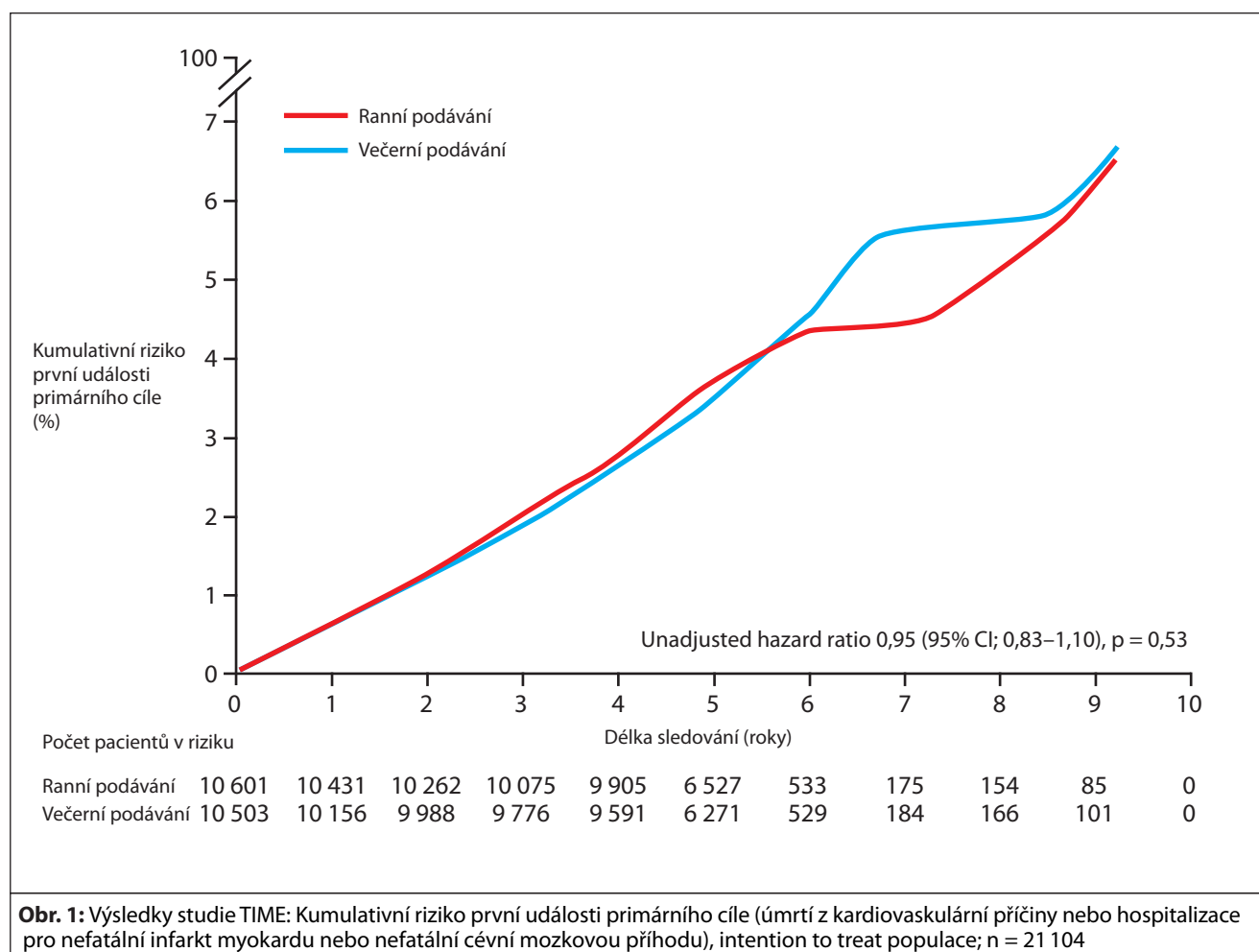
ným nočním snížením krevního tlaku při večerním podání léků (např. potenciální zvýšené riziko pádů, glaukomu a cévní mozkové příhody). Načasování podání léků může také ovlivnit compliance (8). I když předchozí výzkumy zjistily, že večerní podání léků je obecně spojeno s horší adherencí k léčbě, možná však u některých pacientů ale může adherenci zlepšit. Vzhledem k nedostatku věrohodných dat byla jasná potřeba nezávislé, velké, randomizované studie ověřující hypotézu, že podání antihypertenziv večer by bylo lepší než ráno, pokud jde o kardiovaskulární primární cílový ukazatel.

Studie TIME je britská prospektivní, pragmatická, decentralizovaná studie s paralelními skupinami, která zařadila dospělé hypertoniky užívající alespoň monoterapii (9). Účastníci byli náhodně rozděleni do 2 skupin (1:1), aby vzali všechna svá obvyklá antihypertenziva buď ráno (6.00–10.00 hodin) nebo večer (20.00–00.00 hodin). Primárním cílem (endpo-intem) bylo kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu, sekundárními cíli byly nefatální cévní mozková příhoda, nefatální infarkt myokardu, kardiovaskulární úmrtí, úmrtí ze všech příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Zdrojem dat byly informace od účastníků studie a databáze *National Health Service*. V letech 2011–2018 bylo do studie vybráno 21 104 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do večerní (n = 10 503) nebo ranní (n = 10 601) dávkovací skupiny. Průměrný věk při vstupu do studie byl 65,1±9,3 roku; 12 136 (57,5 %). Do konce sledování studie (31. března 2021) byl medián sledování 5,2 let (IQR 4,9–5,7) a 529 (5,0 %) z 10 503 účastníků přidělených k večerní léčbě

a 318 (3,0 %) z 10 601 přidělených k ranní léčbě se stáhlo ze všech sledování. Dobrá compliance (dodržení randomizované doby podávání po celou dobu studie) byla hlášena 69,3% účastníky studie, noncompliance se vyskytla celkem u 30,7 % účastníků – byla častější u večerního podávání, než u ranního (4 091 [39,0 %] vs 2 384 [22,5 %]; $p < 0,0001$). Primární cílový ukazatel byl dosažen u 362 (3,4 %) účastníků přiřazených k večerní léčbě (0,69 příhod (95% CI 0,62–0,76) na 100 paciento-roků) a u 390 (3,7 %) přiřazených k ranní léčbě (0,72 příhod (95% CI 0,65–0,79) na 100 paciento-roků; neadjustované relativní riziko 0,95 (95% CI 0,83–1,10); $p = 0,53$) (viz Obr. 1).

Výsledky této rozsáhlé randomizované studie jasně ukazují, že mezi skupinami s ranním a večerním podáváním antihypertenziv nebyl žádný rozdíl v primárním kardiovaskulárním cíli. Nebyly zjištěny ani žádné rozdíly mezi skupinami pro sekundární cíle, stejně jako mezi předem specifikovanými podskupinami (podrobně viz *Tabulka 1*). Z hlediska prevence infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo kardiovaskulárního úmrtí tedy není užívání léků na tlak večer lepší ani horší než jejich užívání ráno.

Studie zjistila určité rozdíly (pouze 1–2 mm Hg systoly) mezi oběma dávkovacími schémata v hodnotách TK – při ranním podávání antihypertenziv byl tlak vyšší ráno a nižší večer, zatímco při večerním podávání tomu bylo naopak. Rozdíl nebyl velký a neprojevil se ve výsledcích studie, což nepřímo svědčí proti protektivnímu účinku terapeuticky závislého zesílení fyziologického nočního poklesu TK (7) navzdory důkazům, že oslabení nočního poklesu TK (z dippingu na non-dipping a inverzní dipping) je doprovázeno postupným



Tabulka 1: Výsledky studie TIME – primární a sekundární cíle (intention-to-treat populace; n = 21 104).

	Skupina s večerním podáváním (n = 10 503)		Skupina s ranním podáváním (n = 10 601)		Hazard ratio (95% CI)	P
	Počet případů, n (%)	Výskyt/100 paciento-roků (95% CI)	Počet případů, n (%)	Výskyt/ 100 paciento-roků (95% CI)		
Primární cíl	362 (3,4 %)	0,69 (0,62–0,76)	390 (3,7 %)	0,72 (0,65–0,79)	0,95 (0,83–1,10)	0,53
Sekundární kardiovaskulární a mortalitní cíle						
Hospitalizace pro nefatální infarkt myokardu	134 (1,3 %)	0,25 (0,21–0,30)	150 (1,4 %)	0,27 (0,23–0,32)	0,92 (0,73–1,16)	0,48
Hospitalizace pro nefatální cévní mozkovou příhodu	129 (1,2 %)	0,24 (0,20–0,29)	143 (1,3 %)	0,26 (0,22–0,31)	0,93 (0,73–1,18)	0,54
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	115 (1,1 %)	0,22 (0,18–0,26)	108 (1,0 %)	0,20 (0,16–0,24)	1,10 (0,84–1,43)	0,49
Úmrtí ze všech příčin	437 (4,2 %)	0,82 (0,74–0,90)	434 (4,1 %)	0,79 (0,72–0,87)	1,04 (0,91–1,18)	0,59
Hospitalizace nebo úmrtí na městnavé srdeční selhání	76 (0,7 %)	0,14 (0,11–0,18)	99 (0,9 %)	0,18 (0,15–0,22)	0,79 (0,59–1,07)	0,12

zvyšováním kardiovaskulárního rizika (10). Tento závěr však nemusí platit pro všechny pacienty – studie s omezeným počtem účastníků prokázaly zjevný přínos večerního podávání (a tedy většího terapeuticky závislého zesílení fyziologického nočního poklesu TK) u některých skupin pacientů, jako jsou pacienti se spánkovou apnoe, pacienti bez dippingu a pacienti s noční hypertenzí (8). Pacienti tedy vzhledem k nepotvrzení závěrů předchozích studií MAPEC a Hygia chronotherapy nemusí měnit zaužívanou dobu podávání antihypertenziv, ale mohou se rozhodnout užívat své léky pravidelně ve stejnou dobu, která jim nejlépe vyhovuje, protože načasování

nemá žádný vliv na kardiovaskulární riziko. Přesto je z pohledu špičkových specialistů v poli hypertenze důrazně doporučováno užívat léky na krevní tlak ráno, tak jak tomu bylo téměř ve všech velkých klinických studiích, protože je prokázáno, že adherence k užívání medikace je horší večer (7, 8). Alternativním přístupem, používaným v klinické praxi hlavně u pacientů s těžší hypertenzí užívajících více antihypertenziv, je podání některého z léků večer, což může poskytnout lepší 24hodinovou kontrolu TK podobně jako vyšší „smoothness“ index při kombináční léčbě ve srovnání s monoterapií (11).

LITERATURA

1. GB Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. D 2019. Lancet 2020; 396: 1223–1249.
2. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021; 397: 1625–1636.
3. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. Hypertension 2016; 67: 693–700.
4. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. Hypertension 2010; 56: 765–73.
5. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int. 2010; 27: 1629–1651.
6. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. Eur Heart J. 2020; 41: 4565–4576.
7. Sverre E, Kjeldsen, Brent M. Egan, Krzysztof Narkiewicz, Reinhold Kreutz, Michel Burnier, Suzanne Oparil & Giuseppe Mancia. TIME to face the reality about evening dosing of antihypertensive drugs in hypertension, Blood Pressure 2023; 32:1, 1–3.
8. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to pre-scribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. BMJ. 2008; 336(7653):1114–1117.
9. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. Lancet. 2022; 400(10361):1417–1425.
10. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. Circ Res. 2015; 116(6):1034–1045.
11. Parati G, Schumacher H, Bilo G, et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring data-base. J Hypertens. 2010; 28(11):2177–2183.

Představení výsledků studie CLEAR OUTCOMES

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

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

Souhrn

I přes obrovské celosvětové úsilí snížit výskyt kardiovaskulárních onemocnění jsou tato stále dominantní příčinou nemoci a úmrtnosti ve vyspělém světě. V posledních letech došlo k významné redukci prevalence kardiovaskulárních chorob dané ovlivněním hlavních rizikových faktorů v rámci primární a sekundární prevence, především důslednou léčbou arteriální hypertenze a dyslipidemie. Navzdory pozoruhodnému efektu statinů ovšem stále nejsme schopni až u dvou třetin pacientů dosáhnout doporučených cílových hodnot sérových lipidů, proto trvá snaha o intenzifikaci hypolipidemické léčby. Kyselina bempedoová, inhibitor ATP-citrát lyázy, představuje novinku mezi hypolipidemiky. Omezením endogenní syntézy cholesterolu snižuje hladinu LDL-cholesterolu a následně také incidenci kardiovaskulárních příhod. Perspektivní je tato nová léčba jak v monoterapii u statin-intolerantních pacientů (kdy umožňuje dosáhnout až 40% poklesu koncentrace LDL-cholesterolu), tak coby součást kombinačních režimů. Následující text shrnuje současné znalosti stran účinků a bezpečnosti kyseliny bempedoové a ve světle nových zjištění a odborných guidelines uvádí praktická doporučení, kdy terapii indikovat.

Klíčová slova: kyselina bempedoová, ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění

Úvod

Celosvětově se kardiovaskulární onemocnění (KVO) stále drží mezi nejčastějšími příčinami úmrtí. V roce 2019 zemřelo v souvislosti s KVO 19 milionu lidí, do roku 2030 je očekávaný vzestup až na 22,2 milionu (1), přičemž KVO na podkladě aterosklerózy (ASKVO) jsou zodpovědná až za 2/3 těchto úmrtí. Teoreticky by tedy valná většina KVO a úmrtí na ně měla být preventabilní (1). Navzdory bezútesné populační statistice lze zásadního snížení individuálního kardiovaskulárního rizika docílit ovlivněním jednotlivých rizikových faktorů (RF) KVO, mezi které patří arteriální hypertenze a především koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-c) (2). Nespočet studií (randomizované kontrolované studie, observační studie, mendelovské randomizační studie) konzistentně demonstrují silnou asociaci celoživotně vyšších koncentrací LDL-c se stoupajícím KV rizikem. Současně je jasný efekt intervence a následného poklesu hladiny LDL-c s poklesem tohoto rizika až o polovinu (3) – fakt, který podložil zásadní pravidlo hypolipidemické léčby s ohledem na LDL-c: „čím níže a déle, tím lépe“ (4).

Kyselina bempedoová

Kyselina bempedoová je nový lék snižující hladinu cholesterolu inhibicí enzymu adenosin trifosfát-citrát lyázy (ATC) (5), což ústí ve snížení endogenní syntézy cholesterolu, stejně jako při léčbě statiny (tyto účinkují v totožné kaskádě, jen dva kroky dále). Kyselina bempedoová je podávána ve formě proléčiva, které je aktivováno po navázání na koenzym A katalyzovaném jaterní acyl-CoA syntetázou-1 (ASCV1L), čímž vzniká účinná forma bempedoyl-CoA (5).

Aktivace léčiva v játrech a jeho extenzivní first-pass metabolismus má za následek limitovanou expozici aktivní látky v systémové cirkulaci (6), což vysvětluje výbornou toleranci léčby a minimum nežádoucích účinků (7, 8).

Studie CLEAR Outcomes

Studie CLEAR Outcomes je třífázová, dvojitě zaslepená, multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie srovnávající efekt 180 mg kyseliny bempedoové a placeba na incidenci KV příhod u pacientů se statinovou intolerancí ve vysokém KV riziku s elevací LDL-c (9). Do studie bylo zařazeno celkem 13 970 pacientů, 6 992 bylo randomizováno k léčbě kyselinou bempedoovou a 6 978 k placebu. Průměrný věk osob byl 65,5 let, 48,1 % z léčebné větve a 48,4 % z placebové větve tvořily ženy. Průzkumu se zúčastnilo přes 1 200 center ve 32 zemích. Studie měla pokračovat do naplnění primárního endpointu u 1 620 účastníků, z nichž minimálně 810 mělo splňovat kritéria ischemické příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Minimální doba léčby byla stanovena na 36 měsíců, medián léčby na 42 měsíců.

Konečné výsledky studie CLEAR Outcomes byly prezentovány na kongresu Americké kardiologické společnosti (ACC Congress) 2023 v New Orleans. Medián sledování účastníků studie byl 40,6 měsíců. Průměrná počáteční koncentrace LDL-c u všech zařazených pacientů byla 3,6 mmol/l. Po šesti měsících podávání studiové léčby/placeba bylo v terapeutické větvi dosaženo většího absolutního poklesu LDL-c o 0,756 mmol/l, což je redukce koncentrace LDL-c

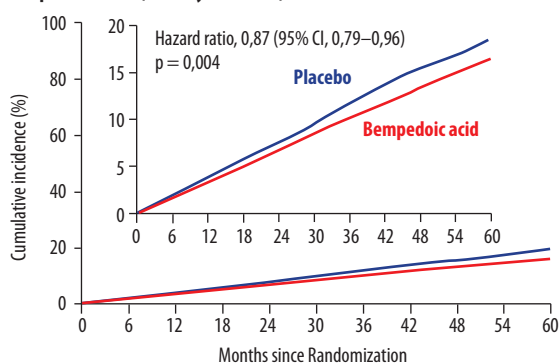
o 21,1 % ve srovnání v placebovou větví (23). Incidence primárního cíle byla signifikantně nižší u jedinců užívajících kyselinu bempedoovou, a to o 13 % ve srovnání s pacienty na placebo (819 příhod (11,7 %) vs. 927 (13,3 %); HR 0,87; 95 % CI, 0,79 – 0,96; $p = 0,004$). Absolutní rozdíl mezi větvemi v incidenci MACE byl 1,6 %, number needed to treat NNT = 62. Incidence složeného cíle (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) byla také významně nižší při podávání kyseliny bempedoové, a to o 15 % (575 (8,2 %) vs. 663 (9,5 %); HR 0,85; 95 % CI, 0,76 – 0,96; $p = 0,006$); výskyt infarktu myokardu, ať smrtícího či nikoli, byl redukován o 23 % (261 (3,7 %) vs. 334 (4,8 %); HR 0,77; 95 % CI, 0,6–0,91; $p = 0,002$); nutnost ošetření koronární revaskularizací klesla o 19 % (435 (6,2 %) vs. 529 (7,6 %); HR 0,81; 95 % CI, 0,72–0,92; $p = 0,001$) (Obr. 1). V terapeutické větví nebyl pozorován žádný efekt na incidenci fatální či nefatální cévní mozkové příhody (HR 0,85, 0,67–1,07), úmrtí z KV příčin (HR 1,04, 0,88–1,24) a úmrtí z jakýchkoli příčin (HR 1,03, 0,90–1,18).

Za zmínku též stojí skutečnost, že podávání kyseliny bempedoové vedlo k poklesu sekundárního endpointu, což byla hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, o to o celých 34 % (HR 0,66, 0,50–0,86) (9).

Bezpečnost léčby ve studii CLEAR Outcomes

Celková incidence vedlejších účinků, závažných vedlejších účinků a vedlejších účinků vedoucích k ukončení léčby se ve studii CLEAR Outcomes mezi terapeutickou a placebovou větvi významně nelišila. Účast ve studii předčasně ukončilo 2 035 osob (29,1 %), které užívali účinnou látku, a 2 212 jedinců (31,7 %) na placebo. Incidence předem daných nežádoucích účinků zvláštního zájmu byla také v obou větvích srovnatelná, kromě elevace jaterních transamináz (4,5 % ve skupině léčené kyselinou bempedoovou vs. 3,0 % v placebové větví) a renálních parametrů (11,5 % ve větví léčené kyselinou bempedoovou vs. 8,6 % v placebové větví) – šlo ovšem o klinicky irelevantní vzestup hladin, v případě kreatininu průměrně o $4,42 \pm 17,68$ $\mu\text{mol/l}$. Myalgie byly hlá-

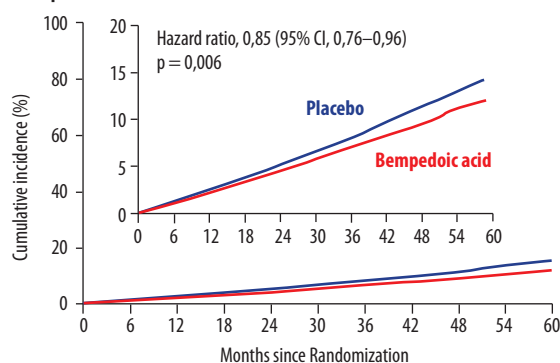
A) Four-Component MACE (Primary End Point)



No. at Risk

Placebo	6978	6779	6579	6401	6206	5995	5105	2524	1207	513	55
Bempedoic acid	6992	6816	6654	6472	6293	6106	5257	2601	1240	556	74

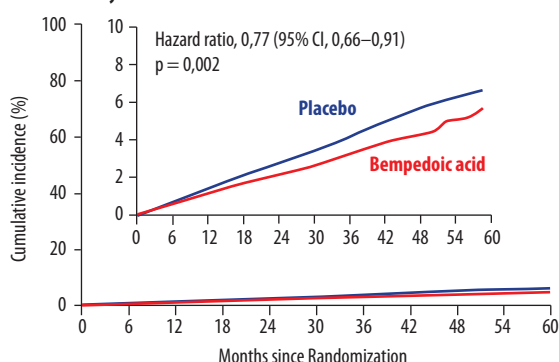
B) Three-Component MACE



No. at Risk

Placebo	6978	6828	6883	6536	6368	6193	5321	2649	1279	554	62
Bempedoic acid	6992	6859	6745	6604	6457	6298	5453	2724	1317	591	80

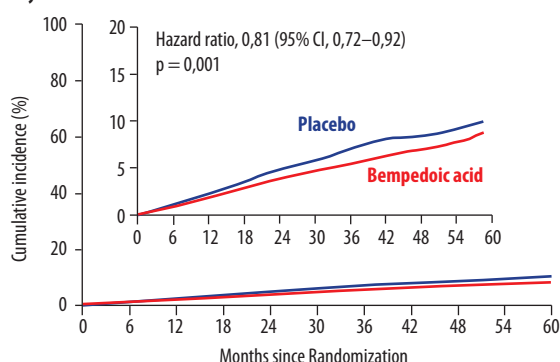
C) Fatal or Nonfatal Myocardial Infarction



No. at Risk

Placebo	6978	6839	6704	6578	6420	6266	5388	2684	1304	562	64
Bempedoic acid	6992	6865	6767	6636	6498	6354	5516	2767	1337	603	81

D) Coronary Revascularization



No. at Risk

Placebo	6978	6803	6623	6469	6289	6104	5200	2582	1247	527	57
Bempedoic acid	6992	6832	6689	6520	6355	6190	5346	2661	1273	573	74

Panel A: kumulativní incidence primárního endpointu, MACE složeného ze čtyř komponent – úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda a koronární revaskularizace.

Panel B: kumulativní incidence MACE složeného ze tří komponent – úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda.

Panel C: kumulativní incidence fatálního či nefatálního infarktu myokardu.

Panel D: kumulativní incidence koronární revaskularizace. V každém grafu znázorňuje vložený obrázek stejná data na zvětšené ose y. Hodnoty p byly vypočteny pomocí log-rank testu.

Obr. 1 (23): Kumulativní riziko kardiovaskulárních příhod ve studii CLEAR Outcomes s kyselinou bempedoovou

šené častěji v placebové větvi (6,8 % vs. 5,6 % při léčbě kyselinou bempedoovou). Incidence hyperurikémie byla vyšší při podávání kyseliny bempedoové ve srovnání s placebem (10,9 % vs. 5,6 %), ovšem vzestup koncentrace byl klinicky zcela irelevantní (průměrně o $45,2 \pm 71,38$ umol/l za šest měsíců terapie). Incidence dny (3,1 % vs. 2,1 %) a cholelithiázy (2,2 % vs. 1,2 %) byla také nepatrně zvýšená při podávání kyseliny bempedoové.

Pokud zvážíme veškerá dostupná data zohledňující výskyt nežádoucích účinků při léčbě kyselinou bempedoovou, jeví se jako terapie bezpečná a velmi dobře tolerovaná. Pozorované vedlejší účinky jsou mírné a reverzibilní.

Závěr

Kyselina bempedoová je bezpečná, dobře tolerovaná molekula citelně snižující koncentraci LDL-c, pozitivně ovlivňující glykemii a prozánětlivé parametry. Ve světle těchto účinků by mohla brzy hrát důležitou roli v kombinační hy-

polipidemické léčbě a usnadňovat dosahování terapeutických cílů. Obecně uznávaný přístup stran terapie KV rizikových jedinců „čím níže a déle, tím lépe“, je uznávaný napříč mezinárodními doporučeními. Studie CLEAR outcomes ukázala, že v kohortě nemocných netolerujících statiny bempedoová kyselina nejen příznivě ovlivňuje lipidogram, ale i výskyt kardiovaskulárních příhod. Prozatím nemáme k dispozici data hodnotící vliv kyseliny bempedoové v primární KV prevenci, ale vzhledem k pozitivnímu vlivu na glykemii a prozánětlivé markery by zřejmě i v tomto využití byla více než vhodná. Největší výzvou samozřejmě bude zajistit dostupnost lékové formy s vhodnými úhradovými podmínkami, umožňující její široké užití. Zkušenosti z klinické praxe nám dále pomohou potvrdit a/nebo rozšířit roli kyseliny bempedoové v léčbě dyslipidemií či ovlivňování KV rizika.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

LITERATURA

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459-2472.
3. Jóźwiak JJ, Studziński K, Tomasik T, et al.; LIPIDOGRAM2015 Investigators. The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGRAM2015 study. *Atheroscler Suppl*. 2020 Dec;42:e15-e24.
4. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer—even at low risk. *BMC Med* 2020;18(1):320.
5. Penson P, McGowan M, Banach M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017;26(2):251-259.
6. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457.
7. Ballantyne CM, Davidson MH, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of a novel dual modulator of adenosine triphosphate-citrate lyase and adenosine monophosphate-activated protein kinase in patients with hypercholesterolemia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(13):1154-62.
8. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol* 2015;9(3):295-304.
9. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023; doi: 10.1056/NEJMoa2215024.

Studie SECURE

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

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

Nedostatečná adherence k léčbě je příčinou její neefektivity a vede k nárůstu kardiovaskulárních komplikací. Velmi častou příčinou neadekvátního užívání léků je složitost a komplexnost léčby. Ta je zejména u starších nemocných spíše pravidlem než výjimkou. Problém polypragmatie a komplikovanosti léčby do určité míry řeší používání fixních kombinací. Na ty jsme si celkem dobře zvykli u nemocných s arteriální hypertenzí a velmi častá je v poslední době i kombinace antihypertenziva se statinem. Od této kombinace je jen krok ke konceptu polypill, tedy sjednocení více lékových tříd do jedné tablety.

Koncept polypill byl testován již v minulosti opakovaně. Bylo prokázáno, že adherence k léčbě je u takto nemocných významně vyšší. To prokázala jasně již studie UMPIRE publikovaná v roce 2013, kde byly fixní kombinace s obsahem lisinoprilu, aspirinu, simvastatinu a atenololu nebo hydrochlorothiazidu srovnávány s běžnou péčí u velkého souboru 1 002 nemocných v každé větvi. Oproti velkému rozdílu v adherenci nemocných však nebyly rozdíly ve výši krevního tlaku a LDL cholesterolu tak závratné, byly však statisticky významné. Význam použití polypill pro prognózu nemocných nebyl jasně dokázán (1).

Již od roku 2008 testovala skupina kolem prof. Valentina Fustera a dr. Jose Castellana možné využití kombinací terapie zahrnující statin (simvastatin), ACE inhibitor (ramipril) a kyselinu acetylsalicylovou u 2 118 nemocných po infarktu myokardu ve studii FOCUS (*Fixed-Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention*). Ve druhé fázi studie prokázali autoři významně lepší adherenci nemocných užívajících polypill ve srovnání se třemi volně podávanými léky, avšak rozdíl v hladinách krevního tlaku ani LDL cholesterolu nebyl významný (2).

V roce 2015 pak z podnětu těchto výzkumníků vzniklo v rámci projektu *Horizons 2020* Evropské unie konsorcium, které zahájilo studii SECURE. Studie probíhala v sedmi zemích EU, včetně České republiky, kde byla koordinována týmem Všeobecné fakultní nemocnice (prof. Linhart, doc. Lubanda) a v rámci Česka se na ní podílela řada interních a kardiologických pracovišť (3).

Cílem bylo zařazení přibližně 2 500 nemocných po prodělaném IM ve věku nad 65 let ve vysokém riziku (tj. buď s diabetem, renální insuficiencí, předchozím dalším infarktem nebo revaskularizací, předchozí mozkovou cévní příhodou nebo alespoň ve věku nad 75 let).

Primárním cílem studie byla kombinace kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu nebo ischemické cévní mozkové příhody nebo koronární revaskularizace. Sekun-

dárním cílovým ukazatelem byla kombinace kardiovaskulárních úmrtí a nefatálních infarktů nebo mozkových příhod.

Léčba byla založena na titrovatelných speciálně galenicky upravených kapslích obsahujících kyselinu acetylsalicylovou (ASA), atorvastatin a ramipril (AAR40, tj. ASA 100 mg, atorvastatin 40 mg, ramipril 2,5, 5 nebo 10 mg). Při uvážení řešitele bylo možno nemocné převést na AAR 20 (ASA 100 mg, atorvastatin 20 mg, a ramipril 2,5, 5 nebo 10 mg). Většina nemocných byla léčena dávkou atorvastatinu 40 mg. Kontrolní větev byla založena na běžné péči, která měla pokud možno obsahovat rovněž léčbu podobného složení.

Sledování nemocných kontrolním vyšetřením bylo provedeno po 6, 12 a 24 měsících a telefonickými sledováními 18, 36 a 48 měsíců po zařazení do studie.

Kromě laboratorních a klinických dat byla hodnocena adherence nemocných k léčbě (*Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)*), kvalita života, spokojenost s léčbou a laboratorní ukazatele.

Nakonec se ve studii podařilo zařadit 2 499 nemocných v celkem 113 centrech v 7 zemích. Kompletní sledování mělo nakonec 1 228 nemocných ve větvi polypill a 1 222 nemocných randomizovaných k běžné péči. V České republice bylo zařazeno celkem 174 pacientů, z nichž 172 studii dokončilo.

Průměrný věk zařazených do studie byl 76 let, 31 % tvořily ženy. Za zmínku stojí, že 78 % nemocných mělo hypertenzi, 43 % diabetes mellitus, 51,3 % anamnézu kuřáctví a 36 % chronické onemocnění ledvin. Nemocní, kteří z jakýchkoli důvodů vyžadovali antikoagulační terapii, nebyli do studie zařazováni. Střední doba sledování byla 3 roky.

Terapeutická adherence hodnocená v 6. a 24. měsíci byla signifikantně lepší u nemocných užívajících polypill. Vysoká adherence byla po 6 měsících přítomna u 70,6 % nemocných s polypill a 62,7 % u kontrolní skupiny; (odds ratio (OR) 1,46 95% CI 1,22–1,74, $p < 0,001$). Ve 24. měsíci byl rozdíl ještě větší (74,1 % vs 63,2 %; OR 1,67 95% CI 1,36–2,04, $p < 0,001$).

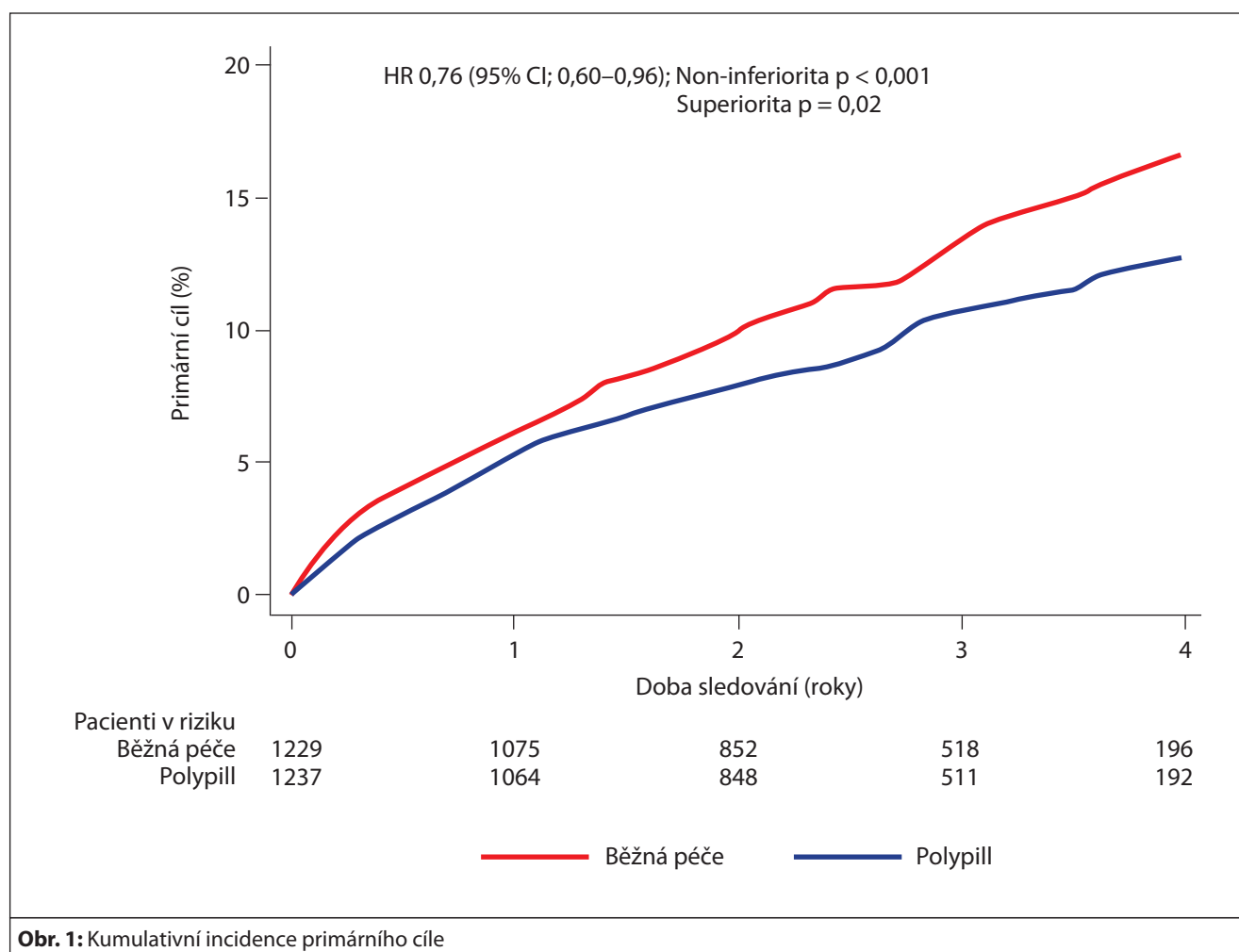
Přes lepší adherenci nemocných k léčbě však nedošlo k lepší kontrole krevního tlaku a LDL cholesterolu, změny obou rizikových faktorů proti výchozím hodnotám byly u obou léčených skupin srovnatelné. Hodnocení spokojenosti nemocných bylo ve prospěch užívání polypill.

Primární složený endpoint zahrnující kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkty nebo mozkové příhody či urgentní koronární revaskularizaci nastal u 101 (8,2 %) nemoc-

Tabulka 1: Primární a sekundární ukazatele hodnocené ve studii SECURE

	Polypill (n = 1258)		Běžná péče (n = 1241)		HR (95% CI) ¹	p ²
	n	%	n	%		
Primární cílový ukazatel	118	9,5	156	12,7	0,76 (0,60, 0,96)	Non-inferiorita p < 0,001
						Superiorita p = 0,02
Komponenty primárního cílového ukazatele						
KV úmrtí	48	3,9	71	5,8	0,67 (0,47, 0,97)	0,03
IM 1. typu	44	3,6	62	5,0	0,71 (0,48, 1,05)	0,09
Ischemická CMP	19	1,5	27	2,2	0,70 (0,39, 1,26)	0,24
Urgentní revaskularizace	27	2,2	28	2,3	0,96 (0,57, 1,63)	0,88
Hlavní sekundární cíle						
kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkty nebo ischemické mozkové příhody	101	8,2	144	11,7	0,70 (0,54, 0,90)	0,005
Bezpečnost						
Úmrtí ze všech příčin	115	9,3	117	9,5	0,97 (0,75, 1,25)	0,79
Nekardiovaskulární úmrtí	67	5,4	46	3,7	1,42 (0,97, 2,07)	0,07

KV – kardiovaskulární
CMP – cévní mozková příhoda
IM – infarkt myokardu
HR – poměr rizik



ných užívajících polypill a u 144 (11,7 %) jedinců léčených běžnou péčí; poměr rizik (HR) 0,70; 95% CI, 0,54–0,90; $p = 0,005$. Další výsledky jsou uvedeny v *Tabulce 1*. Za povšimnutí stojí, že kardiovaskulární úmrtí nastalo u 48 (3,9 %) nemocných léčených polypill a u 71 (5,8 %) ve skupině běžné péče (HR 0,67, 95% CI 0,47–0,97, $p = 0,03$). Mortalita ze všech příčin byla ale v obou skupinách shodná (HR 0,97, 95% CI 0,75–1,25).

Výsledky byly homogenní napříč prespecifikovanými skupinami podle pohlaví, věku, přítomnosti chronického onemocnění ledvin, diabetu a předchozího intervenčního řešení koronární choroby.

Studie SECURE potvrdila, že strategie postavená na polypill je významným způsobem schopna zlepšit adherenci nemocných k léčbě. Mimo to vedla tato léčba k významné redukci kardiovaskulárních komplikací. Vysvětlení

tohoto fenoménu ale nebylo dáno zlepšením standardně hodnocené kontroly krevního tlaku a LDL cholesterolu a mechanismus snížení rizika tak zůstává v hypotetické oblasti. Může jít o lepší expozici antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou. Vysvětlením může být i neschopnost jednorázových a poměrně časově vzdálených kontrol postihnout změny obou rizikových faktorů, které nastaly mezi těmito jednorázovými vyšetřeními nemocných. U této vysoce rizikové a polymorbidní starší populace léčba polypill i přes příznivý dopad na kardiovaskulární komplikace nebyla schopna snížit celkovou mortalitu nemocných. Toto pozorování je podobné v řadě studií, které rovněž prokázaly účinnost kardiovaskulárních intervencí na cévní komplikace bez prodloužení života nemocných, u nichž se manifestují jiná, například onkologická onemocnění (4).

LITERATURA

1. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompont S, Billot L, Rodgers A; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):918-29.
2. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D'Aniello F, Arnáiz JA, Varea S, Martínez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sánchez-Gómez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 18-25;64(20):2071-82.
3. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, Sanchez PL, Marin Ortuño F, Vazquez Rodriguez JM, Domingo-Fernández A, Lozano I, Roncaglioni MC, Baviera M, Foresta A, Ojeda-Fernandez L, Colivicchi F, Di Fusco SA, Doehner W, Meyer A, Schiele F, Ecarnot F, Linhart A, Lubanda JC, Barczi G, Merkely B, Ponikowski P, Kasprzak M, Fernandez Alvira JM, Andres V, Bueno H, Collier T, Van de Werf F, Perel P, Rodriguez-Manero M, Alonso Garcia A, Proietti M, Schoos MM, Simon T, Fernandez Ferro J, Lopez N, Beghi E, Bejot Y, Vivas D, Cordero A, Ibañez B, Fuster V; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):967-977.
4. Irving G. Cardiovascular disease and cancer compete for the outcome of death. *BMJ*. 2014 Aug 19;349:g5227.

Studie STEP

doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Zda může být prospěšná intenzivní léčba starších hypertoniků k nižším cílovým hodnotám krevního tlaku, měla zjistit čínská studie STEP (*Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients*). Jednalo se o multicentrickou randomizovanou kontrolovanou studii. Do studie byli zařazováni pacienti od 60 do 80 let věku. Intenzivní léčba měla cíl dosáhnout systolického krevního tlaku v rozmezí 110 až 129 mm Hg. Cílový tlak v kontrolní skupině byl mezi 130 a 149 mm Hg. Primární end-point studie byl sdružený. Sestával z cévních mozkových příhod, akutních koronárních syndromů (infarkt myokardu a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris), akutního dekompenzovaného srdečního selhání, koronární revaskularizace, fibrilace síní a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Z 9624 pacientů zvažovaných pro účast ve studii bylo zařazeno 8511 jedinců. 4243 bylo zařazeno do skupiny intenzivní léčby; 4268 bylo ve skupině kontrolní. Průměrný věk zařazených byl 66 let, 76 % bylo v rozmezí 60–69 let. Předepsaná léčba ve studii sestávala z olmesartanu, amlodipinu a hydrochlorothiazidu. Měření krevního tlaku bylo oscilometrické za přítomnosti zdravotníka. Podle protokolu proběhla tři měření v minutových intervalech.

Po jednom roce sledování byl průměrný systolický tlak v intenzivně léčené skupině 127,5 mm Hg, zatímco ve skupině standardní léčby byl 135,3 mm Hg. Medián sledování ve studii byl 3,34 roku. Příhody zahrnované do primárního end-pointu se objevily u 147 pacientů (3,5 %) v intenzivně léčené skupině, ve skupině léčené standardně byly zjištěny u 196 pacientů (4,6 %). Poměr rizik byl 0,74; 95 % interval spolehlivosti 0,60–0,92, $p = 0,007$. Většina jednotlivých složek primárního sdruženého end-pointu vycházela podle autorů též ve prospěch intenzivní léčby: poměr rizik pro cévní mozkovou příhodu byl 0,67 (95 % interval spolehlivosti 0,47–0,97), akutní koronární syndrom 0,67 (95 % interval spolehlivosti 0,47–0,94), akutní dekompenzované srdeční selhání 0,27 (95 % interval spolehlivosti 0,008–0,98), koronární revaskularizaci 0,69 (95 % interval spolehlivosti 0,40–1,18), fibrilaci síní 0,96 (95 % interval spolehlivosti 0,55–1,68) a úmrtí z kardiovaskulárních příčin 0,72 (95 % interval spolehlivosti 0,39–1,32). Rozdíly mezi sledovanými skupinami v absolutním počtu příhod byly následující: cévní mozkové příhody -23 (tj. pokles počtu příhod v intenzivně léčené skupině o 23), akutní koronární syndromy -27, akutně dekompenzované srdeční selhání -8, koronární revaskularizace -10 (NS – nevýznamné), fibrilace síní +3 (NS), úmrtí z kardiovaskulárních příčin -7 (NS), úmrtí z jakékoliv příčiny +3 (NS). Když si uvědomíme, že do studie bylo zařazeno

8511 pacientů a léčeni byli 3,3 roku, jsou číselné rozdíly ve výskytu příhod mezi skupinami malé.

Výsledky stran bezpečnosti léčby a změny funkcí ledvin se významně nelišily mezi skupinami. Jedinou výjimkou byla hypotenze, která byla častější v intenzivně léčené skupině (absolutní rozdíl případů +33). Zvláště absence nárůstu výskytu zhoršení ledvin při intenzivní léčbě je překvapivá. Počet předdefinovaných zhoršení funkcí ledvin byl ve skupině standardní léčby dokonce číselně nevýznamně vyšší než ve skupině intenzivní léčby.

Studie STEP má celou řadu problematických bodů. Prvním problémem je, že se nejedná o zaslepenou studii. Pokud by se jednalo o čistě mortalitní studii, nebyla by absence zaslepení studie na překážku. V případě používání kombinovaných end-pointů, z nichž část závisí vysloveně na arbitrárním rozhodnutí (což je zásadně odlišné od smrti jako end-pointu), lze považovat absenci zaslepení za nedostatek. Je to o to větší problém, že ve výsledku byly malé číselné rozdíly v počtu příhod mezi intenzivně léčenou a kontrolní skupinou.

Pokud se zaměříme na věk zařazovaných nemocných, je zřejmé, že věkové rozpětí 60–80 je příliš široké. Může zahrnovat mladě vypadající jedince s aktivním způsobem života až po podstatně křehčí nepochybné seniory. Avšak právě od těchto charakteristik by se měl odvíjet přístup k léčbě, a především k její intenzifikaci. Většina pacientů byla v mladší části rozmezí (76 %) mezi 60 a 70 roky věku, v této věkové podskupině však nemíváme s léčbou problémy specifické pro stáří. O léčbě seniorů nad 70 let věku studie mnoho neříká. Analýza podskupin nemůže být vypovídající pro číselně malé rozdíly v počtu jednotlivých příhod v celé studii.

Z pohledu naší denní praxe nedává smysl ani cílová hodnota krevního tlaku pod 150 mm Hg v kontrolní skupině. Ta je pro velkou většinu pacientů málo ambiciózní. I u starších pacientů považujeme za cílovou hodnotu systolický krevní tlak pod 140 mm Hg. Do jaké míry se na výsledcích studie podíleli nemocní, jejichž krevní tlak se pohyboval v průběhu studie mezi hodnotami 140–149 mm Hg, není z publikovaných čísel jasné. Cíl pod 150 mm Hg lze akceptovat u těch pacientů nad 80 let, kteří nereagují na léčbu dvojkombinací nebo trojkombinací antihypertenziv a kde bychom se obávali další eskalace antihypertenziv. Obdobně se můžeme rozhodnout i u kalendářně mladších pacientů, kteří jsou biologicky starší a jeví známky stařecké křehkosti.

Na výsledcích studie je překvapivé, že intenzivní léčba měla pouze pozitivní výsledky při současné praktické absenci rizik této léčby. Tato kombinace je neobvyklá a u opatrně-

šího čtenáře může budit nedůvěru k výsledkům studie. Asi by to bylo možné, pokud by byli zařazováni jedinci s mírnou hypertenzí, a to nejlépe s co nejmenšími komorbiditami. Do studie měli být zařazováni nemocní se systolickým krevním tlakem v rozmezí 140–189 mm Hg nebo užívající antihypertenzní medikaci. Vyloučení byli jedinci s diastolickým tlakem pod 60 mm Hg. Průměrný výchozí systolický tlak ve studii byl pouhých 146 mm Hg. Po jednom roce sledování byl průměrný systolický tlak v intenzívně léčené skupině 127,5 mm Hg, zatímco ve skupině standardní léčby byl 135,3 mm Hg. V intenzívně léčené skupině bylo podáváno v průměru 1,9 antihypertenzíva, ve skupině kontrolní 1,5 antihypertenzíva. Významná část pacientů v intenzívní i kontrolní skupině zůstávala na monoterapii (30 a 47 % v jednom roce, 18 a 33 % ve 42 měsících). Jednalo se tedy o méně závažnou hypertenzi a léčba nebyla příliš agresivní. Z celkem 16 vylučovacích kritérií je vhodné zmí-

nit alespoň, že vyloučení byli nemocní po hemoragické cévní mozkové příhodě nebo po větší ischemické mozkové příhodě. Dále nebyli zařazováni nemocní po akutním koronárním syndromu v posledním půl roce, po koronární revaskularizaci v posledních 12 měsících či plánované revaskularizaci v následujících 12 měsících. Pro interferenci s oscilometrickým měřením byli vyloučení jedinci s fibrilací síní nebo komorovými arytmiemi.

Výsledky studie STEP nám v denní praxi nebudou pomoci. Čínská populace je značně odlišná od té naší. Stran kardiovaskulárních chorob to dobře dokladují data WHO z roku 2020. Podle nich je v Číně významně nižší mortalita na ischemickou chorobu srdeční (o 18 %), naopak cévní mozkové příhody jsou příčinou úmrtí 3,6x častěji v Číně než v ČR. Navíc výsledky studie STEP ukazují profit z léčby málo závažné hypertenze při použití v průměru dvou antihypertenziv, což lze těžko označit za přelomové zjištění.

LITERATURA

Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385: 1268–1279.

26. kongres o ateroskleróze poprvé po covidu prezenčně

Mgr. Kristýna Čillíková

Česká společnost pro aterosklerózu

Nejvýznamnější a největší odborná akce ČSAT, která si před rokem 2020 začala budovat image „putovního“ kongresu a jako taková se s úspěchem uskutečnila například v Olomouci nebo Plzni, byla nucena během covidových let přijmout virtuální podobu. Poprvé se tak zájemci o problematiku lipidů potkali fyzicky až na 26. ročníku kongresu o ateroskleróze v prosinci 2022 v Brně.

Jako by organizátoři chtěli účastníkům všechno vynahradiť – na programu kongresu participovaly hned tři domácí a jedna zahraniční odborná společnost, což přispělo k pestrosti a atraktivitě programové nabídky. Společnost lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP a Česká společnost soudního lékařství a soudní toxikologie ČLS JEP přinesly témata jako *Možnosti post mortem genetického vyšetření a primární prevence náhlé srdeční smrti u pozůstalých* nebo *Ateroskleróza a náhlá srdeční smrt: možnosti soudnělékařské diagnostiky*. Česká společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče nastolila intenzivistická témata jako *Hypertriglyceridemií indukovaná akutní pankreatitida* nebo *Hypocholesterolemie v intenzivní péči*. V bloku *International Atherosclerosis Society – Regional Federation Europe* bylo tématem např. zhodnocení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u diabetiků 2. typu nebo ztukovatění jater spojené s metabolickou dysfunkcí (MAFLD) a kardiometabolické riziko. Důležitou součástí kongresu byly přednášky reagující na novinky v léčbě dyslipidemií, jako je volanesorsen, kyselina bempedová nebo inklisiran. Ve čtvrtek 1. prosince proběhl také pracovní oběd center projektu MedPed a valná hromada ČSAT, na níž členové schválili nový výbor, vzešlý z podzimních elektronických voleb (složení výboru pro funkční období 2023–2027 je zveřejněno na webu athero.cz). Během prvního kongresového večera udělil předseda ČSAT, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., čestné členství doc. MUDr. Zuzaně Urbanové, CSc., která svůj profesní život zasvětila dětské kardiologii a lipidologii se zaměřením na prevenci aterosklerózy od dětského věku. Do publikační soutěže ČSAT za rok 2022 se přihlásila jedna autorka, Mgr. Hana Bartušková z IKEM Praha. Za práci publikovanou v časopise *Internal Angiology* s impact factorem 2,103 získala finanční ocenění a její práce zazněla i v programu kongresu. S mgr. Bartuškovou udělala videorozhovor redakce AtheroTV, stejně jako s dalšími řečníky kongresu – zhlédnout je můžete na www.atherotv.cz. Na kongresu v Brně byly během druhého, závěrečného pracovního večera, tradičně oceněny také tři nejlepší poster. První místo získala M.Sc. Ivone Cristina Igreja e Sá, Ph.D. z Farmaceutické fakulty Hradec Králové.

Pêle-mêle z odborného programu

Prof. MUDr. Jan Piřha, CSc. z IKEM Praha představil výsledky mezinárodní studie, na které se kromě pracovišť IKEM a FN Motol podílela také centra z Maďarska, Rumunska, Chorvatska nebo Slovinska. Cílem práce bylo zjistit, zda vztah mezi trváním diabetu 1. typu s cévními změnami může být modifikován kompenzací diabetu a polymorfismem genu Cx37 u téměř 500 pacientů. Gen Cx37 zajišťuje komunikaci mezi buňkami, především v cévní stěně, tedy v endotelu. Popsanými genotypy jsou TT, CT nebo CC. Práce na geneticky modifikovaných myších modelech ukázaly, že přítomnost alely T je spojena s vyšší adhezí makrofágů k cévní stěně a jejich pronikáním do endotelu. Jiné práce, u osob s infarktem myokardu, ukázaly, že by vztah mohl být velmi silně kodifikován i přítomností diabetu, byť dominantně 2. typu. „My jsme statisticky rozdělili glykemie pacientů na kvartily. Ukázalo se, že kvartil lačné glykemie 5,6 mmol/l a přítomnost alely T by mohly hrát naopak protektivní roli,“ uvedl prof. Piřha. Pacienti byli podrobně vyšetřeni laboratorně i angiologicky. „Výsledky našeho sledování lze shrnout tak, že vztah mezi délkou trvání diabetu a především mikrovaskulárními změnami může být silně modifikován polymorfismem genu Cx37 v závislosti na kompenzaci diabetu. Při horší kompenzaci diabetu mikrovaskulární změny souvisejí s trváním diabetu u genotypu CC, zatímco při dobré kompenzaci diabetu je pro mikrovaskulární komplikace riziková alela T,“ konstatoval prof. Piřha.

Na aspekty arteriální tuhosti u pacientů s diabetem 2. typu pak upozornil prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., z III. interní kliniky LF UP a FN Olomouc. Prezentoval výsledky průřezové studie, jejímž cílem bylo porovnat markery glykometabolické kontroly a vaskulárního poškození u nemocných s diabetem 2. typu rozdělených podle věku do čtyř věkových kvartilů (40. až 70. dekáda života). Ukázalo se, že signifikantně zvýšené parametry arteriální tuhosti vykazovali nejstarší pacienti, tedy sedmdesátníci, přestože měli podobnou (a v některých, zejména dyslipidemických parametrech, dokonce lepší) glykometabolickou kontrolu. Věk se tak zdá být hlavním determinantem arteriální tuhosti u pacientů s diabetem 2. typu, a to bez ohledu na glykometabolickou kontrolu. „Výsledky poukazují na průběh kardiovaskulárního kontinua, kdy se s věkem mění podíl metabolického rizika na cévním postižení a také jeho fenotyp. Hlavně v nižším věku je cévní stěna vystavena rizikovým faktorům, rozvíjí se endotelová dysfunkce a ateroskleróza. V pozdějším věku dochází k remodelaci cév a srdce a vzniku tepenné tuhosti. Více se pak u těch-



Zleva: prof. M. Vrablík, prof. T. Freiburger, prof. V. Soška – oba dva v roli brněnských hostitelů kongresu



Udělení čestného členství ČSAT doc. MUDr. Zuzaně Urbanové, CSc.

to nemocných setkáváme se srdečním selháním nebo poškozením ledvin, než s akutními koronárními syndromy," uzavřel prof. Karásek.

Tématu akutní pankreatitidy (AP) vyvolané hypertriglyceridemií se věnoval prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc., z III. interní gerontometabolické kliniky LF UK a FN Hradec Králové. Připomněl, že AP není vzácné onemocnění, vyskyt se udává 44 případů na 100 tisíc obyvatel. AP indukovaná hypertriglyceridemií tvoří až 10 % všech případů. Mortalita při AP této etiologie může být velmi vysoká, až 15%, a při těžším průběhu i mnohem vyšší. Pacienti s hypertriglyceridemií, u nichž dojde k rozvoji AP, tvoří relativně heterogenní skupinu a jejich onemocnění může probíhat bez komplikací, ale také může mít těžký průběh spojený s dlouhou hospitalizací, potřebou intenzivní péče a komplikacemi jako je multiorgánové selhávání, krvácení nebo nekróza pankreatu. Důležité je proto situaci nepodceňovat a pacienty pravidelně sledovat. Ideální je nechat provést vyšetření k vyloučení genetické příčiny onemocnění. Statiny snižují riziko AP, zřejmě tím, že snižují obsah cholesterolu ve žluči, fibráty mají efekt opačný a jejich podání je tedy sporné. Plazmaferéza může v iniciálních fázích AP efektivně a rychle snížit koncentraci triglyceridů. Na obzoru je ale i nová farmakoterapie, např. volanesorsen či evinacumab, otázkou je možné využití inhibitorů PCSK9.

Hot lines 2022

Klinická studie FOURIER open-label extension (OLE) zjistila, že dlouhodobé užívání inhibitoru PCSK9 evolokumabu je bezpečné, dobře snášené a vede k dalšímu snížení rizika kardiovaskulárních (KV) příhod ve srovnání s kratší léčbou – po více než osmi letech sledování, což je dosud nejdelší follow-up v jakékoli studii s inhibitorem PCSK9, se kardiovaskulární mortalita snížila o 23 % u pacientů, kteří zůstali na evolokumabu, ve srovnání s pacienty, kterým bylo původně, v mateřské studii FOURIER, přiděleno placebo (3,32 % vs 4,45 %; poměr rizik (HR) 0,77; 95% CI, 0,60–0,99). Kaplan-Meierovy křivky byly v průběhu studie

FOURIER v podstatě v překryvu a teprve po zahájení OLE s dlouhodobějším sledováním se projevil přínos terapie z hlediska snížení kardiovaskulární mortality.

Studie TIME (*Treatment In Morning versus Evening*) byla pragmatická, prospektivní randomizovaná a otevřená studie, která měla za cíl analyzovat, zda je lepší podávat antihypertenzní léčbu ráno nebo večer. Zhruba 22 000 pacientů z Velké Británie bylo randomizováno k večerní nebo ranní medikaci. Kumulativní riziko primárního cíle, definovaného jako úmrtí z vaskulárních příčin nebo hospitalizace pro nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozkovou příhodu, se nelišilo mezi oběma skupinami. Nepotvrdila se tedy hypotéza, že večerní dávkování je lepší. Podle investigátorů by pacienti měli užívat svou antihypertenzní léčbu pravidelně v době, která jim vyhovuje, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky. Dobrá adherence je tak hlavním imperativem chronické antihypertenzní léčby.

Studie PROMINENT zařadila skoro 10 000 pacientů, kteří měli diabetes 2. typu a zvýšené koncentrace triglyceridů (TG) a nízké koncentrace HDL cholesterolu, a testovala pema-fibrát, selektivního agonistu PPAR alfa receptorů v jádře buňky. Co se týče účinnosti, léčebný efekt pema-fibrátu se ubíral správným směrem, tedy směrem k poklesu triglyceridů, VLDL částic a remnantních částic případně apoC3, a to zhruba o třetinu. Na aktivní léčbě došlo ale také ve srovnání s placebem k mírnému vzestupu celkové cholesterolemie o necelé jedno procento, nárůstu HDL-cholesterolemie o 5 %, LDL-cholesterolemie o 12 % a apoB o 5 %. Hlavní výsledek studie pak nepřinesl žádnou dobrou zprávu pro fibrátový princip obecně – za téměř čtyři roky intenzivní léčby nedošlo k žádným rozdílům mezi pema-fibrátovou a placebovou skupinou z pohledu redukce kardiovaskulárního rizika. Nebyla ani zaznamenána žádná podskupina, která by z léčby pema-fibrátem statisticky významně profitovala. Problematický byl i bezpečnostní profil – na pema-fibrátu došlo k vyššímu výskytu renálních nežádoucích účinků a tromboembolických komplikací. Pema-fibrát se tak do reálné klinické praxe nepodívá.

26. ročník Letní školy hypertenze ESH 2022, Arandjelovac, Srbsko

MUDr. Karel Lábr, Ph.D.¹, MUDr. Nikrýnová Nguyen Thi Minh Phuong²

¹ I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, FN u sv. Anny v Brně

² III. interní klinika VFN Praha

Po třech náročných letech spojených s koronavirovou pandemií, kdy byly prezenční vědecké konference zrušeny a přechodně nahrazeny virtuální formou, se Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) opět rozhodla uspořádat již tradiční 26. ročník Letní školy hypertenze. Tentokrát se odehrávala od 18. do 23. září 2022 v srbském lázeňském městě Arandjelovac, které je známé svými léčivými minerálními prameny a stáčí se tu voda Knjaz Miloš (Kníže Miloš).

Jednalo se o akci se skvělým živým programem a několika online přednáškami. Vědecký program byl rozdělen do několika didaktických a praktických sekcí představujících nejnovější poznatky a nejslibnější výzkum v oblasti hypertenze a nabízel jedinečné příležitosti k navazování kontaktů, diskusím a interakci s předními světovými odborníky. Atraktivní vědecký program se světovými vynikajícími přednášejícími, stejně jako dynamická a interaktivní komunikace tváří v tvář, poskytla vynikající příležitost pro komplexní výměnu znalostí a myšlenek. Spojení vědeckých znalostí přednášejících na vysoké úrovni s mladým nadšením a neotřelými nápady tak mohlo otevřít okno do vědy o hypertenzi.

Přizváno bylo 44 mladých lékařů převážně z evropských zemí, přítomni ale byli i mladí odborníci z Argentiny, Číny, Izraele či z Korejské republiky. Jednalo se nejen o kardiologu a internisty, ale i diabetology, endokrinology, pediatrii

nebo lékaře pracující na biochemii. Za naši republiku byli Českou společností pro hypertenzi nominováni lékaři Karel Lábr z brněnské Fakultní nemocnice u sv. Anny a Minh Nguyen Nikrýnová Thi ze Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, která v rámci akce měla možnost i prezentovat e-poster s výsledky své práce s názvem *Adherence a kontrola krevního tlaku u pacientů s primárním aldosteronismem*. Navázali jsme tak na doktorku Moniku Kamasovou a doktora Jana Nováka, kteří před třemi lety v září 2019 strávili v Řecku minulou Letní školu hypertenze (1).

Organizace Letní školy se chopil místní srbský profesor Dragan Lovic a koordinátorkou byla doktorka Jana Brguljan ze Slovinska, záštitu převzal současný prezident ESH profesor Guido Grassi z Milána, který na úvod pověděl něco o nových perspektivách na poli hypertenze. Témata byla různorodá, od definice hypertenze a managementu krevního tlaku, kontroly rizikových faktorů a rezistentní hypertenze přednášející pokračovali přes patofyziologii, pomocné diagnostické metody, zaměřili se i na různé fenotypy pacientů s hypertenzí a komorbiditami včetně psychosociálních faktorů, obezity či spánkové apnoe. Své místo dostala samozřejmě i sekundární hypertenze, prevence a také jednotlivé lékové skupiny. Za pozornost jistě stála skvělá přednáška předchozího prezidenta ESH profesora Reinholda Kreutze z Berlína, se kterým jsme nahlédli do



Předání certifikátů, zleva: Dragan Lovic, Minh Phuong Nikrýnová Nguyen Thi, Karel Lábr, Jana Brguljan



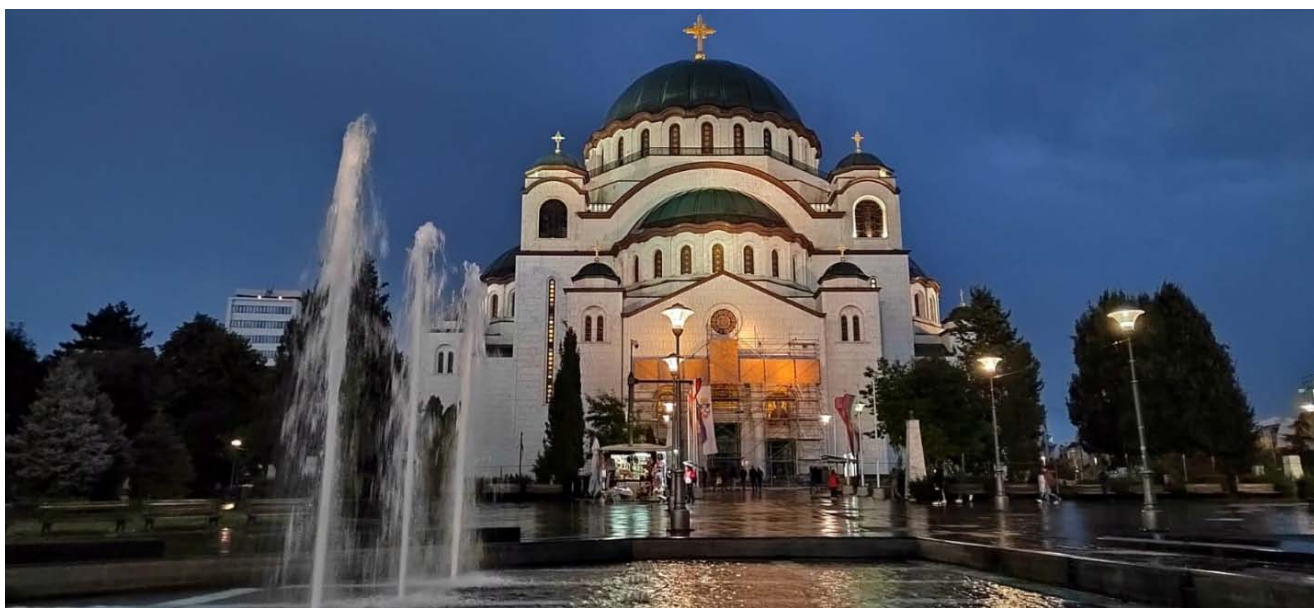
Prohlídka Kostela svatého Jiří v Topole známého jako Oplenac, uprostřed prof. Renata Cífková

budoucnosti a společně jsme se zamysleli, jaká nová léčba hypertenze nás v příštích letech čeká.

A protože i v České republice máme světové odborníky na hypertenzi, tak nás paní profesorka Renata Cífková, vedoucí Centra kardiovaskulární prevence Thomayerovy nemocnice v Praze, seznámila s tématem Hypertenze v těhotenství. Paní profesorka je v tomto směru odbornicí na slovo vzatou, protože stejné téma měla tu čest prezentovat i v rámci zveřejnění ESC Guidelines v roce 2018 (2) na Evropském kardiologickém kongresu Evropské kardiologické společnosti a z těchto doporučení i této přednášky jsem

čerpal, když jsem psal kapitolu *Betablokátory v těhotenství* do naší nové knihy *Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění* (3).

A protože nejen vědou jsou mladí výzkumníci živi, v plánu byl i společenský program, ať už společné večere, anebo výlety za kulturou. V úterý jsme se vydali do Kostela svatého Jiří v Topole známého jako Oplenac a postaveného v roce 1910, který slouží jako mauzoleum srbské a jugoslávské královské rodiny z dynastie Karađorđevićů. Ve čtvrtek, poslední den před odjezdem, jsme společně vyrazili na prohlídku hlavního srbského města Bělehradu, místní pevnos-



Katedrální chrám svatého Sávy

ti, a nakonec i Katedrálního chrámu svatého Sávy, který je největším pravoslavným chrámem na světě.

Odjezdem z Letní školy ale ještě nic neskončilo. Po absolvování dostali účastníci roční bezplatné členství v ESH a mohli se tak zapojit do aktivit společnosti. Také jsme se společně s argentinskými kolegy radovali z vítězství jejich země v čele s Lionelem Messim na mistrovství světa ve fotbale 2022 a všichni tito kolegové přijímali hromadné gratulace.

Účastníci školy, kteří pojedou na červnový Kongres ESH 2023 do Milána, se znovu potkají nejen u nových evropských doporučení pro léčbu hypertenze, ale i na neformálním setkání mladých výzkumníků, kde budou prohlubovat již navázané kontakty.

Závěrem bychom chtěli velice poděkovat České společnosti pro hypertenzi za nominaci na tuto akci a možnost se zúčastnit. Získané znalosti a kontakty jsou neocenitelné.



Společná fotografie účastníků v místě konání Letní školy ESH 2022

LITERATURA

1. Kamasová M, Novák J. Letní škola Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH Summer School 2019). *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2019;8(2):112–112.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018 Sep 7;39(34):3165–241.
3. Vítovec J, Kollár P, Lábr K. *Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění*. CZ: Grada; 2022. 130 p.

Hypertenzní Mikulov v roce 2022

Ve dnech 5.–8. října 2022 se konala již XXXIX. konference České společnosti pro hypertenzi, XXXI. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a blok České asociace srdečního selhání ČKS.

Hypertenzní sjezd patří tradičně k vyhledávaným podzimním konferencím. Vrátili jsme se opět do Mikulova, tentokrát do Hotelu Galant, který nám poskytl jak přednáškové sály, tak kvalitní ubytování a zázemí.

Hypertenze patří k nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním a dosažení cílových hodnot krevního tlaku, adherence k léčbě a inercie nám stále dělá velké problémy v klinické praxi. Naše setkání přispělo k tomu, abychom se vzájemně seznámili s novinkami v diagnostice a léčbě vysokého krevního tlaku a při vzájemné výměně názorů a nových poznatků přispěli ke zlepšení péče o hypertoniky v České republice.

Konferenci zahájil předseda České společnosti pro hypertenzi (ČSH) prof. Jiří Widimský. Na konferenci bylo prezentováno více jak 60 sdělení.

ČSH připravila dva bloky které zazněly v úvodu kongresu: *Aktuality v diagnostice a léčbě hypertenze I* a *Aktuality v diagnostice a léčbě hypertenze II*. Přednášek se ujali členové výboru ČSH a pozvaní renomovaní hosté. Pracovní skupina preventivní kardiologie České kardiologické společnosti (ČKS) připravila velmi zajímavý blok: *Srdeční selhání*, kde

zaznělo 9 přednášek, které se věnovaly diagnostice a léčbě srdečního selhání. Preventivní kardiologie připravila dva bloky, první s názvem *Horká témata KV prevence: zapojte se do diskuze* a druhý s názvem *Nebojte se kardiogenetiky, pomáhá v každodenní praxi*. V slavnostním bloku ČSH byly vyhlášeny ceny ČSH pro mladé hypertenziology, cenu (podpora SERVIER s.r.o.) získala MUDr. Z. Honetschlägerová. Dále přednáška prof. Hameta z Montrealu *U diabetiků s vysokým genetickým rizikem komplikací je neúčinnější kontrola hypertenze*. Hlavním tématem naší konference pak byla *Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze*, kterou přednesl prof. Widimský. Slovenská hypertenzní společnost byla reprezentována blokem s názvem *Management různých skupin pacientů s arteriální hypertenzí*. Blok, který zaujal, byl nazván *Co trápí ženy (a jejich lékaře)?* Obohacením sjezdu byl blok *Experimentální hypertenze*. Zaujal také blok *Sekundární hypertenze*. Poslední blok sobotního dopoledne byl věnován *HOT LINES*. Konference se účastnilo také kolem 60 sester a jejich program byl rozdělen do dvou bloků v pátečním dopoledni, které byly hojně navštíveny a diskuze byla bohatá. V posterové sekci bylo prezentováno 10 sdělení. Zazněla firemní sympozia (SERVIER s.r.o., BAYER s.r.o., Zentiva k.s., PRO.MED.CS Praha a.s.).

V Mikulově jsme se setkali již po desáté. Na konferenci přijelo 560 lékařů a 60 sester. Většina účastníků se vrací, protože





jsou zde kouzelná místa jako Mikulovský zámek se zcela unikátní vinařskou expozicí s obřím sudem a dřevěnými kládovými lisy. Začíná zde i vinařská stezka – po trase okolo Pálavy. Organizací sjezdu byla pověřena společnost Meritis s.r.o., která se sjezdu zhostila tradičně velmi dobře. Musím poděkovat Vám všem, kteří jste přijeli do Mikulova a vytvořili příjemnou pracovní a společenskou atmosféru, fir-

mám, které se účastnily, generálním sponzorům – firmám SERVIER s.r.o. a Zentiva k.s.

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

Mirek Souček
za organizační a programový výbor