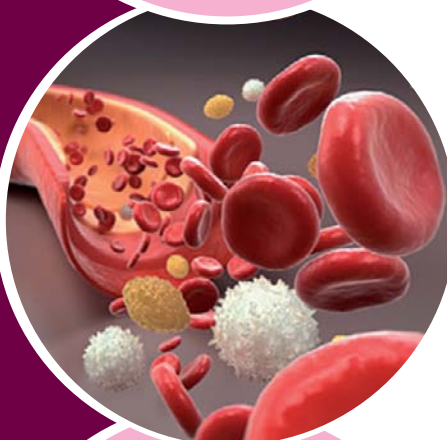


Hypertenze &

**kardiovaskulární
prevence**



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

02
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:	2
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 inzercí a reklamy.

**Poděkování patří následujícím společnostem,
které podpořily vydání tohoto čísla:**



Editorial

• J. Widimský.....	5
--------------------	---

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi – verze 2023: stručné představení vybraných kapitol s komentářem

• Komentář k novým evropským doporučením diagnostiky a léčby hypertenze J. Widimský.....	6
• Definice, klasifikace a prevalence hypertenze R. Cífková.....	8
• Renální denervace a predikce antihypertenzního účinku: stručný komentář J. Widimský.....	9
• Rezistentní hypertenze – farmakologické a nefarmakologické přístupy T. Zelinka, J. Ceral.....	11
• Zahajování farmakologické léčby a cílové hodnoty krevního tlaku podle nových doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH): stručný komentář J. Widimský.....	14
• Hypertenze u onkologicky nemocných T. Zelinka.....	18
• Hypertenze a ledviny v doporučeních ESH 2023 J. Ceral.....	20
• Léčba hypertenze u kardiovaskulárních onemocnění Ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, fibrilace síní, chlopenní vady J. Vítovec, A. Linhart.....	22
• Hypertenze starších osob – komentář k evropským guidelines M. Souček.....	26
• Hypertenze a diabetes (DM) H. Rosolová.....	28
• Hypertenze v dalších specifických situacích: Obstrukční spánková apnoe, CHOPN, astma bronchiale, dna, revmatologické choroby, glaukom O. Petrák.....	29
• Hypertenze v těhotenství R. Cífková.....	31
• Kombinační léčba, polypill O. Petrák.....	33
• Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi – verze 2023 Kapitola Měření krevního tlaku a jeho variabilita J. Filipovský.....	36

Přehledy, stanoviska a praktické návody

• Může mít nízkosacharidové stravování také negativa? L. Lysková, R. Dohnal, L. Cibičková, D. Karásek.....	39
• Hypertenze a zvýšená srdeční frekvence J. Widimský.....	43
• Proč je lepší kombinace statinu s ezetimibem než vysoce intenzivní monoterapie statinem u diabetiků s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem? (Subanalýza studie RACING) H. Rosolová.....	47

Lékové profily

• Kyselina bempedová, novinka mezi hypolipidemiky – co můžeme očekávat? E. Tůmová, M. Vrablík.....	51
---	----

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

• Cena ČSH za nejlepší publikovanou originální práci 2022/2023 J. Widimský.....	55
• Cena ČSH za nejlepší publikovanou originální práci (bez věkové limitace) v roce 2022 J. Widimský.....	56
• Zpráva z Evropského kongresu srdečního selhání F. Málek.....	57
• Rozhovor s Borisem Sananesem.....	59

COSYREL®

bisoprolol fumarát + perindopril arginin

Spojení silných molekul pro kardioprotekci vašich pacientů

Zkrácená informace o přípravku COSYREL®: SLOŽENÍ*: Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují 5 mg bisoprolol fumarátu (bis) / 5 mg perindopril-argininu (per), 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **INDIKACE***: Cosyrel je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo stabilního chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (pouze Cosyrel 5 mg/5 mg a Cosyrel 10 mg/5 mg) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindopilem podávanými současně ve stejné dávce. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindopilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Foni kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Průchla funkce ledvin**: Doporučené dávkování podle clearance kreatininu: 5 mg/5 mg: $Cl_{cr} \geq 60$ (ml/min): 1 tableta; 30– $Cl_{cr} < 60$: tablety: $Cl_{cr} < 30$: přípravek není vhodný, doporučená titrace dávky za použití jednotlivých složek samostatně, 5 mg/10 mg: $Cl_{cr} \geq 60$: tablety; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/5 mg: $Cl_{cr} \geq 60$: 1 tableta; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný, 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Průchla funkce jater**: není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti**: podávání podle renální funkce. **Pediatrická populace**: Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenní šok; AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferního arteriálního okluzivního onemocnění nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění*); metabolická acidóza; anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE; dýchací nebo idiopatický angioneurotický edém; 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění*); Těhotenství a kojení*), současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF 60 ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění*); Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti*) současně užívání se sakubitrilem/valsartanem. Cosyrel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod Upozornění* a Interakce*). mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*). signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Upozornění*). **UPOZORNĚNÍ***: Hypotenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování. Náhlá hypotenze odpovídá není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, krmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém**: vysadí a zahájí monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablockátorem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindopilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitory ACE s rasekadorilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání rasekadorilu, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Selhání jater**: závažné byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progresuje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Cerušská populace**: perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neproduktivní kašel**: Hypertenze: časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání draslík-šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad solí s obsahem draslíku, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzájemné zvýšení koncentrací draslíku a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kallum šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem**, s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami solí obsahujícími draslík, kalciovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy: se obecně nedoporučuje. **Dualní blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: současné užívání inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dualní blokáda RAAS se proto nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Ukončení léčby**: nesmí být provedeno náhle ukončení léčby betablockátorem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. **Bradykardie**: při poklesu srdeční frekvence pod 50 – 55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. **AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst**: podávat s opatrností. **Prizmetolova angina**: byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit zachvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetolovou anginou. **Parucha funkce ledvin**: denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšené. **Renovaskulární hypertenze**: Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Zrůta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového draslíku u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ II), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restrikční kardiomyopatie, vrozeným srdečním onemocněním, hemodynamicky významným aterosklerotickým onemocněním, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících**: nejsou zkušenosti s podáváním. **Anafylaktoidní reakce během atery lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu**: včetně se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce. Je předtížit důstojným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aterosklerotickou. **Anafylaktoidní reakce během desazabilizace**: dotázné vysadí léčbu před vyšetřením. Tuto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném užívání. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergickým i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytopenie/anémie**: extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou agnolporem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest**: souběžné podávání bronchodilatační terapie. **Anestezie**: pokud je nutné betablockátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestézií. **Přesazba**: podání po zvržení přináší a rizika. **Feochromocytom**: podávání bisoprololu vždy s blokátorem alfa-receptorů. **Tyreotikóza**: symptomy mohou být maskovány. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství**: zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. Pomocné látky: bez sodku. **INTERAKCE***: **Kombinace kontraindikované**: aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se současně užívat**: centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methyldopa, moxonidin, rilmenidin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazem; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II; estramustin, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), draslík šetřící diuretika (triamteren, amilorid), draslík (solí); lithium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost**: antiaritmika (inzulin, perorální antiaritmika); nesteroidní antiinfektiva (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den; antihypertenziva a vazodilatační; tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika; sympatomimetika; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy II (amiodaron); parasympatomimetika; lokální betablockátory (např. oční kapky k léčbě glaukomu); digitalisové glykosidy; bakterien; draslík šetřící diuretika; draslík šetřící diuretika (epidoren, spronolaktón); rasekadoril; inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost**: melicholín, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitory MAO-B), dárta. **Léky vyvolávající hyperkalemii**: aliskiren, draslé soli, draslík-šetřící, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA***: ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*: u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: bradykardie. **Časté**: bolest hlavy, závratě, vertigo, dysgezie, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a účinky související s hypotenzí, pocit chladu nebo zneklidivý končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. **Méně časté**: ezoinflie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, změny nálad, poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, suchý a ústach, angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kognitivní, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, hyperhidróza, svalová slabost, artralgie, myalgie, renální insuficience, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Závažné**: mrtvice, noční můry, halucinace, snížená tvorba slz, poruchy sluchu, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervnění, vyrážka a angioedém**), zhoršení posrůzy, erukční dysfunkce, vzrůst jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom neřízeného sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, anurie/oligurie, zčervnění, zhoršení. **Velmi vzácné**: agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, možné sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoké rizikových pacientů, eosinofilní pneumonie, parkritie, erythema multiforme, alopecie, betablockátory mohou způsobit nebo zhoršit posrůzu nebo způsobit vyrážku připomínající posrůzu, snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit. **Není známo**: Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: **VLASTNOSTI***: Bisoprolol je vysoké beta-selektivní blokátor adrenergických receptorů bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na vazokonstrikční angiotenzin II (ACE). **BALEMI***: Balení 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání**: Záně zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci**: LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/563-566/15-C. Datum poslední revize textu: 17.2.2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-lekiva-a-pdu-hrazenych-z-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

Vydáváme druhé letošní číslo časopisu *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, společného projektu České společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro aterosklerózu.

S ohledem na narůstající náklady spojené s tištěnou formou jsme se rozhodli, podobně jako v případě jiných periodik, vydávat náš časopis již jen elektronickým způsobem.

Hlavním tématem druhého letošního čísla jsou nedávno prezentovaná nová doporučení diagnostiky a léčby hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH). Samostatný komentář k těmto velmi rozsáhlým (199 stránek!) a tím pádem méně přehledným guidelines najdete na jiném místě tohoto čísla. Nevím v klinické praxi o žádných jiných takto rozsáhlých doporučeních. Nová evropská guidelines tak představují spíše aktuální přehled poznatků (review-like) o diagnostice a terapii arteriální hypertenze. Nicméně vlastní text není nezajímavý, neboť obšírně updatuje minulá guidelines a uvádí i některé nové kapitoly. Každý čtenář si tak v textu může najít spoustu zajímavých poznatků. Proto si pro Vás kolektiv autorů připravil stručný přehled nejdůležitějších informací z těchto doporučení i s případným kritickým komentářem.

Z dalších témat zmiňuji jen některá. Zvýšená srdeční frekvence (SF) je u hypertoniků poměrně častá a představuje samostatný kardiovaskulární rizikový faktor. Přesto se v nových doporučeních k této problematice autorský kolektiv překvapivě téměř nevyjadřuje. Přinášíme proto stručný text se stanoviskem k praktickému terapeutickému postupu u osob s hypertenzí a zvýšenou SF.

Na poli preventivní kardiologie přinášíme také zajímavý pohled na možná negativa nízkosacharidové diety. U hypolipidemické terapie uvádíme výhody kombinace statin + ezetimib a dále podrobněji představujeme kyselinu bempedovou, která by měla být dostupná v ČR již na podzim tohoto roku. V případě intolerance statinu může tato látka představovat rozumnou klinickou alternativu.

Tradičně přinášíme i zprávy a aktuality z České společnosti pro hypertenzi či České společnosti pro aterosklerózu. Představujeme výsledky dalšího ročníku soutěže o nejlepší

publikace mladých členů ČSH (do 40 let, partnerem firma Servier). V letošním roce jsme nově zavedli díky podpoře společnosti Zentiva i cenu za nejlepší publikace bez věkové limitace pro členy ČSH. Uvádíme také stručnou zprávu z proběhlého kongresu Euro Heart Failure, který proběhl v květnu 2023 v Praze. Myslím, že je to po hypertenzním kongresu ESH/ISH v roce 2002 v Praze druhá největší mezinárodní kardiologická akce pořádaná v ČR. Je potěšitelné, že se na organizaci a programu této akce významně podílela i Česká kardiologická společnost.

Na podzim letošního roku proběhnou elektronickým způsobem volby do výboru ČSH pro další období (2024–2027). V průběhu konference ČSH v Praze na valné hromadě podáme obšírnou zprávu o činnosti odstupujícího výboru ČSH v průběhu posledního čtyřletého období.

Jménem redakční rady přeji příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na nadcházející výroční konferenci ČSH v Praze (5.–7. října 2023). Jak známo, přes veškeré naše snahy se nám nepodařilo zorganizovat konferenci ČSH znovu v Českém Krumlově. Důvodům moc nerozumíme, ale nedá se v tuto chvíli nic dělat. Pevně však věřím, že jsme pro Vás nyní v Praze připravili zajímavý a komplexní program a že kongresový hotel Vienna House Diplomat Prague bude důstojným místem setkání.

Rádi bychom Vás samozřejmě pozvali i na konferenci ČSAT, která se bude konat v Hradci Králové v termínu 7.–9. prosince 2023.

Na závěr mi dovoluje poděkovat všem autorům, všem inzerujícím firmám a společnosti TARGET-MD za velmi dobrou spolupráci.

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

III. interní klinika, Centrum pro hypertenzi VFN

a 1. LF UK Praha

předseda České společnosti pro hypertenzi

šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence

Komentář k novým evropským doporučením diagnostiky a léčby hypertenze

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

V červnu byla na kongrese Evropské společnosti pro hypertenzi (European Society of Hypertension, ESH) v Miláně představena nová doporučení léčby hypertenze. Tato guidelines, která byla endorsována i mezinárodní společností pro hypertenzi (ISH) a European Renal Association, byla následně vyvěšena na webu ESH a měla by být v budoucnu publikována v časopise *Journal of Hypertension*. Je překvapující a trochu nepochopitelné, že tato doporučení nebyla vydávána, podobně jako v minulosti, ve spolupráci s Evropskou kardiologickou společností (ESC). Samostatná ESC guidelines mají spatřit světlo světa až v příštím roce.

Nejdůležitějším kapitolám z těchto doporučení se podrobněji věnujeme na následujících stránkách našeho časopisu. Zde uvádím jen svůj stručný komentář.

Pojďme se tedy na tento důležitý dokument ESH stručně podívat, i když je to obtížné vzhledem k rozsahu. Celý text má 199 stránek a 1743 citací, jedná se tak ve srovnání s minulými evropskými doporučeními z roku 2018 o 2x rozsáhlejší dokument! Přitom ta minulá evropská doporučení byla pro svůj velký rozsah právem kritizována. Není zatím zcela jasné, zdali text ještě nedozná změn, neb na každé stránce je velkým písmem napříč textem uváděno, že se jedná jen o návrh.

Autorský kolektiv čítá 59 jmen a je zarážející, že neobsahuje automaticky všechny předsedy jednotlivých pracovních skupin ESH! Vždyť právě na činnosti pracovních skupin je založena struktura a působení ESH. Absence některých významných zástupců určité problematiky je tak patrná v nižší úrovni textů (viz další komentář). Text byl recenzován 56 dalšími jmény (autor editoriału byl jedním z nich). Problémem všech recenzentů byl však poskytnutý extrémně krátký časový interval pro připomínkování (krátce před prezentací), a tak se domnívám, že k většině komentářů se již z praktických důvodů nemohlo přihlídnout.

Celý text je rozčleněn do následujících 22 kapitol: *Metodologie a definice evidence, Principy patofyziologie, Definice a klasifikace hypertenze, Měření TK, Vyšetření pacienta, Sekundární hypertenze, Nefarmakologické přístupy, Benefit farmakologické léčby, Zahajování farmakologické léčby, Cílové hodnoty TK, Antihypertenzní látky a léčba, Rezistentní hypertenze, Přístrojová léčba, Specifické fenotypy hypertenze, Hypertenze ve specifických demografických situacích, Hypertenze v dalších specifických situacích, Hypertenze u KV onemocnění, Hypertenze a diabetes mellitus, Hypertenze a ledviny, Hypertenze u dalších komorbidit, Kontroly pacientů a adherence, Chybějící evidence*. Celý velmi rozsáhlý dokument je koncipován dle mého ná-

zoru spíše jako přehled současných poznatků (review) na diagnostiku a léčbu hypertenze než jako praktická a přehledně ucelená doporučení. Uvidíme, jak bude vypadat obvykle vydávaná menší stručnější-praktičtější verze.

Dovolte mi v tomto kontextu malé srovnání (i když každé srovnání je ošidné) českých a evropských doporučení: česká versus evropská: počet stránek 25 resp. 199, počet autorů 13 resp. 59, počet citací: 91 resp. 1743.

Výhodou stávajícího dokumentu je nepochybně komplexnost a detailnost jednotlivých kapitol, takže každý čtenář si zde může najít spoustu zajímavých a užitečných informací, citací apod. Oproti minulým evropským doporučením došlo k updatování celé řady informací/poznatků. Jistě není vůbec jednoduché sepsat takto podrobný a komplexní materiál ve spolupráci s dalšími 57 autory (chairperson prof. Mancina, co-chair prof. Kreutz). Podobně jako u minulých doporučení je často u kapitol přehledná tabulka se sumarizací klinických postupů. Není tomu však pokaždé, takže například v případě kontroverzního a často diskutovaného tématu jako je variabilita krevního tlaku praktické doporučení chybí. Překvapivě u řady tabulek chybí vysvětlení zkratk.

Podrobně jsou rozvedeny různé přístupy k měření krevního tlaku včetně analýzy současného bezmanžetového monitorování. Je pozitivní, že se autoři nově věnovali i řadě konkrétních poměrně častých patologických situací, jako je např. obezita, astma, revmatoidní artritida, glaukom apod. Nově je trochu větší pozornost věnována různým formám sekundární hypertenze, i když některé údaje jsou nesmyslné (jako např. prevalence velmi vzácného Cushingova sy je udávána mezi 2–5 %!). Naopak jen okrajově je věnována pozornost primárnímu aldosteronismu, což je překvapivé s přihlédnutím k faktu, že se jedná o nejčastější a také mnohdy zcela vyléčitelnou formu sekundární hypertenze. Je tak patrné, že autoři těchto textů neměli klinické zkušenosti se sekundární hypertenzí.

Poměrně hodně prostoru je věnováno problematice renální denervace. Málokterá oblast dnešní medicíny přináší tak rozporná data a názory. Jak vyplývá z doporučení, autoři textu jsou si stále vědomi řady vážných limitací této invazivní techniky léčby vysokého krevního tlaku.

Je potěšitelné, že je již menší pozornost věnována kvantifikaci celkového KV rizika a že zahájení farmakologické léčby hypertenze se opírá hlavně o hodnoty krevního tlaku. Stejně tak je pozitivní, že nová doporučení obsahují i podrobnější analyzování terapeutických přístupů u častých

klinických situací jako hypertenze starších osob, hypertenze a fibrilace síní či hypertenze a srdeční selhání.

Jaké mám hlavní připomínky:

1) Celá guidelines jsou extrémně dlouhá a nepřehledná, a tak pro klinickou každodenní péči o hypertoniky (zahrnující nejčastěji praktické lékaře) těžko uchopitelná. Řada tabulek či obrázků je umístěna do jiných kapitol (např. přehledné obrázky dg. a léčby různých typů sekundární hypertenze se nacházejí v sekci věnované nefarmakologické

léčbě). Pokud by čtenář vybíral text na základě stránkového obsahu, snadno by mohl přehlédnout řadu informací.

Spíše než vypočítávání různých stupňů evidence a četných pro a proti (což vyvolává dojem určitého alibismu) by textu slušel jednodušší a přehlednější praktický návod na diagnostické a léčebné přístupy.

2) V textu mi chybí některé kapitoly týkající se častých situací jako je například hypertenze a zvýšená tepová frekvence, léčba hypertenze za hospitalizace či paroxysmální hypertenze.

LITERATURA

2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). Journal of Hypertension, 2023, in press.

Definice, klasifikace a prevalence hypertenze

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiovaskulární prevence, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Definice hypertenze

Definice hypertenze se v nových doporučeních ESH nemění, tzn., že hypertenze je definována jako opakovaně naměřené hodnoty STK ≥ 140 mm Hg a/nebo DTK ≥ 90 mm Hg v ordinaci lékaře. Tato definice je arbitrární s pragmatickým cílem zjednodušit diagnózu hypertenze a rozhodnutí o léčbě. V tomto kontextu prahová hodnota TK, naměřená v ordinaci lékaře, odpovídá hodnotě TK, při které profit intervence (úprava životosprávy nebo medikamentózní léčba) převyšuje nulovou aktivitu.

Klasifikace hypertenze

Klasifikace hypertenze se nemění a je uvedena v *Tabulce 1*. Kromě stupňů hypertenze založených na hodnotách krevního tlaku, rozlišujeme ještě stadia hypertenze (*Tabulka 2*).

Prevalence hypertenze

Hypertenze je nejčastější kardiovaskulární onemocnění, které ve věkové skupině 30–79 let celosvětově postihuje 34 % mužů a 32 % žen. Prevalence hypertenze v evropských zemích je podobná, západoevropské země vykazují nižší hodnoty než průměr a naopak východoevropské země mají průměrné hodnoty prevalence hypertenze nad průměrem. V mladším věku (< 50 let) je hypertenze více prevalentní u mužů. V důsledku prudšího vzestupu STK u žen od 3. věkové dekády a ještě více po menopauze se hypertenze stává více prevalentní u žen ve vyšších věkových kategoriích (> 65 let). STK progresivně stoupá s věkem, zatímco DTK stoupá do věku 50–60 let, s následnou krátkou periodou stagnace a následného mírného poklesu.

Tabulka 1: Klasifikace hypertenze			
Kategorie TK	STK (mm Hg)		DTK (mm Hg)
Optimální	< 120	a	< 80
Normální	120–129	a	80–84
Vysoký normální	130–139	a/nebo	85–89
Stupeň 1 hypertenze	140–159	a/nebo	90–99
Stupeň 2 hypertenze	160–179	a/nebo	100–109
Stupeň 3 hypertenze	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	a	< 90
Izolovaná diastolická hypertenze	< 140	a	≥ 90

Tabulka 2: Stadia hypertenze	
Stadium hypertenze	
I. stadium	Nekomplikovaná hypertenze (bez orgánového poškození zprostředkovaného hypertenzí) nebo bez manifestního KVO, vč. CKD stadia 1–2
II. stadium	Přítomnost orgánového poškození zprostředkovaného hypertenzí nebo CKD stadium 3 nebo diabetes
III. stadium	Manifestní KVO nebo CKD stadia 4–5
KVO – kardiovaskulární onemocnění CKD – chronické renální onemocnění (chronic kidney disease)	

Renální denervace a predikce antihypertenzního účinku

Stručný komentář

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Renální denervace v léčbě rezistentní arteriální hypertenze se v některých hypertenzních centrech používá již řadu let. Přesto její použití doprovází řada nejasností a nevyřešených otázek. Původně se předpokládalo, že použití renální denervace povede ke snížení celkové i renální sympatické nervové aktivity (1, 2). Provedené studie však neprokázaly přesvědčivý vztah mezi denervací indukovaným poklesem sympatické nervové aktivity (měřené pomocí mikroneurografie) a poklesem krevního tlaku (přehled 3). Přesný mechanismus účinku tak zůstává nejasný. Podle studií používajících kontrolní skupinu s falešnou (SHAM) procedurou může vést renální denervace (RDN) k poklesu klinického TK v průměru o 10 mm Hg (3). Tento pokles však není zdaleka pozorován u všech osob s provedenou RDN. Pokles TK o respondérů může odpovídat zhruba antihypertenznímu účinku monoterapie hypertenze.

V roce 2021 vydala Evropská společnost pro hypertenzi stanovisko k používání renální denervace v klinické praxi (3). V tomto textu se poukazuje na řadu existujících nejasností ve vztahu k interpretaci výsledků a zejména k predikci antihypertenzního účinku RDN v praxi (viz *Tabulka 1*). Bohužel ani dostupné studie u RDN nedávají jednoznačnou odpověď na postavení této techniky u hypertenzních pacientů. Na tomto místě nehodlám analyzovat všechny provedené projekty, ale stačí se podívat na rozporné výsledky studie Simplicity HTN-3 (4). Zatímco 6-ti měsíční výsledky neprokázaly účinnost RDN, naopak 3leté sledování vedlo ke zcela opačným závěrům! (4). Důvody rozporných výsledků nejsou zcela jasné a jsou předmětem diskusí.

Na tomto místě bych se však rád stručně podíval na problém výběru vhodných pacientů k RDN a na otázku, zda existují prediktory antihypertenzního účinku. Problém vzniká již při správné definici adekvátního antihypertenzního účinku o RDN. Ve většině provedených studií byl za

významný pokles TK považováno snížení klinického TK nejméně o 10/5 mm Hg. Je však všeobecně známa velká variabilita klinického TK, a tak jistě lepší variantou by byl pokles 24hodinového TK. V tomto kontextu také nepanuje přílišná shoda, v některých studiích byl za významný pokles TK pokládáno snížení 24hodinového TK o 5/3 mm Hg a více. Situace je dále komplikována existencí velké variability antihypertenzního účinku, kdy u některých osob (byť v menšině případů) nedochází k poklesu TK po RDN vůbec a u některých je pozorován dokonce paradoxně vzestup TK. A tak někteří pacienti mohou být považováni za respondéry dle klinického TK, ale současně za nonrespondéry dle 24hodinového TK a případně i naopak. Bylo by tak užitečné ve studiích s RDN u hypertenze používat kromě současného měření klinického a 24hodinového TK i známky ev. regrese orgánového poškození navozeného hypertenzí, jako např. LVMI či proteinurie. Dalším problémem posuzování predikce antihypertenzního účinku RDN ve studiích zahrnujících antihypertenzní léčbu může být i otazná, resp. nepravidelná adherence k léčbě. Samozřejmě určitým prediktorem účinku mohou být i technické aspekty, resp. vyšší počet ablací distální části renální tepny, resp. použití modernějších katetrů. Ani z dosud provedených studií však přesvědčivé prediktory antihypertenzní odpovědi na RDN neznáme. Diskutuje se vyšší klidová srdeční frekvence nad 73/min či vyšší noční TK. Zdá se, že menší efekt RDN je pozorován u starších osob, u obézních či pacientů s pokročilou poruchou ledvinových funkcí. Zajímavá je nedávná práce T. Webera a spolupracovníků, kteří analyzovali hemodynamické parametry z 24hodinového monitorování krevního tlaku ve studii SPYRAL HTN OFF MED (5). Čím nižší byly hodnoty augmentačního indexu či rychlosti pulzové vlny, tím byl významnější pokles TK po RDN (definovaný jako pokles prům. STK nejméně o 5 mm Hg) (5).

Tabulka 1: Nejasné otázky u renální denervace dle ESH (3)

Prediktory účinku RDN
Přímé srovnání různých technik RDN
Dlouhodobý (nad 3 roky) účinek a bezpečnost RDN
Bezpečnost RDN u osob s renální dysfunkcí
Chybějící randomizované studie u hypertoniků se srdečním selháním, fibrilací síní či chronickým onemocněním ledvin (CKD)
Ekonomická analýza (cost-benefit)

Závěry:

Prediktory antihypertenzního účinku renální denervace nejsou stále dostatečně objasněné. Existuje velká variabilita antihypertenzního účinku renální denervace. V letošním roce vydala Evropská společnost pro hypertenzi nová

doporučení, kde se kromě jiného diskutuje použití renální denervace v klinické praxi (6). Podrobně se tomuto textu věnují jiní autoři v dalším článku současného čísla.

LITERATURA

1. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, Trabatttoni D, Cuspidi C, Corso R, et al. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension* 2015; 65:1209–1216.
2. Hering D, Lambert EA, Marusic P, Walton AS, Krum H, Lambert GW, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 61:457–464.
3. R. Schmieder, F. Mahfoud, G. Mancia et al.: European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertension* 2021, 39:1733–1741.
4. Deepak L Bhatt, Muthiah Vaduganathan, David E Kandzari, Martin B Leon, Krishna Rocha-Singh, Raymond Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomised SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet* 2022; 400: 1405–16.
5. Weber et al, Twenty-Four-Hour Pulsatile Hemodynamics Predict Brachial Blood Pressure Response to Renal Denervation in the SPYRAL HTN-OFF MED Trial. *Hypertension* 2022, 79, 00–00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18641
6. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*, 2023, in press.

Rezistentní hypertenze – farmakologické a nefarmakologické přístupy

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.

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

Pokud máme posuzovat kapitolu Rezistentní hypertenze v nových Evropských Doporučeních, tak bychom ji měli hodnotit spolu s kapitolou sekundární hypertenze. Bohužel ta se stala opravdovou popelkou – v textu jí je věnována necelá stránka psaného textu, jehož součástí jsou 2 tabulky ukazující, v jakých případech máme pomýšlet na sekundární hypertenzi a kdy máme odesílat pacienty k vyšetření ke specialistovi. Dále se zde nachází ještě 1 graf, který ukazuje věkové rozdělení pacientů s jednotlivými typy sekundární hypertenze. Letmý pohled na tento graf prozrazuje, že se téměř nikdo z celého panelu autorů Doporučení sekundární hypertenzi prakticky nevěnuje – jinak by se v grafu nemohlo objevit to, že se například feochromocytom nebo primární hyperaldosteronismus nevyskytují ve věku nad 65 let. Autoři se snažili kapitolu o rezistentní hypertenzi doplnit 5 obrázky s jednotlivými formami sekundární hypertenze – jejich pořadí pravděpodobně odpovídá sympatiím autorů, protože jako první je zobrazena renovaskulární hypertenze a jako druhá fibromuskulární dysplázie. Teprve na třetím místě je uveden primární hyperaldosteronismus. Je tedy škoda, že sekundární hypertenzi nebyla věnována v tak rozsáhlých Doporučeních větší pozornost – případné zájemce o bližší podrobnosti je nutno odkázat na jiné publikace/doporučení. Praktičnosti Doporučení také nepomáhá i opomenutí rozdělení příčin sekundární hypertenze podle léčitelnosti či prevalence – takto se schovává primární hyperaldosteronismus až na 3. místě. To je zásadní rozdíl proti aktivitám České společnosti pro hypertenzi. V našich dokumentech se naopak snažíme zdůrazňovat význam screeningu primárního hyperaldosteronismu jako nejčastější léčitelné příčiny sekundární hypertenze. Správně indikovaná adrenalektomie ve velké většině případů vede k výraznému zlepšení nebo i vyléčení hypertenze. Naproti tomu intervenční řešení aterosklerotické stenózy renální tepny vede k zásadnímu zlepšení hypertenze naprosto výjimečně. Stejně tak efekt léčby obstrukční spánkové apnoe na hypertenzi je malý.

Vlastní rezistentní hypertenzi je věnována již větší pozornost – ta již ve srovnání s minulými doporučeními z roku 2018 rozsahově výrazně narostla – ze 3,5 stránky na celkem na 5,5 stránky. Rozšíření jde částečně na vrub doplnění dvou schémat – Charakteristika a postup u rezistentní hypertenze (Obr. 1) a Antihypertenzní terapie u skutečné

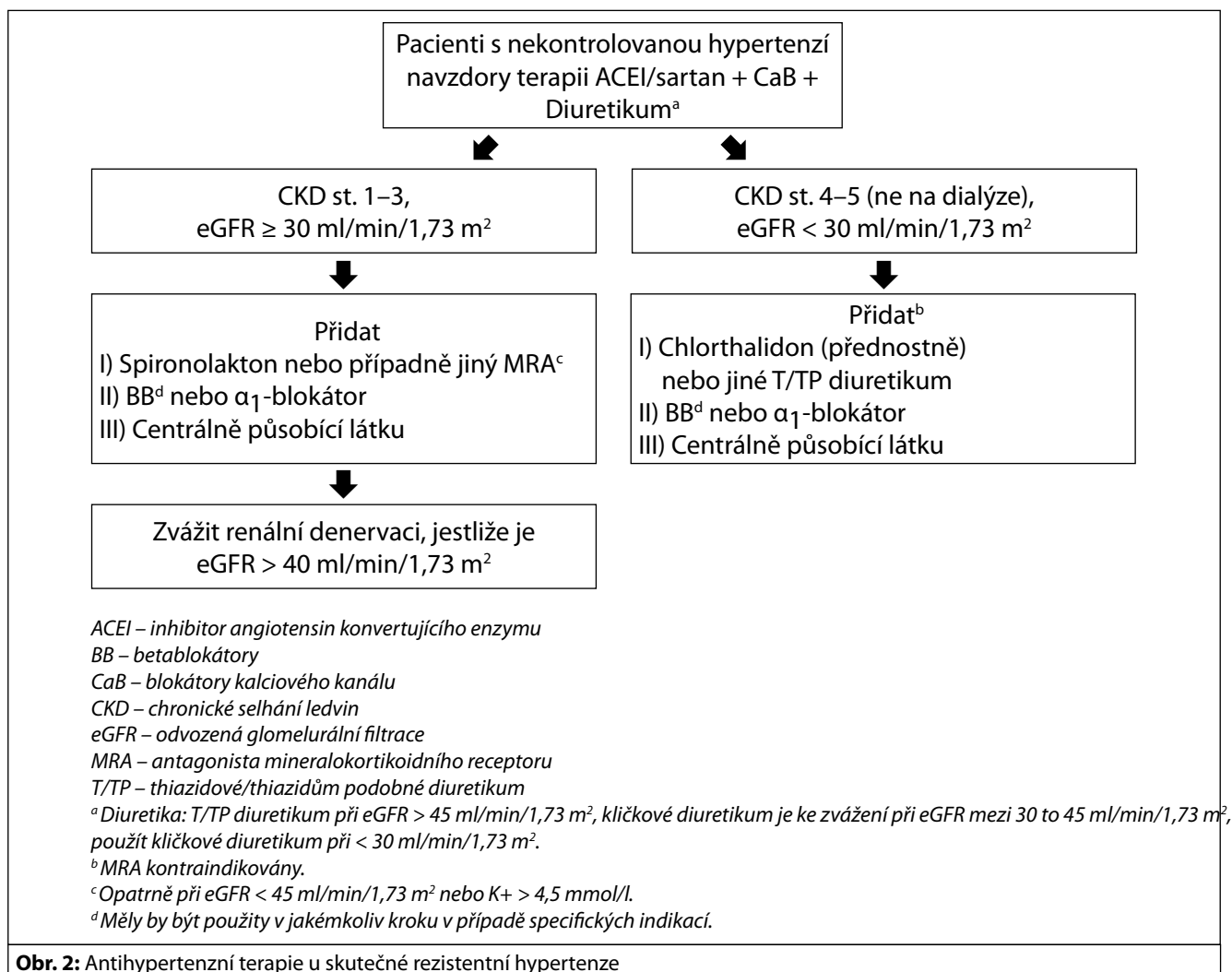
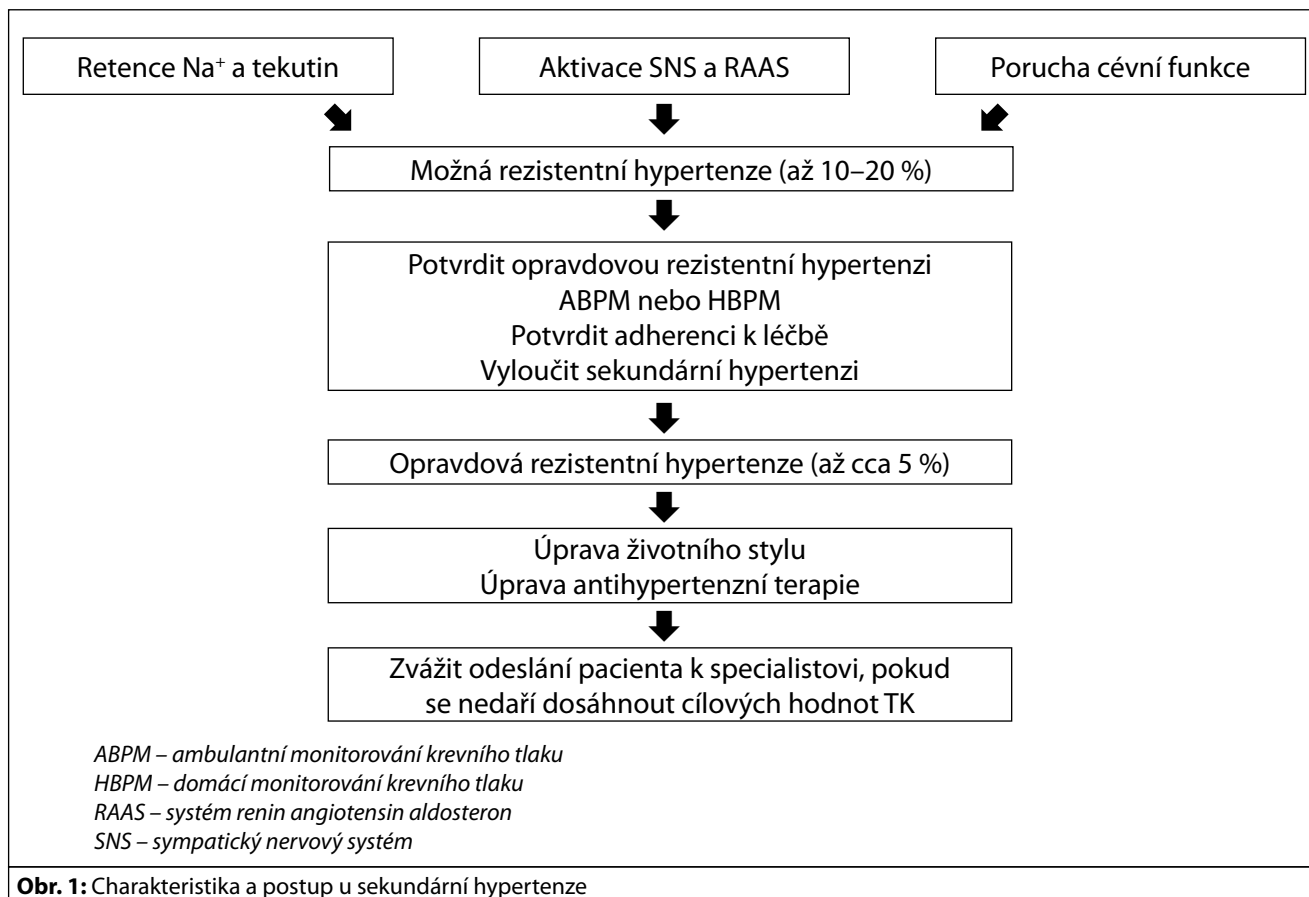
rezistentní hypertenze (Obr. 2). Oproti dřívějším doporučením se však schémata zmenšila a také se zmenšila velikost písma jejich legend (je dokonce menší než velikost fontu vlastních Doporučení), bez níž jsou však schémata zcela bezcenná (příkladem může být velmi dobře Obr. 2, kde legenda významně doplňuje text).

Stran vlastního postupu při podezření a další stratifikaci rezistentní hypertenze nepřináší Doporučení výraznější novinky. Mnohem více do popředí se staví důraz na kontrolu adherence k léčbě a dále také na nutnost objektivizace zvýšených hodnot krevního tlaku (TK) pomocí ambulantního nebo domácího monitorování TK. Ambulantní monitorování TK je dnes dobře dostupné v terénu. V poslední době je snazší i ověření adherence k léčbě, kde kromě testu s podáním léků pod kontrolou můžeme využít i lékového záznamu, kde se dozvíme, zda pacient předepsané léky vyzvedává. Pouze stanovení léků v krvi nebo moči je snáze proveditelné v centrech, ale dnes by již neměl být problém s odesláním vzorku krve/moči do těchto center (1).

Obecně by do center měli být referováni především mladší pacienti, kde má smysl pátrat po sekundární příčině hypertenze. U pacientů pokročilého věku bývá hypertenze fixována a nelze očekávat velký efekt případné kauzální léčby sekundární hypertenze. Navíc je větší riziko komplikací při vyšetřeních a léčbě.

V léčbě pacientů s rezistentní hypertenzí je nadále kladen důraz na terapii blokátory mineralokortikoidních receptorů. Tyto léky však mají být používány opatrně při poklesu renální funkce ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$) a u pacientů s hodnotou kalémie nad $4,5 \text{ mmol}/\text{l}$. Autoři pak připouští jako alternativu i případnou terapii alfablokátorem. Role beta-blokátoru je v nynějších Doporučeních mírně posílena, a to i s ohledem na jejich bradykardizující efekt. Důraz je také kladen na odpovídající dávkování léků – maximální tolerovatelnou dávku a dále pak i na vyšší dávkování diuretik. Novinkou je pak posílení role thiazidových diuretik (nebo lépe thiazidům podobných) i v případě pacientů s výrazně sníženou funkcí ledvin ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/1,73 \text{ m}^2$).

Zcela novou je pak kapitola o renální denervaci, která má včetně tabulky celkem 3 strany. Pravděpodobně je to odrazem faktu, že na poli renální denervace je aktivních nejméně 7 autorů včetně hlavního autora profesora Mancii. Prof. Azizi, Mahfoud a Schmieder jsou hlavními autory studií



Tabulka 1: Užití renální denervace		
Doporučení a stanoviska	Třída doporučení	Úroveň důkazů
RDN může být zvážena jako terapeutická možnost u pacientů s eGFR > 40 ml/min/1,73m ² , u nichž se nedaří kompenzovat TK antihypertenzní terapií nebo je léčba doprovázena závažnými vedlejšími příznaky nebo zhoršením kvality života	II	B
RDN může být zvážena jako dodatečná léčebná možnost u pacientů s rezistentní hypertenzí a eGFR > 40 ml/min/1,73m ²	II	B
Výběr pacientů by měl být prováděn na základě sdíleného rozhodovacího procesu po poskytnutí kompletních informací pacientovi	I	C
RDN by měla být prováděna jen ve specializovaných centrech s dostatečnou zkušeností za účelem zajištění správného výběru vhodných pacientů a provedení vlastního denervačního výkonu	I	C
eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace RDN – renální denervace TK – krevní tlak		

o renální denervaci. (Sekundární hypertenze zůstala popelkou patrně i proto, že se jí aktivně věnují pouze 2 spoluautoři Doporučení).

Rozhodnutí autorů o propagaci renální denervace je založené na provedení většího počtu randomizovaných studií, které byly provedeny jak s pacienty bez léčby, tak i s léčbou. Nevýhodou těchto studií je ale dle našeho názoru pouze mírný antihypertenzní efekt, který ale neodpovídá vloženým nákladům – pokles systolického TK při ambulantním monitorování TK jen o 3,9 mm Hg u pacientů bez antihypertenzní terapie (2). Renální denervaci pak podporují i dlouhodobá data z registru Symplicity jak stran dlouhodobého antihypertenzního efektu, tak i bezpečnosti (3, 4). Přesto však optimismus autorů Doporučení stran širšího používání renální denervace nesdílíme. Máme pro to tyto důvody:

1) Jak jsme již zmínili, antihypertenzní efekt invazivního zákroku považujeme z pohledu léčby hypertenze pouze za mírný. Domníváme se, že bychom naopak mnohem více úsilí měli vyvinout na časnou identifikaci pacientů s primárním hyperaldosteronismem. Právě jeho diagnóza může přinést úplnou revoluci v hodnotách TK včetně plného vyléčení (oba autoři v tomto případě případě připouští jistý konflikt zájmů, neboť pracují v centrech, která se diagnostikou primárního hyperaldosteronismu zabývají).

2) Nedomníváme se, že by renální denervace měla být v tuto chvíli vhodnou náhradou léčby u pacientů s horší tolerancí antihypertenzní terapie. Nelze vyloučit, že po publikaci stanoviska autorů Doporučení v 1. řádku Tabulky může výrazně narůst počet pacientů, kteří se takto budou chtít domoci renální denervace, aby nemuseli užívat léky. Je zde třeba zdůraznit, že právě farmakologická léčba má rozsáhlé doklady o příznivém ovlivnění morbiditu a mortality hypertoniků.

3) Neznáme prediktory efektu renální denervace. Ve všech studiích se vyskytují jak pacienti, u nichž došlo k žádanému poklesu hodnot TK, ale také pacienti, u nichž renální denervace neměla žádný efekt na pokles hodnot krevního tlaku (4, 5).

4) Stejnými autory byly vydány požadavky na centra, která by měla provádět renální denervaci (Tabulka 1). Jedním z požadavků je provádění nejméně 25 intervencí na renálních tepnách za rok (5, 6). Toto číslo považujeme minimálně v podmínkách České republiky za vysoké a není vyloučené, že se při uvážlivém indikování výkonu jedná o nesplnitelný požadavek. Například ve Všeobecné fakultní nemocnici je prováděno na Radiologické klinice do 10 intervencí na renálních tepnách ročně.

Ostatní nefarmakologické (přístrojové) způsoby léčby arteriální hypertenze jako je například stimulace baroreflexu, zůstanou ještě dlouho jen výzkumnými metodami.

LITERATURA

- 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.
- Böhm M, Kario K, Kandzari DE et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. Lancet 2020;395:1444-1451.
- Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. European Heart Journal 2019;40:3474-3482.
- Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE et al. Outcomes Following Radiofrequency Renal Denervation According to Antihypertensive Medications: Subgroup Analysis of the Global SYMPPLICITY Registry DEFINE. Hypertension 2023;80:1759-1770.
- Barbato E, Azizi M, Schmieder RE et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2023;44:1313-1330.
- Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G et al. European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. J Hypertens 2021;39:1733-1741.

Zahajování farmakologické léčby a cílové hodnoty krevního tlaku podle nových doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH): stručný komentář

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Autoři v úvodu doporučení (1) diskutují význam stratifikace KV rizika při zahajování farmakologické léčby hypertenze. Ačkoliv celkové KV riziko přináší důležitou informaci, rozhodnutí o léčbě by mělo být dle autorů založeno spíše na hodnotách klinického krevního tlaku. V dalším textu je však toto stanovisko částečně zpochybněno (viz Obr. 1).

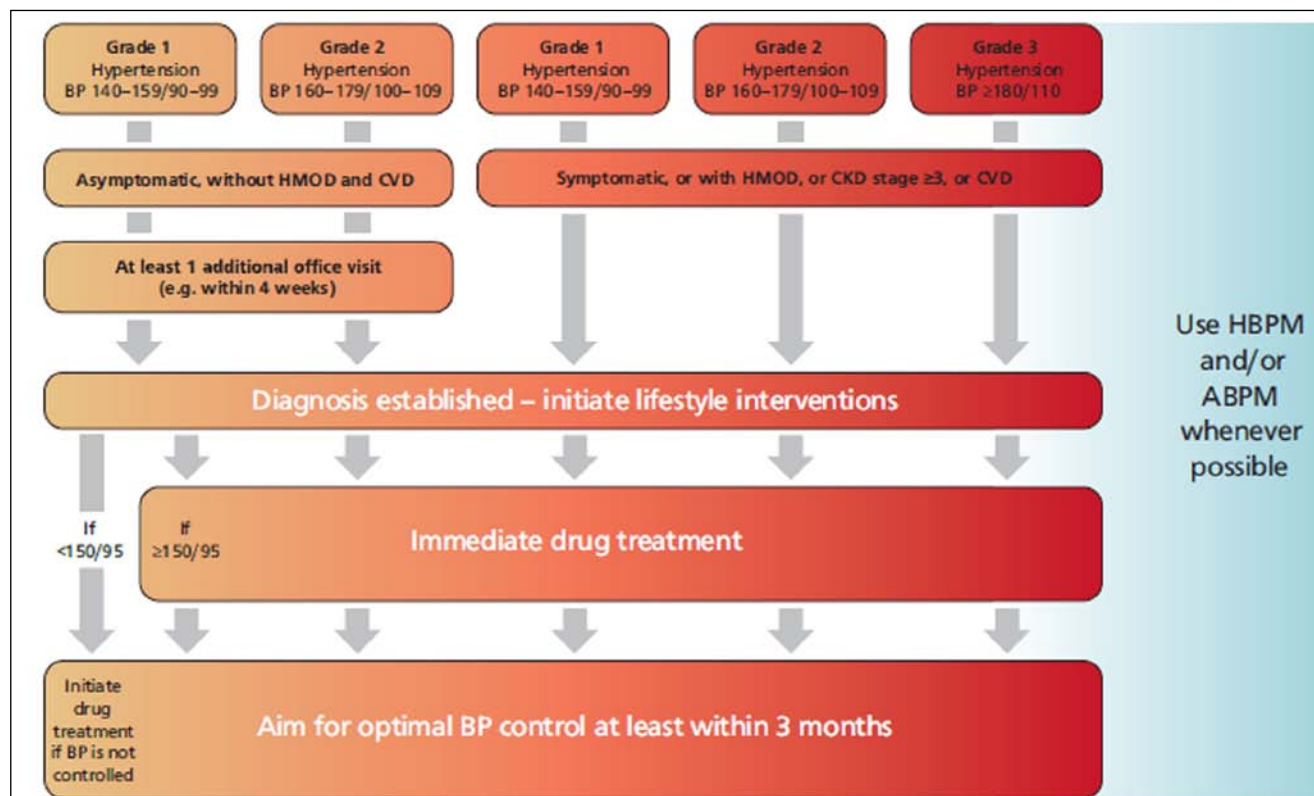
Na Obr. 1 je sumarizován postup při diagnostice hypertenze za použití klinického krevního tlaku a algoritmus zahajování léčby hypertenze. Nevím, zda je užitečné do rozhodování implementovat navíc kromě hodnot TK i symptomaticnost či asymptomaticnost hypertenze, orgánové poškození navozené hypertenzí (HMOD) či stupeň renální dysfunkce (CKD). Co například máme dělat s těžkou „asymptomatickou“ hypertenzí bez známek orgánového poškození či renální dysfunkce, není z tohoto algoritmu příliš jasné. Postačily by tak možná pro zjednodušení samotné hodnoty krevního tlaku. Je rovněž trochu diskutabilní, zda u střed-

ně těžké hypertenze vyčkávat s farmakologickou léčbou 4 týdny.

Cílových hodnot TK by mělo být dosaženo nejpozději do 3 měsíců. To je jistě vhodný cíl, nemusí však být jednoduše dosažitelný u starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí a vyššími hodnotami systolického TK.

Tabulka 1 uvádí prahové hodnoty klinického krevního tlaku pro zahajování léčby. Uváděné hodnoty TK se zdají být rozumné. Podrobněji jsou analyzovány prahové hodnoty pro zahajování farmakologické léčby u osob ve věku 80 let a více. Potěšitelná je zmínka o tzv. křehkých/frail pacientech, což není v klinické praxi situace nikterak vzácná.

Tabulka 2 uvádí cílové hodnoty krevního tlaku, podobně jako u Tabulky 1 je i zde významně zohledněn věk pacientů. Ten je rozhodující při stanovení cílových hodnot krevního tlaku, a tak u osob do 64 let včetně je doporučováno dosažení TK pod 130/80 mm Hg, zatímco u starších ve věku



Obr. 1: Diagnostika hypertenze založená na měření klinického krevního tlaku a zahajování léčby hypertenze dle ESH

Tabulka 1: Prahové hodnoty klinického krevního tlaku pro zahájení léčby		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
18–79 let – prahové hodnoty: TK 140 mm Hg pro systolu a/nebo 90 mm Hg pro diastolu	I	A
≥ 80 let: systolický TK 160 mm Hg	I	B
≥ 80 let: nižší prahové hodnoty STK (140–160 mm Hg) mohou být zváženy	II	C
U tzv. „křehkých“ (frail) osob jsou prahové hodnoty individuální	I	C
V případě přítomnosti KV onemocnění, zejména ICHS – zahájení léčby v případě vysokého normálního TK (STK ≥ 130 mm Hg a/nebo DTK ≥ 80 mm Hg)	I	A

Tabulka 2: Cílové hodnoty krevního tlaku		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Osoby ve věku 18–64 let		
Cílové hodnoty klinického TK: < 130/80 mm Hg	I	A
Osoby ve věku 65–79 let		
Cílové hodnoty klinického TK: < 140/90 mm Hg	I	A
V případě dobré tolerance léčby: < 130/80 mm Hg	I	B
Osoby ve věku 65–79 let s izolovanou systolickou hypertenzí		
Primární cíl: STK 140–150 mm Hg	I	A
V případě dobré tolerance STK 130–139 mm Hg, opatrně při DTK < 70 mm Hg	II	B
Osoby ve věku ≤ 80 let		
Cílový TK 140–150 mm Hg a DTK < 80 mm Hg	I	A
V případě dobré tolerance STK 130–139 mm Hg, opatrně u DTK < 70 mm Hg		
Doplňující vyjádření k bezpečnosti		
Individuální cílové hodnoty TK u křehkých pacientů	I	C
Nesnižovat během léčby STK pod 120 a/nebo DTK pod 70 mm Hg	III	C
V případě klinického DTK < 70 mm Hg a vyššího STK opatrná léčba	II	C
Zvážit redukci léčby u osob 80 let a více a STK < 120 mm Hg nebo v případě ortostatické hypotenze či křehkosti (frail)	III	C

65–79 let postačí snížení pod 140/90 mm Hg. Při dobré toleranci lze i u této věkové skupiny doporučit snížení TK pod 130/80 mm Hg. Ve věku 80 let a více jsou cílové hodnoty STK 140–150 a DTK pod 80 mm Hg.

Jistě jsou všechna tato doporučení založena na výsledcích klinických studií, nicméně je otázkou, zda uvedené rozličné cíle nepřispívají k menší přehlednosti. Rozdíly klinického benefitu mezi snížením TK pod 140 a pod 130 mm Hg nejsou nikterak ohromující. Je navíc známo, že více než 50 % pacientů z celosvětového pohledu nedosahuje klinického TK pod 140/90 mm Hg.

Autoři diskutují bez jednoznačného a přehledného doporučení i cílové hodnoty TK při domácím či 24hod. měření. S ohledem na absenci randomizovaných větších klinických studií je obtížné v tomto kontextu určit cílové hodnoty TK při léčbě hypertenze. Je možné, že se snižováním klinického krevního tlaku se budou více stírat rozdíly mezi TK v ordinaci a mimo ni. Přesto by bylo dle mého názoru praktické doporučovat snížení domácího a 24hod. TK pod

cut-off hodnoty, tj pod 135/85 mm Hg, resp. pod 130/80 mm Hg. Vždyť měření TK mimo ordinaci je dnes velmi rozšířené a guidelines ho také doporučují.

Autoři dále doporučují, aby kontrola hypertenze byla dosažena co nejdříve, nejpozději do 3 měsíců od zahájení farmakologické léčby hypertenze. Toto stanovisko je založeno zejména na studii VALUE, kde časnější kontrola hypertenze vedla i ke snížení rizika CMP. S tím souvisí i tzv. čas strávený v doporučeném terapeutickém rozmezí normálních hodnot TK. Čím vyšší je procento návštěv u lékaře s kontrolovaným TK, tím je i nižší riziko KV příhod.

V textu kapitoly je dále diskutován i reziduální risk. I přes zavedenou léčbu nedochází u hypertenzních pacientů k normalizaci KV rizika. Přispívá k tomu zřejmě řada faktorů jako např. nedostatečná intervence dalších přítomných rizikových faktorů, zvýšená variabilita krevního tlaku či genetické pozadí.

Na závěr celé kapitoly se čtenáři na velkém prostoru sděluje obtížnost stanovení přesných hodnot cílového krevního

tlaku u hypertenzních osob. Cílové hodnoty se mohou lišit v závislosti na orgánovém poškození navozeném hypertenzí. U osob s hypertrofií levé komory a hypertenzí může intenzivní TK (STK pod 130 mm Hg a DTK pod 70 mm Hg)

snížit koronární perfuzi a tak zvýšit KV riziko. Celá tato stať je diskusně zaměřená a dle mého názoru nepatří do textu, který by měl být praktickým návodem a nikoliv vypočítáváním pro a proti.

LITERATURA

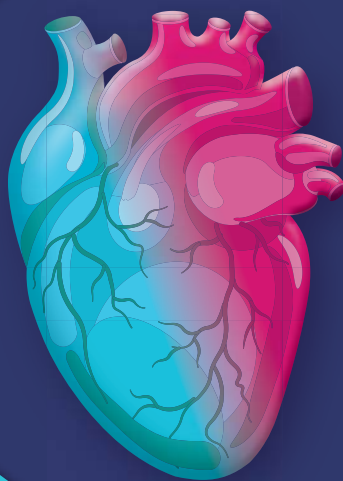
2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). Journal of Hypertension, 2023, in press.



YLPIO[®]

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: 1. SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 30. 8. 2022. 2. Grassi G, et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. 3. Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: Drugs 2006; 66(15): 1987. 4. Widimský J. Jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze CSH 2017. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2018; Suppl 7: 1-19. 5. Leonetti G, et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59-64. 6. Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529-532.

Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. **Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství.** Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. **Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²).** **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetrící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslíky šetrícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současně podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezení soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysokorizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální eruzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Hypertenze u onkologicky nemocných

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

I tato kapitola nových Doporučení může aspirovat na titul „skokana roku“. Z původního rozsahu poloviny stránky v doporučeních z roku 2018, kdy se kapitola jmenovala jen „Hypertenze a nádorová terapie“ byla kapitola nyní nazvána „Hypertenze u onkologicky nemocných“. Ta se věnuje 4 okruhům – souvislosti nádorových onemocnění s hypertenzí, hypertenzi indukované nádorovou terapií, léčbě arteriální hypertenze u onkologicky nemocných, a nakonec sledování vyléčených pacientů s nádorovým onemocněním.

Zatím nebyla zjištěna významnější asociace mezi hypertenzí a vznikem nádorových onemocnění. Jen u některých nádorových onemocnění jako je například světlomocný karcinom ledvin, nelze vyloučit hypertenzi jako nezávislý rizikový faktor jeho vzniku – hypertenze 2. stupně je spojena s 2,5x větším rizikem vzniku karcinomu ledvin.

Největší rozšíření kapitoly je ale způsobeno důrazem na zvyšování krevního tlaku (TK) doprovázející léčbu různými protinádorovými léky – jednotlivé skupiny a jejich představitelé jsou uvedeny v *Tabulce 1*. Z tohoto důvodu je nutná pečlivá monitorace TK, a to jak klinického, tak pomocí domácího monitorování.

Asi nejčastěji zmiňovanou protinádorovou léčbou v souvislosti se zvýšením TK, jsou inhibitory vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF). Ty jsou k dispozici jako protilátky podávané i. v. nebo v perorální formě a používají se pro různé druhy nádorů (*Tabulka 1*). Inhibitory VEGF působí různými mechanismy účinku, které jsou podobné patofyziologii preeklampsie včetně zvýšení senzitivity k NaCl. Ve své podstatě se ale dá vzestup TK při terapii inhibitory VEGF považovat za ukazatel efektu léčby. Naštěstí jsou ale rizika spojená se zvýšením hodnot TK doprovázející tuto terapii malá. Mechanismus účinku a frekvence výskytu zvýšení hodnot TK u dalších lékových skupin, u nichž je riziko zvýšení hodnot TK, jsou uvedeny v *Tabulce 1*.

Měření TK by mělo být součástí pravidelných vyšetření u všech pacientů s nádorovým onemocněním, a to pro možnost vyvolání hypertenze nebo zhoršení její kontroly protinádorovou terapií. Hodnoty TK mohou být také výrazně ovlivněny i doprovodnou bolestí nebo strachem.

V mnohých případech může být výhodné i užívání domácího měření TK, a to i pro možnost vzniku poklesů hodnot TK jak během protinádorové terapie, tak i po jejím skončení. V mnohých případech může být vhodné i doplnění echokardiografického vyšetření jak před zahájením terapie, tak i ke sledování jejího možného kardiotoxického účinku.

Vlastní rozhodnutí o zahájení/posílení léčby by mělo být vždy podloženo klinickou rozvahou o profitu pacienta z antihypertenzní terapie zohledňující především onkologickou prognózu jako takovou a současný klinický stav. Samotní autoři Doporučení spíše odrazují od terapie thiazidovým diuretikem pro možnost zhoršení případné nádorové hyperkalcemie, dále pak pro možnost posílení rizika vzniku arytmií při prodloužení QT intervalu při diuretiky indukované hypokalemii. Thiazidová diuretika jsou méně vhodná i pro možnost zhoršení hyponatremie při syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) doprovázející některá nádorová onemocnění stejně tak pro častý výskyt dehydratace u nádorových onemocnění. Dalším faktorem, který by měl být brán v úvahu při výběru vhodného antihypertenziva, je i možnost vzniku lékových interferencí – to platí především pro verapamil, který je induktorem CYP3A4 nebo glykoproteinu P a tak může interferovat s metabolismem některých léků, jako jsou například perorální inhibitory tyrozinkinaz.

Zvláštní kapitolu pak tvoří vzestupy TK doprovázející terapii inhibitory VEGF. Jako jejich prevence může pomoci restrikce příjmu sodíku na 4 g/den. Pro léčbu signifikantních vzestupů hodnot TK (nad 20 mm Hg systolického nebo 10 mm Hg diastolického TK) mohou dobře posloužit blokátory systému renin angiotensin aldosteron nebo blokátory kalciového kanálu. V tomto případě je ale nutná důsledná monitorace TK tlaku s ohledem na rychlý pokles hodnot TK po přerušení této terapie.

Pravidelné kontroly TK by měly být také součástí sledování pacientů s prodělaným nádorovým onemocněním. Mají totiž nejen zvýšené riziko výskytu hypertenze, ale také kardiovaskulárních onemocnění.

Tabulka 1: Hypertenze vyvolaná vybranou protinádorovou léčbou

Léková třída	Vybrané léky	Vybrané nádory	Možný mechanismus	Vyvolání hypertenze	Poznámky
VEGF inhibitory	Axitinib, Bevacizumab, Cabozantinib, Dasatinib, Lenvatinib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib, Ramucirumab, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Tivozanib, Vandetanib	Renální, hepatocellární, gastrointestinální stromální nádor	↑Dostupnost endotelinu 1, ↓Dostupnost NO Oxidativní stres Endoteliální dysfunkce Mikrovaskulární rarefakce ↓Lymfangiogeneze Poškození ledvin	20%–90%	
Inhibitory bruton TK	Acalabrutinib, Ibrutinib	CLL, lymfom z plášťových buněk	↓Protein tepelného šoku ↓Dostupnost NO	71%	Dlouhodo- bý efekt
Látky založené na platině	Carboplatina, Cisplatina, Oxaliplatin	Mesoteliom, ca. varlat, močového měchýře, plic, kolorektální a gynekologické ca.	↓Dostupnost NO, Endoteliální dysfunkce Poškození ledvin	53%	Dlouhodo- bý efekt
Alkylační látky	Busulfan, Cyklofosfamid, Ifosfamid	Hematologické a solidní nádory	↓Dostupnost VEGF a vaskulární/renální toxická (cyklofosfamid)	36% u do- spělých, 15%–58 % u dětí	Dlouhodo- bý efekt Možná záměna se současným působením glukorti- koidů
Inhibitory calcineurinu	Cyclosporin, Tacrolimus	Po transplantaci kostní dřeně	↑Vasokonstrikce (↑RAAS a endotelinu 1) ↓Dostupnost NO ↑SNS	30%–60 %	Dlouhodo- bý efekt
Inhibitory proteazomu	Bortezomib, Carfilzomib	Mnohočetný myelom	↓Dostupnost NO Endoteliální dysfunkce	10%–32%	
Inhibitory BRAF/ MEK	Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Vemurafenib	Melanom, kolorektální ca.	Upregulace CD 47 ↓cGMP, ↓NO Endoteliální dysfunkce	19,5%	
Inhibitory RET kinázy	Pralsetinib, Selpercatinib, Vandetanib	Ca. štítné žlázy, malobuněčný ca. plic	Upregulace CD 47 ↓cGMP, ↓NO Endoteliální dysfunkce	21%–43%	
Inhibitory PARP	Niraparib, Olaparib ^a	Ca. mammy a ovária	Inhibice dopaminu, nor- adrenalinu a zpětného vychytávání serotoninu	19%	
Inhibitory mTOR	Everolimus, Sirolimus	Ca. ledvin, mammy, PNET	↓Dostupnost VEGF	Data nejsou k dispozici	
Inhibitory synté- zy androgenů	Abirateron	Ca. prostaty	Mineralokortikoidní akti- vita akumulovaných ste- roidních prekurzorů	26%	
Blokátor androgenních receptorů	Enzalutamid	Ca. prostaty	Neznámý	11%	

BRAF/MEK – B1 homolog virového onkogenu v-raf myšího sarkomu/mitogenem aktivovaná proteinová kináza, ca. – rakovina, cGMP – cyklická guanozinmonofosfát, CLL – chronická lymfatická leukémie, mTOR – savčí cíl rapamycinu, NO – oxid dusnatý, PARP – poly(ADP-ribozo)polymeráza, PNET – Primitivní neuroektodermální tumor, RAAS – systém renin angiotensin, aldosteron, RET – rearranged during transfection, SNS – sympatický nervový systém, TK – tyrozinkinaza, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor.
^amožné kardioprotektivní a antihypertenzní působení.

Hypertenze a ledviny v doporučeních ESH 2023

doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.

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

Hypertenze je silným nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj chronického onemocnění ledvin (CKD) a progresi CKD do konečného stadia onemocnění ledvin (ESKD). Vysoký TK je také zdaleka nejčastějším modifikovatelným faktorem pro progresi CKD. Dostupné důkazy naznačují, že snížení TK pomocí libovolného antihypertenziva z hlavních tříd nabízí podobnou ochranu proti závažným kardiovaskulárním příhodám a úmrtí u jedinců s CKD. Doporučení podrobně rozebírají evidenci stran optimálních hodnot TK u pacientů s CKD, nicméně nakonec přiznávají, že se jedná o doklady z velké části nepřímé a značně limitované. Autoři konstatují, že přinejmenším po rozvoji proteinurie má progresi poškození ledvin obdobný průběh nezávisle na příčině. Proto navrhuje pro pacienty s CKD a proteinurií stejný cílový TK, ať již mají či nemají diabetes mellitus. Za cílové hodnoty považují STK < 130 mm Hg a DTK < 80 mm Hg. Další snižování TK (STK < 120 mm Hg a DTK < 70 mm Hg) není doporučeno z důvodu absence příslušných důkazů.

Léky první volby jsou ACE inhibitory nebo sartany, zejména u pacientů albuminurií. Tyto léky by měly být podávány v maximálních tolerovaných dávkách, aby se dosáhlo optimální nefroprotektce. Kombinovaná léčba ACE inhibitory se sartany je kontraindikována pro zvýšené riziko nežádoucích účinků. Dosažení doporučených cílových hodnot TK u pacientů s CKD obvykle vyžaduje kombinační terapii, která by se měla skládat z blokátoru RAS s blokátorem kalciových kanálů nebo diuretikem thiazidového typu. Diuretika jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin zvláště užitečná, protože tyto pacienti jsou často citliví na sodík (zejména pokud jsou starší, diabetici nebo obézní) a mají vysokou prevalenci hypertenze rezistentní na léčbu. U pacientů s GFR nižší než 30 ml/min/1,73 m² jsou autory nadále preferována kličková diuretika. Pokud se nedaří dosáhnout obvyklou kombinační terapií cílových hodnot TK, může být i u těchto pacientů použito diuretikum thiazidového typu. Tento průlom v uvažování autorů Doporučení způsobila nedávná randomizovaná kontrolovaná studie, která zahrnovala 160 pacientů s CKD ve stadiu 4 (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Studie ukázala pokles 24hodinového systolického TK o 10,5 mm Hg u pacientů randomizovaných k léčbě chlortalidonem (průměrná dávka 23 mg denně). Ani trojkombinační léčba nemusí postačovat u pacientů s CKD ke korekci TK. V těchto případech mohou být pomoci beta-blokátory a alfablokátory. Jejich účinky však nebyly testovány ve studiích sledujících u pacientů s CKD dlouhodobý efekt na ledviny. Použití spironolaktonu jako čtvrtého antihypertenziva u pacientů s CKD s GFR < 45 ml/min/1,73 m² obecně nedoporučuje pro vysoké riziko hyperkalémie s výjimkou zvláštních okolností (typicky vleklá hypokalémie). Použití blokátorů RAS u pacientů s CKD zvyšuje riziko hy-

perkalémie. Nové léky vyvazující draslík (patiromer a cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý) mohou u těchto pacientů pomoci udržet normální hodnoty kalia v séru.

Použití dalších léků pro kardiovaskulární a nefroprotektu u CKD

Inhibitory SGLT2 byly představeny jako perorální antidiabetika, která snižují plazmatickou glukózu inhibicí renální reabsorpce glukózy. Protektivní renální účinky těchto léků byly prokázány ve třech rozsáhlých studiích s diabetickým a nediabetickým chronickým onemocněním ledvin, ve kterých byly inhibitory SGLT2 používány ke standardní terapii včetně ACE inhibitorů nebo sartanů v maximálních tolerovaných dávkách. Studie CREDENCE, studie DAPA-CKD a studie EMPA-KIDNEY byly všechny předčasně ukončeny v důsledku významného příznivého ovlivnění ledvinových funkcí. V CREDENCE a DAPA-CKD došlo ke snížení rizika některých kardiovaskulárních příhod a v DAPA-CKD bylo sníženo i riziko úmrtí.

Je prokázáno, že přidání steroidního antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) k ACE inhibitoru nebo sartanu u diabetiků s CKD vede ke snížení albuminurie/proteinurie. V klinické praxi je použití steroidního MRA (spironolakton nebo eplerenon) u CKD omezeno vysokým rizikem hyperkalémie. Finerenon je nový nesteroidní MRA s odlišnou tkáňovou distribucí. Příznivě ovlivňuje zánětlivé a fibrotické procesy s menším ovlivněním mineralokortikoidy zprostředkovaných účinků v distálním tubulu. Výsledkem je menší snížení TK a menší vzestup kalémie než u steroidních MRA. Dvě velké studie s finerenonem (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD) u diabetiků s CKD pozorovaly klinicky významné nefroprotektivní účinky spolu se snížením rizika KV příhod. Výskyt hyperkalémií byl velmi malý. Otázkou zůstává, jak velkým problémem budou hyperkalémie mimo studie v reálné klinické praxi. Analýza kombinující populaci obou studií ukázala pokles úmrtnosti o 18 % ve srovnání s placebem.

S ohledem na výše uvedené důkazy je doporučeno používat inhibitory SGLT2 nebo finerenon u diabetiků s CKD a středně závažnou nebo závažnou albuminurií. Pořadí přidání inhibitorů SGLT2 nebo finerenonu nebylo testováno v klinických studiích, mělo by být založeno na individuálních charakteristikách pacienta včetně potřeby zlepšení glykemické kontroly a hodnotách kalémie. Použití inhibitorů SGLT2 by mělo být zvažované i u pacientů s nediabetickým CKD.

Renovaskulární onemocnění

Renovaskulární hypertenzi uvádějí autoři Doporučení jako jednu z nejčastějších sekundárních hypertenzí. Celková

prognóza pacientů aterosklerotickým onemocněním renálních cév je nepříznivá, protože výskyt kardiovaskulárních příhod je trojnásobný až šestinásobný oproti běžné populaci. Revaskularizace balónkovou angioplastikou bez stentování je léčbou volby u pacientů s fibromuskulární dyplazií (FMD) a hemodynamicky významnou stenózou renální arterie. U pacientů s aterosklerotickým onemocněním renálních tepen se několik velkých randomizovaných klinických studií pokusilo otestovat účinky perkutánní transluminální renální angioplastiky (PTRA) se zavedením stentu oproti samotné medikamentózní léčbě. Nebyly nalezeny žádné významné rozdíly v hodnotách TK, výskytu kardiovaskulárních příhod a ledvinných funkcích. Nicméně tyto studie byly kritizovány kvůli celé řadě metodologických omezení. Autoři Doporučení uvádějí, že současný konsensus je nabídnout revaskularizaci nad rámec medikamentózní terapie u pacientů s významnou stenózou renální tepny ($\geq 70\%$).

Hypertenze u pacientů po transplantaci ledvin

Transplantace ledvin je považována za optimální volbu pro substituční terapii ledvin u pacientů s ESKD z důvodu zlepšeného přežití a kvality života ve srovnání s dialýzou. Zbytkové kardiovaskulární riziko však přetrvává významně vyšší než u běžné populace a kardiovaskulární onemocnění zůstávají vedoucí příčinou úmrtí u těchto pacientů během 10 let po transplantaci. Transplantace ledvin „sama o sobě“ je spojená s významným snížením TK v krátkodobém a střednědobém posttransplantačním období. Navzdory těmto zlepšením představuje hypertenze nejrozšířenější posttransplantační komorbiditu. Zvýšený TK je spojen s poklesem funkce ledvin, poškozením orgánů, kardiovaskulárními příhodami a sníženým přežíváním štěpu i pacientů. Ambulantní monitorování TK je u pacientů po transplantaci ledvin je lepším prediktorem poklesu funkce ledvin než měření TK v ordinaci, proto se doporučuje pro vedení léčby hypertenze transplantovaných. Neexistují žádné specifické randomizované klinické studie, které by testovaly různé cílové hodnoty TK. Za rozumné je považováno dosažení STK < 130 mm Hg.

Zvláštní výhody ACE inhibitorů a sartanů nejsou definitivně prokázány, protože studie poskytují protichůdné výsledky, ačkoli podle nedávné metaanalýzy bylo riziko ztráty štěpu při léčbě ACE inhibitory nebo sartany sníženo o 38 %. Ke zlepšení přežití štěpu vedou konzistentně blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Ve výše uvedené metaanalýze snížily riziko ztráty štěpu o 42 %. Tyto léky by měly být přednostně používány v časném posttransplantačním období. Diuretika thiazidového typu jsou také účinná a užitečná u pacientů po transplantaci ledvin. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o účinku antihypertenziv na dlouhodobou ztrátu štěpu.

Stenóza renální tepny transplantované ledviny není u pacientů neobvyklá a mělo by být po ní pátráno v případech nekontrolované hypertenze nebo náhlého vzniku hypertenze; PTRA má v těchto případech vysokou úspěšnost.

Komentář

Doporučení nepřinášejí v této kapitole mnoho převratného. Rozumné jsou cílové hodnoty STK < 130 mm Hg a DTK < 80 mm Hg. Stejně tak je oprávněná formulace, že další snižování TK (STK < 120 mm Hg a DTK < 70 mm Hg) není doporučeno z důvodu absence příslušných důkazů. Toto doporučení je třeba brát přesně a dát pozor na významové posuny. V praxi se totiž můžeme setkat s doporučením z odborné poradny, že cílový TK je pod 130/80, ale nesmí klesnout pod 120/70 mm Hg. To je v reálné praxi vzhledem ke kolísání TK naprostý nesmysl, nemluvě o tom, že u starších pacientů dosáhneme STK pod 130 mm Hg většinou se současným poklesem DTK pod 70 mm Hg.

Novinkou je doporučení možného použití diuretika thiazidového typu i u pacientů s GFR < 30 ml/min/1,73 m² pro výrazný antihypertenzní efekt.

Vysloveně kontroverzní je text týkající se aterosklerotického postižení renálních tepen. Ačkoliv není k dispozici jediná velká randomizovaná studie, která by podporovala provádění PTRA, autoři to vyřešili po svém. Paušálně zkritizovali provedené studie a odvolali se na vlastní konsensus, podle kterého je třeba pacienty s významnou stenózou renální tepny intervenovat. Přitom nezpochybnitelných indikací je pomálu. Jasnou indikací je náhlý plicní edém při bilaterální stenóze renální tepny, který je bezprostředně život ohrožujícím stavem a bez intervenčního řešení je vysoké riziko časných recidiv. Individuálně se rozhodujeme při pokusu o záchranu funkce ledvin u pacientů s rychle progredujícím postižením ledvin a u pacientů s kardiorenálním syndromem se současnými stenózami renálních tepen, kteří jsou rezistentní na diuretickou terapii. Je ale třeba mít na mysli, že je při pokusu o revaskularizaci možné pacienta o zbylé ledvinné funkce připravit, vč. zbytkové diurézy.

Indikovat PTRA s cílem zlepšení krevního tlaku nebo ke snížení kardiovaskulárního rizika je bláhovost. Nemocní s aterosklerózou renálních tepen jsou velmi riziková, to je ale dáno tím, že se jedná o pacienty s pokročilou generalizovanou aterosklerózou při kumulaci rizikových faktorů, často i původně neléčených nebo léčených málo agresivně. Tito nemocní mají hypertenzi roky a až v průběhu onemocnění dojde k tomu, že aterosklerotické pláty přerostou z aorty do ústí renálních tepen a způsobí zde stenózu. Proto nemůže vést intervence k vyléčení hypertenze a nevidáme ani zásadní zlepšení hypertenze (každý o tom slyšel, ale téměř nikdo to neviděl). Důvod k opuštění intervencí není jen v negativních výsledcích studií, ale v tom že to prostě nefunguje. Na našem pracovišti jsme 15 let indikovali nadšeně pacienty k PTRA (v maximu bylo u nás prováděno 50 výkonů/rok) a dlouhodobě je sledovali. Pečlivě jsme vybírali ty nemocné, kteří by měli nejvíce profitovat z výkonu. Dlouhodobý efekt na TK nebyl žádný, necelých 20 % mělo zlepšení funkce ledvin, ale u stejného procenta pacientů došlo ke zhoršení ledvinných funkcí. U koho dojde ke zhoršení, nebylo možné před výkonem rozpoznat. Velmi obdobná data byla reportována ze seriálních světových pracovišť. Proto jsme nyní v indikacích velmi zdrženliví.

Léčba hypertenze u kardiovaskulárních onemocnění

Ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, fibrilace síní, chlopenní vady

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

*I. interní kardiologická klinika FN USA a LF MU, Brno
Ústav farmakologie a toxikologie FaF MU, Brno*

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

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

17.1 Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů ICHS v různých klinických aspektech (infarkt myokardu, angina pectoris, akutní koronární syndrom a chronické koronární syndromy), spolu s dalšími rizikovými faktory včetně kouření, dyslipidémie a diabetes mellitus 2. typu. Velký počet klinických studií a jejich metaanalýzy prokázaly, že antihypertenzní léčba významně snižuje riziko ICHS. Antihypertenzní léčba by tedy měla být zahájena od výchozích hodnot TK > 140/90 mm Hg, v sekundární prevenci je ale možno ji zvážit i v rozmezí vysokého normálního TK 130–139/85–89, i když evidence pro snížení kardiovaskulárních příhod ukazuje benefit spíše jen v redukci mozkových příhod nebo malé snížení rekurence kardiálních příhod, ale bez efektu na přežívání nemocných. Současné doporučené postupy ale doporučují tyto hodnoty jako cíl, který je třeba sledovat u pacientů s ICHS.

Nemocní s ICHS jsou téměř vždy léčeni léky, které také snižují krevní tlak, jako jsou blokátory RAS (ACEi, sartany), betablokátory nebo blokátory vápníkových kanálů (CCB), které jsou součástí léčebné strategie ICHS, nezávisle na jejich krevním tlaku. V dnešní době se k tomu přidávají často i SGLT2 inhibitory nebo sakubitril/valsartan, rovněž s efektem na krevní tlak. Tato léčba je indikována pro přínosy nesouvisející se snížením TK. V praktické rovině tedy není otázkou, zda pacientům s ICHS s vysokým normálním TK podávat léky na snížení TK, ale upravit dávky tak, aby se TK snížil na doporučenou cílovou hodnotu. Posthoc analýzy studií založené na pacientech s ICHS ukázaly incidenci výsledků ve tvaru J nebo U při dosažených hodnotách TK < 120/70 mm Hg nebo dokonce < 130/80 mm Hg. Je nutné sledovat příznaky a známky možné snížené koronární perfuze, protože při nižších cílových hodnotách TK se může zhoršit myokardiální ischemie.

17.1.2 Léčba hyperteniků s ICHS

Pro léčbu hypertenze u symptomatických pacientů s koronárním onemocněním (CAD) s anginou pectoris jsou preferovanými skupinami BB, dihydropyridinové (DHP)-CCB a nedihydropyridinové CCB (non DHP), v případě po-

třeby v kombinaci DHP-CCB a BB. U pacientů s nedávným infarktem myokardu zlepšují BB také prognózu (zejména u nemocných se sníženou ejekční frakcí, EF) a měly by být předepisovány, pokud nejsou kontraindikovány. Doba trvání výhod spojených s BB je nejistá. Při absenci konkrétních vedlejších účinků však není důvod léčbu BB přerušovat. V této souvislosti je důležité zmínit, že zvýšená srdeční frekvence lineárně koreluje s KV příhodami a přínos snížení srdeční frekvence jako cíle léčby u pacientů s ICHS byl prokázán několika léky včetně BB. Cílení na nižší srdeční frekvenci na hodnotu pod 80 bpm a blízkou 70 bpm se tedy zdá být moudrým dalším léčebným cílem u hyperteniků s ICHS. K tomuto účelu lze použít BB nebo non-DHP-CCB. Bylo prokázáno, že ACEi snižují KV komplikace u pacientů s vysokým KV rizikem, včetně pacientů s ICHS, což podporuje jejich použití u ICHS jako součásti antihypertenzní kombinované terapie. ARB mohou nahradit ACEi u pacientů s hypertenzí a ICHS, kteří ACE netolerují.

17.2 Srdeční selhání

17.2.1 Prevence srdečního selhání u hypertenze

Prevenci srdečního selhání (HF) byla věnována menší pozornost než prevenci cévní mozkové příhody a infarktu myokardu, dokud přehled placebem randomizovaných, kontrolovaných studií (RCT) u hypertenze neprokázal snížení rizika rozvoje srdečního selhání o 50 % nebo více antihypertenzní léčbou. Vezmeme-li v úvahu, že RCT byly analyzovány jako „záměr k léčbě“ a nikoli „na léčbě“, je pravděpodobné, že skutečná redukce rizika srdečního selhání je větší, protože velká část pacientů v RCT přestala užívat léky, k nimž byli randomizováni, nebo změnila placebo na aktivní léčbu. Mechanismy prevence HF byly vysvětleny prevencí ICHS (zejména infarktu myokardu), prevencí vzniku hypertrofie levé komory (LVH), regrese LVH během antihypertenzní léčby nebo prevencí arytmií, většinou fibrilace síní (FS) s rychlou komorovou frekvencí vyvolanou ICHS nebo LVH. Prevence rozvoje LVH a její regrese jsou důležitými cíli antihypertenzní léčby a mají hluboký dopad na prevenci srdečního selhání. Léčba všemi hlavními antihypertenzivy snižuje LVH, i když BB a diuretika mohou být

relativně méně účinné. Několik analýz ze studie LIFE ukázalo, že u pacientů s hypertenzí byla regrese LVH navozená antihypertenzní léčbou doprovázena zlepšením ukazatelů jak diastolické funkce, tak systolického výkonu. Kromě toho bylo snížení LVH spojeno s nižší mírou klinických cílových ukazatelů včetně nově vzniklého srdečního selhání nezávisle na snížení TK. Ačkoli podobné důkazy týkající se regrese LVH u pacientů s HFpEF dosud nebyly shromážděny, dostupná data u pacientů s hypertenzí a LVH rovněž podporují snahy o navození její regrese. I po účinné regresi LVH však zůstává KV riziko vyšší než u kontrolních jedinců, což zdůrazňuje důležitost prevence LVH spíše než na její léčbu.

Výsledky klinických studií, stejně jako výsledky velkých metaanalýz RCT, lze shrnout následovně.

- Za prvé, ochranný účinek léčby snižující krevní tlak na srdeční selhání se rozšiřuje na velmi starou populaci, u které se velikost ochrany zdá být zvláště výrazná.
- Srdeční selhání je výrazně sníženo snížením STK < 140 mm Hg, ale jednotlivé RCT a velké metaanalýzy ukázaly, že ve srovnání s cílovým STK v rozmezí 130–139 mm Hg je snížení STK v rozmezí 129–120 mm Hg doprovázeno dalším významným snížením rizika srdečního selhání. Bohužel je to doprovázeno znatelným nárůstem nežádoucích účinků (zejména zvýšením nežádoucích účinků na ledviny), které často vedou k přerušení léčby.
- U pacientů s hypertenzí bylo prokázáno, že diuretika, BBs, ACEi, ARB a DHP-CCB všechny snižují srdeční selhání ve srovnání s kontrolní skupinou, přičemž ochrana poskytovaná diuretiky platí pro thiazidy, chlortalidon i indapamid. To naznačuje, že hlavním ochranným faktorem je snížení krevního tlaku „per se“.
- Metaanalýzy RCT uvádějí, že pro podobné snížení TK mají diuretika větší a CCB nižší ochranný účinek ve srovnání se zbývajících léky. Tato zjištění by však měla být interpretována opatrně, neboť diuretika mohou v raných stádiích symptomy srdečního selhání maskovat (otoky DK). Na druhé straně otok kotníku (zejména pokud je spojen s obezitou nebo dušností) mohl také evokovat falešnou diagnózu srdečního selhání při terapii CCB.
- Celkovým závěrem je, že všechny hlavní skupiny antihypertenziv významně zabraňují rozvoji srdečního selhání u pacientů s hypertenzí, a všechny lze k tomuto účelu použít. Práh a cíl TK pro léčbu se neliší od těch, které jsou doporučeny pro obecnou KV prevenci antihypertenzní léčbou. Alfa-1 blokátory (doxazosin a další) mohou být přidány k hlavním skupinám léků, zejména v kombinaci s thiazidovým/thiazidovým diuretikem a BB, aby se minimalizovala retence tekutin a reflexní tachykardie, tj. symptomy připomínající nebo vysvětlované srdečním selháním. Nežádoucí účinek doxazosinu na incidenci srdečního selhání zjištěný ve studii ALLHAT nebyl potvrzen jeho použitím u pacientů s obtížnou kontrolou TK ve studii ASCOT.

17.2.2 Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem HFrEF, proti kterému má antihypertenzní léčba velký ochranný efekt. U pacientů s klinicky manifestním HFrEF je však zvýšený TK méně obvyklý problém, protože snížený srdeční výdej vede k normálnímu nebo sníženému TK. Podle randomi-

zovaných kontrolovaných studií se v současných doporučeních pro srdeční selhání doporučují pro léčbu HFrEF čtyři lékové skupiny v kombinované terapii: blokátory RAS (ACEi nebo preferenčně ARNI), BB, steroidní antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a SGLT2i. Ke snížení kongesce jsou používána diuretika. S výjimkou SGLT2i a ARNI jsou všechny tyto léky doporučovány i k léčbě hypertenze. ACEi, BB a thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika jsou součástí základní strategie antihypertenzní léčby, zatímco MRA jsou doporučovány u pacientů s rezistentní hypertenzí. Kličková diuretika používaná k dekongesi mají rovněž antihypertenzní účinky.

Léčba kličkovým diuretikem (furosemid, torsemid) je podávána zejména nemocným s těžkou retencí tekutin, nebo mají pokročilou CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Ve vzácných případech, kdy výše uvedené léky v kombinované terapii v maximálních dávkách nedostačují ke snížení hodnoty TK (< 130/80 mm Hg), mohou být použity jako další možnost DHP-CCB. V posledních letech však použití ARNI potřebu této kombinace snížilo. Navíc u HFrEF může být další SGLT2i pokles TK docílen použitím SGLT2i. Různé možnosti, které jsou k dispozici pro léčbu hypertenze u HFrEF, by měly být upraveny podle koexistence s ICHS, infarktem myokardu, LVH, FS, diabetem, CHOPN nebo jinými stavy.

17.2.3 Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF)

HFpEF představuje asi polovinu všech pacientů se srdečním selháním a hypertenze je zdaleka nejčastějším prekurzorem a komorbiditou tohoto stavu. Důkazy RCT jsou pro HFpEF omezené a žádná studie s hlavními antihypertenzivy jasně neprokázala, že by jakákoli specifická třída antihypertenziv byla spojena se snížením mortality a hospitalizací. Nicméně úzká patofyziologická asociace HFpEF s hypertenzí a výrazné snížení rizika jakéhokoli typu srdečního selhání s lékovou kontrolou hypertenze umožňují předpokládat, že snížení zvýšeného TK může být vhodnou terapeutickou intervencí u HFpEF. U třídy léků SGLT2i se nedávno ukázalo, že SGLT2i významně zlepšily osud nemocných s HFpEF u diabetických i nediabetických pacientů, a mají být proto použity k léčbě tohoto stavu bez ohledu na přítomnost diabetu. Lze také zvážit léčbu ARNI nebo MRA (upřednostňuje se spironolakton). Na základě dostupných důkazů doporučujeme u pacientů s HFpEF snížit STK na 130 mm Hg. Lze uvažovat o náhradě blokátorů RAS novými léky ARNI, SGLT2i.

17.3 Hypertenze a fibrilace síní (FS)

FS je zdaleka nejčastější arytmií u dospělých a její perzistující i paroxysmální (více či méně časté epizody FS různého trvání) fenotypy jsou spojeny nejen se zvýšeným rizikem cévní mozkové příhody, ale také se zvýšením celkové KV morbidity a mortality, včetně rizika rozvoje HF. Odhaduje se, že celosvětově trpí FS přibližně 2–4 % dospělých, s progresivním nárůstem s věkem a prevalencí až 10 % u starších lidí a 20 % u osmdesátníků. Prevalence FS se v příštích desetiletích pravděpodobně zvýší kvůli stárnutí populace a také očekávanému zvýšení prevalence rizikových faktorů tohoto onemocnění. Hypertenze je nejčastějším rizikovým faktorem pro nástup FS kvůli její velké prevalenci v populaci a její roli při indukci srdečních změn, které podporují FS,

jako je LVH, zvětšení levé síně (LA) a strukturálních změn stěny LA. Dokonce i vysoký normální TK u zdánlivě zdravých lidí je spojen s vyšším rizikem FS. Hypertenze a FS jsou dva nejdůležitější rizikové faktory pro ischemickou tromboembolickou a hemoragickou cévní mozkovou příhodu. Zvýšený TK zvyšuje riziko ischemické cévní mozkové příhody, intrakraniálního krvácení, závažných KV příhod a úmrtí ze všech příčin jak u pacientů dosud neužívajících perorální antikoagulancia, tak u pacientů léčených perorálními antikoagulancii pro FS. U pacientů vhodných pro antikoagulační léčbu (kvůli zvýšenému riziku cévní mozkové příhody) metaanalýza RCT (71 683 pacientů) ukázala, že hypertenze byla jednoznačně nejčastější komorbiditou (88 % pacientů) ve starší populaci (průměrný věk 71,5 let).

17.3.1 Měření krevního tlaku při fibrilaci síní

Přesné měření TK je důležité u pacientů s FS, kteří jsou obvykle starší a častěji hypertenzní než lidé bez FS. Měření krevního tlaku v přítomnosti FS (a v menší míře dalších velkých arytmii) však může být problematické kvůli výrazným odchylkám v době plnění komor, kontraktilitě komor a tepovém objemu, které všechny přispívají k výraznému zvýšení variability TK. Předchozí doporučení ESC/ESH z roku 2018 doporučovala vícenásobná měření TK auskultací u pacientů s FS, aby se zohlednily různé hodnoty TK. K určení TK v ordinaci by neměly být použity méně než tři odečty. Použití automatických oscilačních metod by však nemělo být vyloučeno, protože nedávná metaanalýza validačních studií, které používaly různé metodiky, ukázala, že u pacientů s FS oscilační metody uspokojivě měří STK a pouze mírně nadhodnocují (2,1 mm Hg) DTK. To je klinicky relevantní, protože pacienti s FS jsou obvykle starší (tj. STK je prognosticky důležitější než DTK) a častěji jsou postiženi ICHS. Navíc, navzdory metodickým omezením, jak auskultační, tak automatická oscilační měření TK mají u pacientů s FS prognostickou hodnotu a lze je tak použít pro měření v ordinaci, zatímco pro domácí a ambulantní hodnocení TK lze použít pouze automatizovanou oscilační metodu. Nedávno byly do automatických oscilačních monitorů TK zahrnuty specifické algoritmy pro přesnou detekci FS během měření TK. To může zvýšit potenciál pro zvýšenou detekci FS, protože velká část epizod FS je asymptomatická.

17.3.2 Detekce fibrilace síní

Protože celoživotní riziko rozvoje FS u dospělých je vysoké (jeden ze tří Evropanů starších 50 let), má detekce FS zásadní význam. Detekce FS je založena na EKG a 24h Holterově monitorování. Holterovo monitorování lze prodloužit na 48 hodin nebo déle, aby se zvýšila šance na detekci asymptomatických nebo chybně interpretovaných epizod. Při hodnocení ambulantního TK lze zvážit použití automatických zařízení TK s algoritmem, který detekuje arytmiie. V metaanalýze, která zahrnovala šest klinických studií (2332 pacientů), diagnostická přesnost detekce FS s automatickým měřením TK ukázala senzitivitu 0,98 a specifitu 0,92. Nositelná zařízení a zařízení bez manžety umožňující detekci FS se vyvíjejí a jejich použití může v budoucnu umožnit rozsáhlejší a dřívejší detekci AF.

17.3.3 Prevence a léčba fibrilace síní u hypertenze

Strategie prevence a léčby FS se u pacientů s hypertenzí a bez ní podstatně neliší. BB kombinují svůj účinek na

snížení TK se snížením srdeční frekvence u pacientů s hypertenzí a rychlou FS, čímž pomáhají dosáhnout kontroly srdeční frekvence, která je ústředním bodem léčby FS. Digoxin může být přidán k BB, ale často má omezený účinek. Kontroly srdeční frekvence lze také dosáhnout pomocí non-DHP-CCB (diltiazem nebo verapamil), které by se obecně neměly používat v kombinaci s BB. Výjimkou jsou hypertenici s těžkými palpitacemi a rychlou FS, kteří mohou být kandidáty na opatrné použití BB v kombinaci s non-DHP-CCB. Tímto přístupem se lze vyhnout přidání amiodaronu s jeho potenciálně závažnými nežádoucími účinky během dlouhodobé léčby. Kontrola srdeční frekvence pod 110 tepů za minutu se doporučuje pro všechny pacienty s FS, kteří se zaměřují na klidovou tepovou frekvenci pod 80 tepů za minutu na základě analýzy EKG, přičemž optimální cílová tepová frekvence musí být zdokumentována. Ačkoli několik malých studií naznačuje mírné snížení míry recidivy FS pomocí BB, účinek těchto léků na klinicky relevantní výsledky (mrtvice, systémová embolie nebo HF) zbývá ještě ověřit. Nicméně při absenci kontraindikací nebo vedlejších účinků mohou být BB přednostně použity u hyperteniků s FS. Všechny hlavní třídy antihypertenziv podporují regresi LVH (prostřednictvím snížení afterloadu), což je u FS terapeuticky vhodné, protože LVH predisponuje k rozvoji a relapsu FS. Inhibitory ACE, ARB a CCB jsou účinnější na regresi LVH než BB a diuretika, s povzbuzivými výsledky pro ACEi a ARB v prevenci FS u pacientů s dysfunkcí LK, LVH nebo změnami anatomické struktury LA. ARB jsou také účinnější než CCB v prevenci FS u pacientů s vysoce rizikovou hypertenzí, ale nebylo prokázáno žádné snížení zátěže FS při použití ARB u pacientů bez strukturálního srdečního onemocnění. Navíc ARB nebrání relapsu FS po elektrické kardioverzi u pacientů většinou bez hypertenze. Použití MRA může snížit nově vzniklou FS u pacientů se srdečním selháním a zachovanou nebo sníženou ejekční frakcí. Nedávné údaje ukázaly, že použití SGLT2i je spojeno s významným snížením rizika výskytu FS u pacientů s diabetem nebo bez něj. Zatím však neexistuje důkaz, že SGLT2i u těchto pacientů brání mrtvici. Ve srovnání s inhibitory DPP-4 nebo GLP-1 RA bylo riziko výskytu FS významně nižší u SGLT2i.

17.3.4 Perorální antikoagulace a kontrola TK

U FS je podávání antikoagulancii plně indikováno, pokud je riziko cévní mozkové příhody vysoké a větší než riziko velkého krvácení spojeného s těmito léky. To lze posoudit skórovacími systémy. Léčba hypertenze a dosažení kontroly TK však neztratily svůj význam ze dvou hlavních důvodů. Prvním důvodem je, že četné studie a metaanalýzy ukázaly, že u pacientů s FS je zvýšený TK nebo diagnóza hypertenze doprovázena výrazným zvýšením rizika cévní mozkové příhody, systémové embolie, intrakraniálního krvácení a KV morbiditu a mortality. Riziko zahrnuje různá etnika a vztahuje se i na velmi staré lidi. Výsledná incidence se významně zvýšila také u pacientů s domácím STK > 145 mm Hg ve srovnání s domácím STK < 125 mm Hg (přibližně ekvivalentní < 130 mm Hg STK v ordinaci), což mimochodem podporuje užitečnost HBPM za těchto klinických okolností. Druhým důvodem je, že hladina TK je nejdůležitějším faktorem podporujícím velké krvácení, včetně intrakraniálního krvácení. To bylo dokumentováno posthoc analýzou studie PROGRESS u pacientů s anamné-

zou cerebrovaskulárních příhod a léčbou warfarinem, u kterých byl nižší výskyt intrakraniálního krvácení, pokud byl TK antihypertenzní léčbou snížen na hodnotu STK < 130 mm Hg. Kromě toho údaje z RCT porovnávajících warfarin s přímými perorálními antikoagulanty u FS prokázaly významné zvýšení rizika ischemické nebo hemoragické cévní mozkové příhody, pokud byly hodnoty STK > 140 mm Hg. Tyto důkazy potvrdily zahrnutí hypertenze, jak je definována STK > 160 mm Hg, jako důležitého modifikovatelného rizikového faktoru krvácení do skóre HAS-BLED. Rychlé snížení hodnot STK na < 140 mm Hg se jeví jako adekvátní bezpečnostní opatření umožňující zahájení antikoagulační léčby. Podle současných doporučení je třeba TK pečlivě sledovat u pacientů s FS, kteří jsou na antikoagulační léčbě, a nekontrolované hypertenze je třeba se vyhnout vhodnou terapií snižující TK. Cílový STK by měl být < 140 mm Hg, ale pokud je léčba dobře tolerována, je třeba opatrně sledovat hodnoty < 130 mm Hg, protože mnoho pacientů s FS má LVH, což může vyžadovat vyšší srdeční perfuzní tlak než u pacientů bez LVH. Nemělo by docházet k pokusům o snížení STK pod < 120 mm Hg, protože varovné důvody uvedené v části 10 platí také pro pacienty s FS, u kterých existují určité důkazy, že nízké hladiny TK mohou být spojeny křivkou ve tvaru „J“. Domácí měření TK (HBPM) může pomoci při hodnocení účinnosti antihypertenzní léčby v průběhu času. Perorální antikoagulancia u pacientů se zvýšením STK > 160 mm Hg mohou být vysazena, dokud se nezlepší nebo nedosáhne kontroly TK. Většina léků první linie na snížení TK je bezpečná u pacientů podstupujících perorální antikoagulaci bez významného rizika klinicky relevantních lékových interakcí. Výjimkou jsou non-DHP-CCB (verapamil a diltiazem), protože jsou středně silnými inhibitory izoenzymu 3A4 a P-glykoproteinu cytochromu P 450 a mohou tedy zvyšovat plazmatickou koncentraci perorálních antikoagulantů a tím i riziko krvácení.

17.4 Chlopenní onemocnění

Nejčastějšími chlopenními poruchami srdce jsou aortální stenóza (AS), aortální regurgitace (aortální insuficience) a mitrální regurgitace (mitrální insuficience). Detekce se obvykle provádí auskultací šelestu a následnou echokardiografií. U pacientů s progresivní závažností AS je konečnou léčbou katetrizační nebo chirurgická náhrada chlopně. V pozdější fázi může být onemocnění srdečních chlopní součástí syndromu srdečního selhání a pacienti by měli dostávat léčbu srdečního selhání. Hypertenze je častá u pacientů s chlopenním onemocněním srdce a zvláště u pacientů s AS.

17.4.1 Stenóza aorty

AS je degenerace aortální chlopně s fibrotickou tkání a kalcifikací. Dvojcípá chlopeň předurčuje k tomuto vývoji. Nejméně dvě třetiny pacientů s AS mají hypertenzi, která hraje patofyziologickou roli. Neexistuje žádná významná RCT o úloze antihypertenzní medikace k prevenci zhoršení od středně těžké až těžké AS. Léčba hypertenze u pacientů s AS

tedy závisí na výsledcích z malých mechanistických studií, klinických zkušeností a údajů z observačních studií. Těžká AS je spojena se synkopami, arytmiemi, bolestmi na hrudi v důsledku ischemie myokardu (související s LVH nebo ICHS) nebo HF. Většina lékařů je poněkud opatrná při antihypertenzní léčbě u pacientů s těžkou AS, kteří prodělali synkopu, aby se vyhnuli náhlému poklesu TK a rekurentní synkopě. Zajímavou, i když stále nevyřešenou otázkou je, zda se LVH vyvíjí v důsledku dlouhodobé hypertenze nebo jako reakce na samotné onemocnění aortální chlopně. V každém případě, před a po operaci nebo katetrizační intervenci by měla antihypertenzní léčba u pacientů s AS dodržovat obecný léčebný algoritmus, včetně cílových hodnot TK, výběru léků a specifických indikací pro ICHS, HF nebo arytmiie. Pooperační echokardiografické sledování by mělo být prováděno dlouhodobě.

17.4.2. Aortální regurgitace

Hypertenze s aortální regurgitací (insuficiencí) by měla být léčena podle obecných léčebných pokynů, dokud onemocnění chlopně nevyžaduje operaci, ke které obvykle dochází, když je echokardiograficky detekována dilatovaná nebo dysfunkční levá komora. RCT provedená před třemi desetiletími ukázala, že léčba nifedipinem by mohla oddálit dobu do operace, a proto je léčba CCB běžná u aortální regurgitace s cílem snížit afterload systémovou vazodilatací. Ke stejnému účelu však mohou sloužit i jiné vazodilatátory (např. inhibitory RAS). U nemocných s aortální regurgitací je přítomen vysoký STK kvůli vyššímu tepovému objemu.

17.4.3 Mitrální regurgitace

Řada srdečních onemocnění může být spojena s poškozením mitrální chlopně a mitrální regurgitací (insuficiencí). Dlouhodobá nebo těžká hypertenze může způsobit mírnou nebo dokonce středně těžkou až těžkou mitrální regurgitaci prostřednictvím dilatace levé komory a natažením chordae tendineae, dilatací anulu a poruchou koaptace mitrálních cípů v systole. Zdá se, že jde o sekvenční příhodu, která není vzácná, protože v britské populační studii byl každý přírůstek STK o 20 mm Hg spojen s o 26 % vyšším rizikem mitrální regurgitace. Antihypertenzní léčba a kontrola TK mohou být kardioprotektivní, pokud je diagnostikována mitrální regurgitace podle obecných doporučení pro léčbu hypertenze. Pacienti by měli být sledováni echokardiografií, která může prokázat regresi dilatace LK a zmenšení mitrální regurgitace. Mitrální chlopeň je obvykle intaktní a záchovná operace chlopně ani její náhrada není indikována, pokud antihypertenzní nebo HF medikace dokáže regurgitaci zmenšit. Plastika chlopně je indikována, pokud je přítomna ruptura chordy, která přispívá k vážné insuficienci mitrální chlopně nebo pokud je chlopeň vážně strukturálně postižena.

Zpracováno dle 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2023. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480, kapitola 17.

Hypertenze starších osob – komentář k evropským guidelines

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Tato kapitola je oproti našim doporučením rozsáhlejší a je rozdělena na více podskupin.

V úvodní části zdůrazňuje, že hypertenze ve stáří je velmi častá a vede ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku (KV), ale také k poškození ledvin. Systolický TK (STK) je prognosticky důležitější než diastolický TK (DTK) a izolována systolická hypertenze (ISH) je převládajícím typem zvláště u pacientů nad 70 let. Některé studie ukázaly, že u starších lidí pulzní tlak > 65 mm Hg by mohl být nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární KV morbidity a mortality.

Evropská doporučení rozděluje hypertenzi starších osob na dvě kategorie, a to hypertenzi ve věku 60–79 let a hypertenzi nad 80 let. V kategorii nad 65 let dochází ke stárnutí cév a rychlému zvýšení SBP a PP se současným snížením DTK. Lidé v této kategorii odcházejí do důchodu, stávají se méně aktivní, s dopadem především na jejich psychickou stránku. Avšak většina z nich má dobrou fyzickou kondici a nepotřebuje pomoc při běžné životní aktivitě. Ve druhé kategorii nad 80 let jsou pacienti s několika dalšími komorbiditami, jsou křehcí a ztrácejí funkční zdatnost. Ale i zde jsou pacienti aktivní se zachovalými kognitivními funkcemi. Jedná se o kategorii, která je nejvíce heterogenní a která se nejvíce rozšiřuje, především v Evropě.

Kategorie pacientů 65–79 let

V této kategorii antihypertenzní léčba významně snižuje KV morbiditu a mortalitu oproti jiným věkovým skupinám, a navíc je terapie dobře tolerována. Je doporučeno zahájit léčbu $\geq 140/90$ mm Hg.

Cílová hodnota krevního tlaku je $< 140/80$ mm Hg, ale snížení krevního tlaku pod $130/80$ může být zvažováno, pokud je léčba dobře tolerována. (Studie STEP, SPRINT). STK mezi 130 – 139 mm Hg je výhodný z hlediska KV prevence a z hlediska vedlejších účinků léčby. Neměli bychom snižovat TK pod $120/70$ mm Hg. Naše doporučení považují za cílový TK v ordinaci hodnotu kolem $130/80$ mm Hg, stejně jako u mladších jedinců. Je pravděpodobné, že cílového tlaku dosáhneme u většiny nemocných teprve v delším časovém období. Nicméně intenzivní farmakologická léčba může být u starších osob prospěšná. Často je však obtížné dosáhnout tohoto cíle a musíme se spokojit s hodnotou TK pod $140/90$ mm Hg.

V evropských doporučeních je zařazena také zmínka o pacientech 65–79 s ISH. Zde se cílové hodnoty liší. Je doporučeno snížit SBP na hodnoty 140 – 150 mm Hg. Snížení STK na hodnoty 130 – 139 mm Hg může být zvažováno, pokud je tlak dobře tolerován, ovšem velmi opatrně především u pa-

cientů, kde je DBP < 70 mm Hg. U starších pacientů s ISH by v léčbě měly být především použity BKK a thiazidová/thiazidům podobná diuretika. Mohou být použity i ostatní skupiny antihypertenziv s ohledem na komorbiditu a kombinací potřeby. Kombinace dvou antihypertenziv je také doporučována u většiny starších pacientů s ISH, kteří nejsou křehcí.

Kategorie pacientů 80 let a více

Zde máme pouze data z jedné studie a to HYVET, která prokázala, že nemocní ve věku nad 80 let měli při léčbě založené na indapamidu (s ACEI jako lékem druhé volby) oproti placebo významně nižší výskyt srdečního selhání a nižší celkovou mortalitu. Proto je antihypertenzní léčba indikována i v nejvyšších věkových kategoriích, pokud je celkový stav nemocného dobrý. Farmakologická léčba by měla začít při hodnotě TK 160 mm Hg. Avšak i u tlaku 140 – 160 mm Hg by měla být léčba zvažována. Cílová hodnota STK je mezi 140 – 150 mm Hg a pro DBP < 80 mm Hg. Avšak snížení TK mezi 130 – 139 mm Hg může být zvažováno pokud je dobře tolerován při opatrnosti u DTK < 70 mm Hg.

Dále je v evropských doporučeních věnována pozornost zásadám léčby.

Léčba nefarmakologická by měla být podobná jako u mladších. Ale u pacientů 80 let a starších s nadváhou a obezitou jsme velmi opatrní při snižování váhy vzhledem k možné ztrátě svalové hmoty či sarkopenii a malnutrici. Také omezení soli, které může vést ke ztrátě chuti a zhoršit nutriční stav, omezujeme příjem soli pouze u těch, kteří mají příjem NaCl > 10 g/den. Naopak bychom měli podporovat fyzickou aktivitu pro zlepšení zdravotního stavu pacienta. Taktéž podporovat kolektivní aktivity jako tanec, procházky apod. a vyvarovat se sociální izolaci. Cílem medikamentózní léčby by mělo být dosáhnout cílových hodnot, ale zároveň se vyhnout vedlejším účinkům, které se zvyšují s počtem předepsaných léků. Proto u starších a křehkých pacientů by měla být zvažována monoterapie, zvláště v 1. stupni hypertenze. Vzhledem k tomu, že dosažení cílové hodnoty u starších pacientů je zvlášť důležité, tak i v 1. stupni hypertenze bychom měli zvažovat dvojkombinaci a dle potřeby trojkombinaci. Kombinační terapie je nezbytná u velké většiny pacientů ve 2. a 3. stupni, především s ohledem na adherenci a inerci. Měli bychom začínat s nižší dávkou a titrovat pomaleji ve srovnání s mladšími jedinci. Každá z pěti základních skupin antihypertenziv může být použita, starší pacienti jsou citlivější k vedlejším účinkům beta-blokátorů a depresím. Proto bychom neměli používat BB jako léky první volby, kromě stavů, kde jsou indikovány. U starších bychom měli

sledovat výskyt ortostatické hypotenze, jednak domácím měřením, ale také ambulantním monitorováním TK.

Naše doporučení jsou jednodušší a srozumitelnější, ale říkají jinými slovy to samé.

Co přináší evropská doporučení?

V evropských jsou navíc rozebrány kategorie dle věku 65–79 roků a 80 let a více, dále ISH a frail pacienti.

Evropská doporučení cílových hodnot jsou komplikovaná, kdežto v našich doporučeních jsou cílové hodnoty TK u starších jedinců jako u ostatních tedy pod 140/90 mm Hg a pokud jsou dobře tolerovány, tak k hodnotám kolem 130/80 mm Hg.

Ve srovnání s našimi doporučeními je zde rozebrána podrobně nefarmakologická léčba hypertenze ve stáří a pozornost je věnována křehkým pacientům.

Hypertenze a diabetes (DM)

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

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

Hypertenze se vyskytuje u DM 1. typu v průměru u 15 % a souvisí většinou s diabetickou nefropatií. U DM 2. typu se hypertenze objeví u většiny nemocných po pár letech trvání DM. Hypertenze se léčí po dosažení krevního tlaku (TK) měřeného v ordinaci 140/90 a vyšší a cílovou hodnotou je TK pod 130/80 a méně, ne však pod 120/70 mm Hg. Výskyt DM 2. typu stoupá na celém světě a současný výskyt s hypertenzí také. Je to dáno vzájemnou interakcí inzulinové rezistence a zvýšené aktivity sympatického nervového systému. Hypertenze u DM je charakterizovaná jako sůl senzitivní, bez nočního poklesu TK, s tendencí k hyperkalémii a ortostatické hypotenzi. Kombinace nemocí nese vysoké riziko orgánových komplikací, KVO a ledvinového selhání. Většina diabetiků s hypertenzí patří do vysokého nebo velmi vysokého KV rizika.

Sledování TK u pacientů s DM je důležité (I/A), případně 24h monitorování nebo domácí měření TK (I/B) k posouzení nočního TK. Okamžitá intervence životního stylu a včasné zavedení antihypertenzních léků (při TK 140/90 a vyšší) chrání před rozvojem makro i mikrovaskulárních komplikací (I/A). Kontrola TK je obtížná u DM a je třeba vždy kombinaci terapie včetně inhibitorů RAS (I/B). Kombinace inhibitorů ACE a sartanů se nedoporučuje (III/A). Hypertenze u DM je často rezistentní, a proto je třeba vždy kombinovat antihypertenziva (I/B).

Inhibitory SGLT2 jsou doporučeny k redukci srdečních a renálních příhod a zároveň snižují TK (I/A), jsou doporučeny pro pacienty s diabetickou i nediabetickou CKD pokud je GF nejmeně 20 nebo 25 ml/min/1,73 (I/A). Nesteroidní MRA finerenon může být použit, má kardio a nefroprotektivní účinky u DM se střední a těžkou albuminurií a snižuje TK (I/A), u diabetické CKD pokud je GF nejmeně 25 ml/min a kalium pod 5 mmol/l. Kombinace finerenonu s inhibitory SGLT2 má limitované důkazy (II/C). U hyperkalemických pacientů s CKD může být použita léčba k vychytávání K, aby se mohlo pokračovat v optimální léčbě RAS inhibitory a MRA (II/B).

Komentář

Hypertenze ve většině případů předchází rozvoji DM 2. typu. Farmakologická léčba by se měla nasadit i u nižšího TK než 140/90 mm Hg a vyšší, pokud je přítomna albuminurie nebo pokud je pacient ve (velmi) vysokém KV riziku.

Hypertenze a obezita

Obézní hypertonik má často i DM 2. typu. U obézních hypertoniků je třeba více antihypertenzních léků k dosažení cílového TK než u neobézních. Hypertenze je častěji rezistentní. Existuje málo velkých prospektivních studií o léčbě hypertenze u obézních pacientů (většinou jsou to subanalýzy velkých studií nebo observační studie).

Existují silné důkazy, že redukce hmotnosti vede nejen k úpravě metabolických rizikových faktorů, ale také k poklesu TK. Redukce hmotnosti snižuje aktivitu sympatiku a zlepšuje regulaci natriuretických peptidů. Velkým problémem je, že málo pacientů dokáže udržet sníženou hmotnost delší dobu. Existuje málo studií, které by sledovaly vliv antiobezitik na TK u hypertoniků. Topiramát/fentermin (není povolen v Evropě) v malé dávce snížil hmotnost i TK u obézních hypertoniků. Semaglutid podávaný 1x týdně více snížil hmotnost i TK (2,8–4,5 mm Hg) ve srovnání s liraglutidem. Tirzepatid podávaný 1x týdně snižuje TK i hmotnost v závislosti na dávce ve srovnání s placebem. Léčba metforminem a inhibitory SGLT2 je v asociaci s mírným poklesem hmotnosti.

Bariatrická léčba obezity je spojena s větší a dlouhodobou redukcí hmotnosti a se sníženou KV nemocností a úmrtností. Dlouhodobý pokles TK po bariatrických operacích je relativně mírný. U obézních hypertoniků po bariatrické redukci hmotnosti došlo ke snížení počtu antihypertenzních léků a vymizení rezistentní hypertenze.

U pacientů s hypertenzí a nadváhou nebo obezitou je doporučena redukce hmotnosti (I/A). Thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika a betablokátory mají některé nevhodné metabolické účinky, přesto k dosažení cílového TK je kombinace těchto léků často nutná (I/A). Kombinace GIP/GLP-1 RA nebo léčba GLP-1 RA by neměla být indikována ke kontrole TK u pacientů s obezitou (III/C). Obézní pacient by neměl být indikován k bariatrické terapii kvůli kontrole TK (III/C). Kombinace GIP/GLP-1 RA nebo GLP-1 RA snižuje TK nepřímo v souvislosti s redukcí hmotnosti (II/B). U obézních pacientů s hypertenzí a DM by měly být preferovány anti-diabetické léky, které redukuje hmotnost i TK (II/B).

Komentář

Thiazidům podobná diuretika by měla být preferována u obézních hypertoniků (stejně jako u diabetiků), protože především indapamid nemá nežádoucí metabolické účinky na glukózu ani lipidy, jak prokázaly klinické studie.

Hypertenze v dalších specifických situacích: Obstrukční spánková apnoe, CHOPN, astma bronchiale, dna, revmatologické choroby, glaukom

doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

Obstrukční spánková apnoe

Poruchy spánku, zejména ve smyslu nedostatečného spánku, zvyšují kardiovaskulární riziko a mohou se podílet na vzniku arteriální hypertenze. Obstrukční spánková apnoe (OAS) způsobuje opakovanou noční hypoxii v důsledku četných hypopnoických a apnoických pauz s následnou aktivací sympatiku, systémovou vazokonstrikcí a aktivací prozánětlivého stavu a oxidačního stresu. Hypertenze způsobena OSA je **často spojována s maskovanou hypertenzí a noční hypertenzí. Farmakologická léčba hypertenze těchto nemocných se neliší od léčby populace bez OSA**, tedy využíváme všech léků hlavních tříd. Snížení krevního tlaku bylo také popsáno při podávání blokátorů aldosteronového receptoru. Terapie pomocí kontinuálního pozitivního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP) má výrazný vliv na kvalitu spánku nemocných, a tedy i kvalitu života, ale pokles krevního tlaku je malý. Větší prospěch z léčby CPAP na krevní tlak byl dokumentován u nemocných mladších 60 let s nekontrolovanou hypertenzí a s těžkou desaturací krve kyslíkem na počátku léčby.

Astma bronchiale

Epidemiologické studie naznačují zvýšenou prevalenci hypertenze u astmatiků ve srovnání s pacienty bez astmatu. Bylo také popsáno, že hypertenze je spojena s tíží astmatu, sníženou funkcí plic a sníženým objemem usilovného výdechu za jednu sekundu (FEV1). Tito jedinci mají často vyšší riziko rozvoje KV příhod. Z nefarmakologických přístupů je nejdůležitější zanechání kouření. Pro medikamentózní léčbu hypertenze jsou **nejvhodnější blokátory kalciových kanálů**, neboť mohou podporovat relaxaci hladkého svalstva průdušek. Mezi blokátory systému RAS by měly být **preferovány sartany**, neboť oproti inhibitorům ACE nezvyšují riziko rozvoje suchého dráždivého kašle. Dále se doporučuje **nepodávat beta-blokátory pro riziko bronchokonstrikce**. Jedná se o kontroverzní téma. Pokud je beta-blokátor indikovaný a znamená vysoký benefit pro pacienta je nutno zvážit všechna rizika a postupovat velmi individuálně. Konečně je nezbytné nezapomínat, že kombinace beta-adrenergických agonistů a kortikosteroidů v léčbě astmatu může vyvolat nežádoucí kardiovaskulární komplikace v důsledku zvýšení srdeční frekvence a krevního tlaku.

CHOPN

Hypertenze je nejčastější komorbiditou u pacientů s CHOPN a obě nemoci jsou nezávisle spojeny se zvýšeným

rizikem KV příhod. Léčba hypertenze u pacientů s CHOPN by měla vzít v úvahu účinky skupin antihypertenziv na respirační funkce a možné interakce mezi antihypertenzivy a látkami používanými k léčbě CHOPN, jako jsou bronchodilatancia a kortikosteroidy, a to kvůli jejich možným vlivům na krevní tlak a srdeční frekvenci. V terapii platí obecně doporučená strategie. **Beta-blokátory, preferenčně beta-1 selektivní, je možno bezpečně podávat.**

Dna a kyselina močová

Prevalence hypertenze u pacientů s dnou je dvakrát vyšší než u pacientů bez dny (36 oproti 17 %), zatímco hyperurikémii (s dnou nebo bez ní) lze nalézt u více než jednoho ze čtyř pacientů s hypertenzí. Kromě toho je hypertenze nezávisle predikována vyššími hladinami kyseliny močové v séru a její prediktivní roli lze pozorovat také v dětství a dospívání. Dna je jednoznačně spojena se zvýšeným rizikem KV příhod. Nicméně prevence dny snížením sérové kyseliny močové pomocí alopurinolu nebo inhibitorů xanthinoxidázy vede jen k malému snížení krevního tlaku. Dosažení hladiny kyseliny močové v séru < 6,0 mg/dl (tj. 357 umol/l) doporučují nedávné směrnice věnované dně. Léky používané k léčbě dnových záchvatů jako je kolchicin, NSA a kortikosteroidy mohou negativně ovlivnit hodnoty a kontrolu TK u hypertoniků, což znamená, že za těchto okolností by mělo být zintenzivněno sledování jak v ordinaci, tak i mimo ni.

Antihypertenziva mají dobře známý rozdílný účinek na sérové hladiny kyseliny močové:

Hladiny se zvyšují při použití kličkových a thiazidových či thiazidům-podobných diuretik. ACE inhibitory, sartany, blokátory kalciového kanálu a beta-blokátory nemají žádný účinek, ačkoli u beta-blokátorů bylo popsáno snížené vylučování kyseliny močové ledvinami. Navíc mezi sartany byl u **losartanu prokázán urikosurický efekt a snížení výskytu dnových záchvatů**. Evropská doporučení navrhuji **předepisovat diuretika pacientům s dnou opatrně, ale nevyhýbat se jim, pokud jsou potřebná k dosažení kontroly TK**. Obecně by se lékaři měli snažit **používat nižší dávky diuretik**, protože účinek těchto léků na sérovou kyselinu močovou je závislý na dávce.

Autoimunitní onemocnění

Imunitně zprostředkovaná zánětlivá onemocnění, včetně revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy nebo systémové

vého lupus erythematoses, jsou spojena se zvýšenou prevalencí hypertenze, která je často nedostatečně diagnostikována a špatně kontrolována. Zvýšení KV rizika spojeného s imunitně zprostředkovanými zánětlivými onemocněními souvisí pouze částečně s tradičními KV rizikovými faktory a lze jej pravděpodobně připsat zánětlivým změnám v cévním systému.

Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida je spojena se zvýšeným rizikem KV onemocnění. Zdá se, že většina v současnosti používaných chorobu modifikujících antirevmatických léků nemá podstatný vliv na krevní tlak. NSAID a glukokortikoidy zvyšují krevní tlak a mohou způsobit klinicky významnou hypertenzi nebo zhoršení kontroly TK u léčených hypertoniků. Krevní tlak by měl být u revmatoidní artritidy snižován **přednostně pomocí blokátorů kalciového kanálu a inhibitorů RAS**, protože u tohoto onemocnění byla prokázána nadměrná aktivace této osy. Základní onemocnění by mělo být léčeno protizánětlivými léky, ale současně se snažit vyhnout vysokým dávkám NSA.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida je spojena se zvýšeným kardiometabolickým rizikem vedoucím k nadměrnému výskytu KV onemocnění. Psoriáza je běžné, chronické zánětlivé onemocnění kůže a kloubů, které postihuje 2–4 % běžné dospělé populace. Nedávné studie naznačují, že psoriáza, zvláště je-li závažná, může být nezávislým rizikovým faktorem aterosklerózy, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Hypertenze převládá u pacientů s psoriatickou artritidou (20–25 %) spolu s obezitou a několika metabolickými abnormalitami zahrnujícími glukózový a lipidový profil. U pacientů s psoriatickou artritidou by měl být TK **snížen podle obecných doporučení pro antihypertenzní léčbu, přednostně pomocí inhibitorů RAS a blokátorů kalciového kanálu. Beta-blokátory mohou spouštět nebo zhoršovat psoriázu** a je třeba se jim vyhnout nebo je používat velmi opatrně. U pacientů s hypertenzí a psoriatickou artritidou by měla být pravidelná kontrola glykémie.

Systémový lupus erythematoses

Kardiovaskulární onemocnění jsou důležitou příčinou morbidit a mortality u systémového lupus erythematoses, jež jsou výsledkem působení faktorů s protrombotickými a/nebo aterosenními vlastnostmi. Kromě malých starých nekontrolovaných studií **není k dispozici žádná studie zaměřená na hypertenzi** u této skupiny nemocných. 10letá míra přežití pacientů se systémovým lupus erythematoses se během posledního půlstoletí významně zlepšila a nyní dosahuje 92 %, což je důsledek včasného rozpoznání mírnějších případů a zlepšení specifické i obecné lékařské

péče, např. léčba imunosupresivy, náhrada funkce ledvin a léčba komorbidit, včetně hypertenze.

Glaukom u hypertenze

Glaukom je hlavní příčinou slepoty, která postihuje více než 60 milionů lidí na celém světě. Primární glaukom s otevřeným úhlem je nejběžnějším typem glaukomu, který představuje více než 90 % všech případů. Rozvoj a progres glaukomu je ovlivněna komplexními interakcemi mezi arteriálním TK, nitroočním tlakem a očním perfuzním tlakem. Vysoký TK může vést k vysokému nitroočnímu tlaku se zvýšenou produkcí komorové vody přisuzované vysokému průtoku krve řasinkami a kapilárnímu tlaku, jakož i nízkému odtoku vody v důsledku zvýšeného episklerálního venózního tlaku. Naopak nízký TK, ať už spontánní nebo v důsledku antihypertenzní terapie, může snížit oční perfuzní tlak, což však hrozí ischemickým poškozením zračkového nervu. Z dostupných dat víme, že je hypertenze významně spojena s glaukomem a její časná léčba oddaluje výskyt glaukomu až o 2 roky.

Zdá se však, že nejen vysoký, ale i nízký tlak jsou rizikové faktory pro glaukom. V tomto ohledu je důležité vědět, že nitrooční tlak se také mění podle polohy těla. V poloze na zádech, a tedy během spánku, je pozorován vzestup nitroočního tlaku vedoucí ke snížení očního perfuzního tlaku. Noční hypotenze zaznamenaná pomocí ABPM úzce koreluje s progresí glaukomu. Souvislost mezi nočním TK a glaukomatózní neuropatií zračkového nervu je zejména u extrémních dipperů (pokles systolického tlaku v noci o více než 20 % průměrných denních hodnot). Kromě odchylek cirkadiálního rytmu tlaku a polohy těla může antihypertenzní léčba ovlivnit také oční perfuzní tlak. Léky podávané navečer mohou vést k výraznějšímu nočnímu poklesu tlaku a větším výpadkům zorného pole. Navíc různá antihypertenziva mohou mít různý vliv na nitrooční tlak a glaukom. Použití beta-blokátorů bylo spojeno s nižším nitroočním tlakem a také se sníženým rizikem glaukomu zřejmě důsledkem blokady sympatických nervových zakončení v ciliárním epitelu s poklesem produkce komorové vody. Inhibitory RAS byly spojovány s vyšším nitroočním tlakem a zvýšeným rizikem glaukomu. Nicméně data z registrů však naznačují, že všechna antihypertenziva kromě vazodilatancií (např. hydralazin) zpomalují progresi glaukomu.

Celkově vzato nejen hypertenze, ale také nízké hodnoty tlaku, extrémní noční pokles a vysoká 24hodinová variabilita TK jsou spojeny se zvýšeným rizikem glaukomu. U hypertoniků s glaukomem by proto měly být cílové hodnoty TK doporučené pro obecnou hypertenzní populaci sledovány s opatrností a mělo by se používat 24hodinové monitorování krevního tlaku, aby se zabránilo noční hypotenzii.

Hypertenze v těhotenství

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiovaskulární prevence, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Hypertenze v těhotenství zůstává i nadále hlavní neporodnickou komplikací těhotenství, která se vyskytuje asi v 10 %. Současná nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze přinášejí novinky ve 3 oblastech:

- klasifikace hypertenze
- prevence preeklampsie
- prahová hodnota pro zahájení medikamentózní léčby hypertenze

Klasifikace hypertenze

Klasifikace hypertenze je uvedena v *Tabulce 1*. I nadále je zásadní rozlišit mezi pre-existující hypertenzí a gestační hypertenzí. Mění se definice preeklampsie, která již ne-

trvá na přítomnosti proteinurie a může být nahrazena dysfunkcí jiného orgánu matky (akutní poškození ledvin, poškození jater, neurologické nebo hematologické komplikace, uteroplacentární dysfunkce). Objevuje se nová podjednotka gestační hypertenze nazvaná transitorní gestační hypertenze, která je obvykle zachycena v ambulanci a mizí s opakovaným měřením TK v průběhu několika hodin. Je spojena se 40% rizikem rozvoje trvalé gestační hypertenze, proto je doporučeno pečlivé sledování.

Prevence preeklampsie

Ačkoliv etiologie preeklampsie zůstává i nadále nejasná a jedinou definitivní léčbou je porod, je doporučeno pre-

Tabulka 1: Klasifikace hypertenze v těhotenství

A. Pre-existující hypertenze

Hypertenze předcházející graviditu nebo diagnostikovaná před 20. týdnem těhotenství většinou přetrvává déle než 42 dní po porodu. Může být provázena proteinurií:

1. esenciální
2. sekundární

B. Gestační hypertenze

Hypertenze vzniká v průběhu těhotenství, nejčastěji po 20. týdnu těhotenství, ve většině případů vymizí do 42 dnů po porodu. Může být provázena proteinurií.

Transitorní gestační hypertenze

Obvykle zachycena v ambulanci a vymizí s opakovaným měřením TK v průběhu několika hodin, je spojena se 40% rizikem rozvoje trvalé gestační hypertenze, proto je doporučeno pečlivé sledování

Preeklampsie

Gestační hypertenze provázená významnou proteinurií (exkrece proteinu ve 24hodinovém vzorku moče > 0,3 g/den nebo poměr albumin/kreatinin v náhodném vzorku moče ≥ 30 mg/mmol) nebo dysfunkcí jiného orgánu matky:

- akutní poškození ledvin (kreatinin ≥ 90 μmol/l)
- poškození jater (zvýšení ALT nebo AST > 67 μkat/l +/- bolest v pravém horním kvadrantu břicha nebo v epigastriu)
- neurologické komplikace (eklampsie, změna duševního stavu, oslepnutí, cévní mozková příhoda nebo častěji hyperreflexie provázená klonickými křečemi, silnými bolestmi hlavy a přetrvávajícími scotomami)
- hematologické komplikace (trombocytopenie – počet destiček < 150 000/μl, diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolýza)
- uteroplacentární dysfunkce (restrikce růstu plodu, abnormální Dopplerovské signály v umbilikální tepně nebo odumření plodu).

C. Pre-existující hypertenze + „naroubovaná“ gestační hypertenze s proteinurií

Pre-existující hypertenze provázená dalším vzestupem TK a exkrecí proteinu ve 24hodinovém vzorku moči > 3 g/den po 20. týdnu těhotenství.

D. Hypertenze neklasifikovatelná před narozením

Pokud byl krevní tlak měřen poprvé po 20. týdnu těhotenství, je nutné ověření 42. den nebo po 42. dnu po porodu. Pokud hypertenze vymizí, pak je nutná reklasifikace jako gestační hypertenze s proteinurií nebo bez proteinurie; pokud hypertenze přetrvává, je nutná reklasifikace jako pre-existující hypertenze.

ventivní podávání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (ASA) u žen s vysokým rizikem rozvoje preeklampsie (hypertenze v předchozím těhotenství, chronické ledvinné onemocnění, autoimunitní onemocnění jako např. lupus erythematosus nebo antifosfolipidový syndrom, diabetes 1. nebo 2. typu, preexistující hypertenze). Nově bylo zjištěno vysoké riziko rozvoje preeklampsie u všech těhotenství počatých metodami asistované reprodukce, riziko je obzvláště vysoké v případech transferu zmrazeného embrya (1). Nízká dávka ASA je také doporučena ženám se středním rizikem rozvoje preeklampsie (s více než jedním faktorem středního rizika rozvoje preeklampsie: první těhotenství, věk ≥ 40 let, interval mezi těhotenstvími > 10 let, BMI ≥ 35 kg/m² při prvním vyšetření v těhotenství, výskyt preeklampsie v rodině, vícečetné těhotenství). Podávání nízké dávky ASA (100–150 mg) je třeba zahájit do 16. týdne těhotenství (ideálně od 11. týdne) a pokračovat do 36. týdne těhotenství.

Prahová hodnota pro zahájení medikamentózní léčby hypertenze

Na základě výsledků studie CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) (2) je doporučeno zahájit medikamentózní léčbu hypertenze v těhotenství (preexistující i gestační při hodnotách TK $\geq 140/90$ mm Hg. Cílem léčby je dosáhnout hodnot $< 140/90$ mm Hg. Současně je doporučeno nesnižovat hodnotu DTK na hodnoty < 80 mm Hg.

Antihypertenziva doporučená v těhotenství

Léky první volby zůstává labetalol a alfa-metyldopa. Alternativně lze použít nifedipin XL. Na rozdíl od hypertenze mimo těhotenství se upřednostňuje titrace dávek v monoterapii ve srovnání s kombinací malých dávek dvou a více antihypertenziv.

LITERATURA

1. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):449.
2. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. N Engl J Med. 2022;386(19):1781–92.

Kombinační léčba, polypill

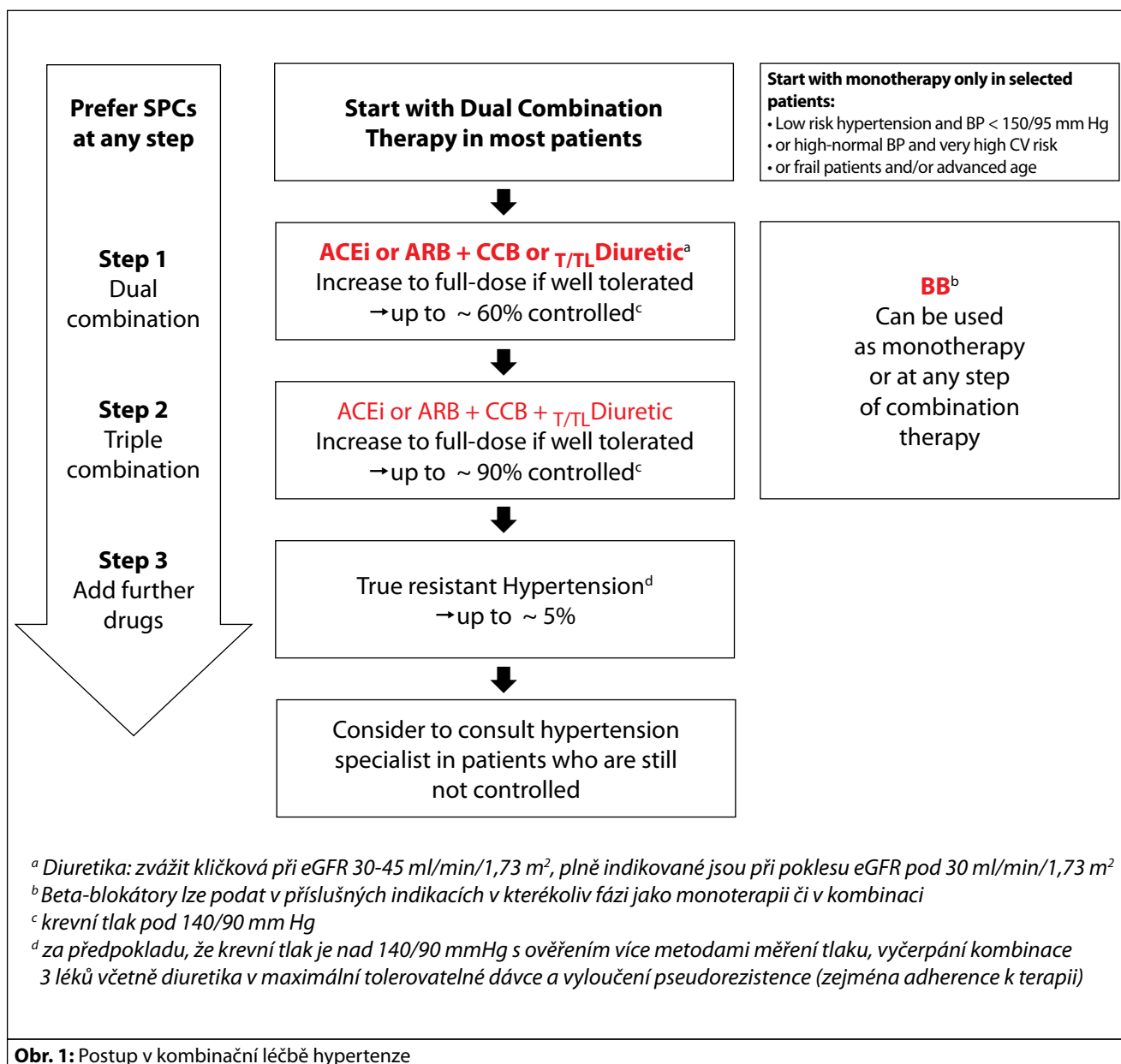
doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

Evropská doporučení shrnula základní postupy pro léčbu na základě úrovně kvality důkazů a její síly následovně:

Tabulka 1: Kombinační léčba hypertenze		
Doporučení	Úroveň kvality důkazů	Síla doporučení
Snížení TK by mělo být upřednostněno před výběrem specifických tříd antihypertenziv, protože přínos léčby do značné míry pramení ze vlastního poklesu TK.	I	A
Pět hlavních tříd léků prokazatelně účinně snižuje krevní tlak a KV příhody. Tyto třídy a jejich kombinace jsou doporučovány jako základ antihypertenzních léčebných strategií.	I	A
U většiny hypertoniků se doporučuje zahájit terapii rovnou dvoukombinací léků. Výhodné kombinace by měly obsahovat blokátor RAS (buď inhibitor ACE nebo sartan) s blokátorem kalciového kanálu nebo thiazidovým/thiazidovým podobným diuretikem. Lze použít i jiné kombinace pěti hlavních tříd léčiv.	I	A
Monoterapii lze zvážit u pacientů s: • hypertenzí 1. stupně a nízkým rizikem, pokud je TK pouze okrajově zvýšený (méně než 150 mm Hg STK a 95 mm Hg DBP) • vysoký normální TK a velmi vysoké KV riziko • u křehkých pacientů či ve vysokém věku	I	C
Pokud není krevní tlak kontrolován úvodní dvoukombinací léků s použitím maximální doporučené a tolerované dávky příslušných složek, měla by být léčba navýšena na trojkombinaci, obvykle blokátor RAS + blokátor kalciového kanálu + thiazidové/thiazidům podobné diuretikum.	I	A
Pokud není TK kontrolován ani trojkombinací léků s maximálními tolerovanými dávkami příslušných složek, doporučuje se prodloužit léčbu dle doporučení pro rezistentní hypertenzi.	I	A
Použití kombinace jedné pilulky (single pill) by mělo být preferováno v jakémkoli kroku léčby, tj. během zahájení terapie kombinací dvou léků a v jakémkoli dalším kroku léčby.	I	B
Beta-blokátory by měly být použity jako základní pilíř léčby v indikacích jako je: • Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) • Antiischemická léčba u chronických koronárních syndromů • Kontrola srdeční frekvence u fibrilace síní	I	A
Příznivé působení beta-blokátorů lze zvážit ve specifických situacích (Tabulka 2).	I	C
Kombinace dvou blokátorů RAS se nedoporučuje kvůli zvýšenému riziku nežádoucích účinků, zejména renální selhání.	III	A

Volba kombinační antihypertenzní léčby je shrnuta v následujícím diagramu.



Tabulka 2: Indikace beta-blokátorů v monoterapii či kombinační léčbě
Ischemická choroba srdeční, stav po infarktu myokardu, angina pectoris
Srdeční selhání s redukovanou EF
Srdeční selhání se zachovanou EF při ICHS, arytmií či tachykardií
Fibrilace síní
Ženy plánující otěhotnění / hypertenze v těhotenství
Vybrané klinické stavy, kde může být beta-blokátor přínosem:
Arteriální hypertenze s klidovou frekvencí nad 80/min
Perioperační hypertenze
Velké nekardiologické operace
Neadekvátní tlaková odpověď na zátěž a stres
Hyperkinetická cirkulace
Posturální ortostatická tachykardie
Ortostatická hypotenze
Obstrukční spánková apnoe
Ischemická choroba dolních končetin s klaudikacemi
CHOPN
Portální hypertenze s jícnovými varixy
Glaukom
Hypertyreóza a thyreotoxikóza
Hyperparatyreoidóza v urémii
Migrény
Esenciální tremor
Úzkostné poruchy
Psychiatrické poruchy (posttraumatická porucha)

Aktuální evropská doporučení zauímají mnohem smířlivější postoj k beta-blokátorům a podrobněji definují indikace, kde je možno tuto léčbu použít, a to nad rámec jednoznačných indikací (označených tučně). *Tabulka 2* obsahuje základní indikace dle ESH.

Polypill strategie

Jako polypills se označuje podání více léků v jedné tabletě – obvykle jednoho nebo dvou antihypertenziv a statinu s nebo bez nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. K dispozici jsou různé třídy antihypertenziv, obvykle včetně ACE inhibitoru. Důvody jsou následující:

1. hypertonici mají často také dyslipidémii a zvýšené KV riziko
2. zjednodušení léčby, tj. jedna pilulka spíše než více pilulek denně, zlepšuje adherenci k léčbě, která je u hypertenze nízká

Bioekvivalenční studie naznačují, že i když jsou léky kombinovány v polypills, různé látky si zachovávají svůj očekávaný účinek. V sekundární prevenci, zejména u pacientů s prodělaným infarktem myokardu bylo prokázáno, že použití polypills je provázeno lepší adherencí k léčbě ve srovnání se samostatně podávanými. A na základě těchto důkazů bylo použití polypills doporučeno k léčbě infarktu myokardu. Polypills bez nízké dávky aspirinu mohou být použity v primární prevenci u hypertoniků s dyslipidemií a zvýšeným KV rizikem, zatímco použití těch s aspirinem by mělo být omezeno na sekundární prevenci. Potenciální nepříjemností může být omezená flexibilita dávek složek polypills a také omezený potenciál dostupných polypills dosáhnout nižších hodnot LDL-cholesterolu a krevního tlaku. To může vyžadovat samostatné podávání dalších léků s částečnou ztrátou výhod polypillu.

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi – verze 2023

Kapitola Měření krevního tlaku a jeho variabilita

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Přístroje na měření krevního tlaku

Přímé invazivní měření krevního tlaku (TK) v tepenném řečišti se v klinické praxi neuplatňuje, a proto se spoléháme na nepřímá měření. **Auskultační měření** je stále zlatým standardem. V klinickém použití je dnes na ústupu, protože tato metoda vykazuje chyby způsobené vyšetřujícím, např. preferenci nuly jako poslední číslice, ale auskultační měření je stále zásadní metodou pro validizaci přístrojů pracujících na jiném principu, především **oscilometrických (automatických) tonometrů**. Ty se uplatňují nejen při měření TK v ordinaci, ale také při 24hodinovém monitorování a domácím samoměření TK. Preferujeme používat přístroje s pažní manžetou, avšak pokud není možné dobře přiložit manžetu na paži, **můžeme použít validizovaný zápěstový tonometr**.

Jsou vyvíjeny **přístroje bez použití manžety**, které používají různé senzory a také strojové učení. Jsou vyvíjeny především jako součást chytrých hodinek, náramků či telefonů. Tyto přístroje mají velký potenciál v tom smyslu, že zvyšují povědomí o hypertenzi, ale dosud existují nevyřešené problémy – je to především přesnost měření. Pro validizaci přístrojů měřících pomocí manžety existuje jednotný protokol, ale ten nelze použít pro přístroje, které měří TK bez manžety a poskytují často mnoho hodnot – ty jsou však silně závislé na poloze horní končetiny. Dalším problémem je nutná častá kalibrace přístroje (až několikrát za 24 hodin). Proto tyto přístroje nemohou v současné době být využity pro diagnostiku a léčbu hypertenze.

Měření krevního tlaku v ordinaci

Konvenční měření TK v ordinaci je nejlépe prostudovanou metodou, která poskytuje nejvíce informací ohledně diagnózy, klasifikace hypertenze, role TK coby rizikového faktoru kardiovaskulárních nemocí, protektivního vlivu antihypertenzní léčby, prahových hodnot hypertenze a cílových hodnot TK při léčbě.

Nevýhodou metody je častá špatná standardizace měření; je nutno dodržovat stejné podmínky (viz Obr. 1). Jsou to především poloha těla, použití validizovaného tonometru a velikost manžety. Ta musí mít adekvátní velikost – nejdůležitější je použití široké manžety u obézních nemocných. U oscilometrických tonometrů se používá vždy originální manžeta, a to taková, s níž byla provedena validizace přístroje. Diagnózu hypertenze lze provést na základě dvou

až tří návštěv ordinace v rozpětí 1–4 týdnů; výjimkou je hypertenze 3. stupně, kdy již při první návštěvě můžeme zahájit léčbu. TK měříme třikrát a bereme v úvahu průměr 2. a 3. měření. Při první návštěvě ordinace provádíme měření na obou horních končetinách, ideálně přístrojem, který umožňuje simultánní měření. V případě, že difference je soustavně větší než 10 mm Hg, provádíme další měření na končetině s vyšším TK.

Měření krevního tlaku ve zdravotnickém zařízení bez přítomnosti personálu

Toto měření má výhodu v tom, že je lépe standardizováno. Poskytuje nižší hodnoty než konvenční měření, podle některých prací podobné těm naměřeným mimo ordinaci, ale některá data ukazují na to, že mezi tímto měřením a domácím TK nebo 24hodinovou monitorací může být značná diskrepance. Dalším problémem je fakt, že existuje velká variabilita v rozdílech mezi konvenčním měřením a touto metodou u jednotlivých nemocných, což znemožňuje zavést jakýsi korekční faktor, který by umožnil vztahovat takto naměřené hodnoty k výsledkům velkých studií, vesměs získaným konvenčním měřením. Proto se jeví jako nejlepší řešení měřit TK v ordinaci běžným standardním způsobem: použít automatický přístroj, provést tři měření, a to za správných podmínek popsanych výše.

Měření krevního tlaku v nemocnici

Na nemocničních odděleních jsou preferovány automatické tonometry, případně hybridní přístroje, které umožňují i auskultační měření. Je výhodné, jestliže je možné přístroj naprogramovat tak, aby provedl opakovaná měření.

Co se týká měření TK v intenzivní péči, bylo ukázáno, že panuje dobrá shoda mezi oscilometrickým a přímým intraarteriálním měřením v případě, že TK je v rozmezí normotenze. U nemocných s hypotenzí oscilometrické měření podhodnocuje TK a při hypertenzi naopak nadhodnocuje. Proto u nemocných v kritických stavech má být zvažováno přímé měření TK.

Centrální krevní tlak

Centrální TK je odhadován z tvaru pulzové vlny po adjustaci na hodnotu TK měřeného běžným způsobem manžetou přiloženou na paži. Použití centrálního TK je zdůvodněno

z patofyziologického hlediska tím, že právě tomuto tlaku jsou vystaveny orgány, kde dochází ke kardiovaskulárním příhodám. Výsledky studií zabývajících se predikcí kardiovaskulárních příhod jsou nejednoznačné, existují práce ukazující na větší schopnost předpovídat příhody ve srovnání s brachiálním TK, ale spíše převažují práce s negativními výsledky. Proto měření centrálního TK nelze doporučit pro rutinní použití u hypertenzních nemocných. Jedinou **indikací je izolovaná systolická hypertenze u mladých**, kde periferní TK může být disproporčně vysoký v porovnání s normálním centrálním TK.

Domácí měření krevního tlaku

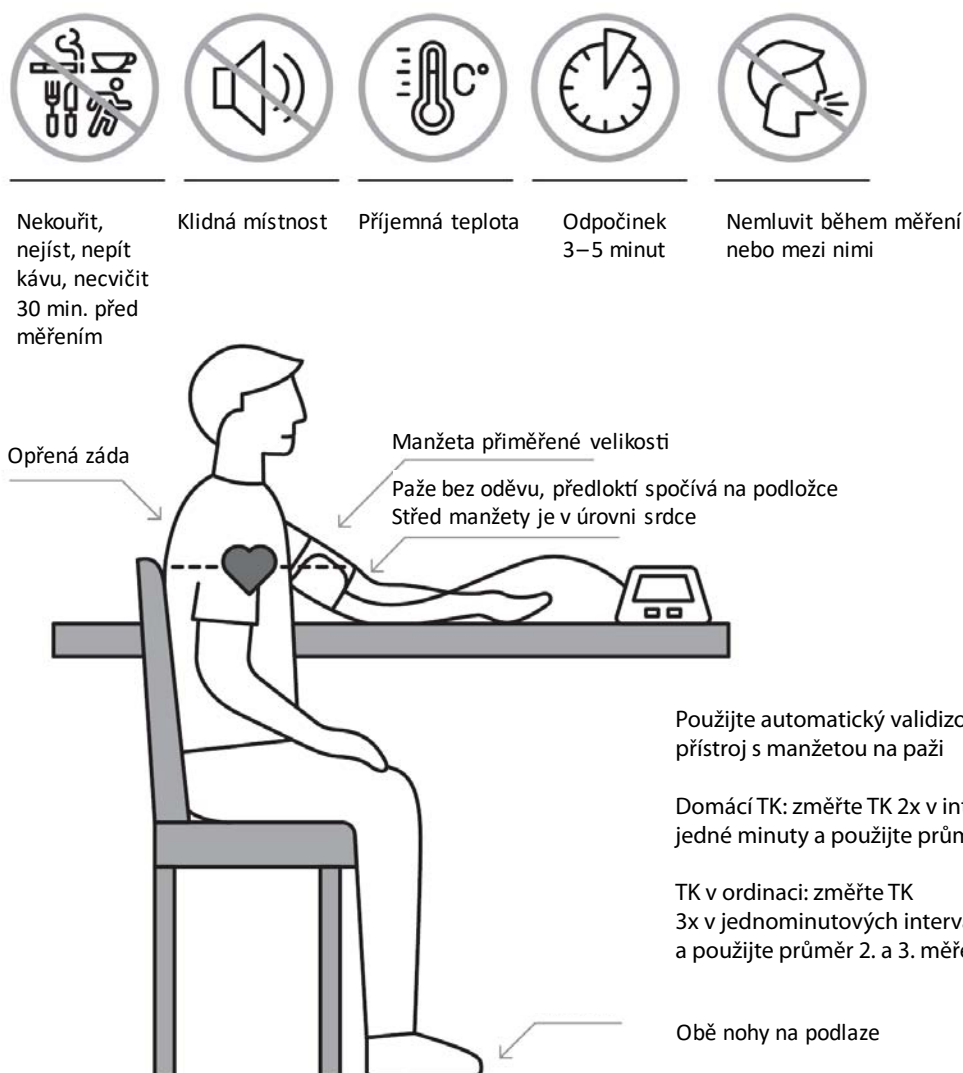
Je to obecně přijímaná **metoda pro dlouhodobé sledování kontroly hypertenze** samotnými pacienty. Domácí měření TK je lépe reprodukovatelné nežli měření v ordinaci a lépe předpovídá poškození cílových orgánů a kardiovaskulární příhody. V kombinaci s TK v ordinaci je schopno identifikovat hypertenzi bílého pláště a maskovanou hypertenzi. Domácí TK je v průměru nižší než TK v ordinaci, přičemž

rozíl mezi ním a TK v ordinaci se zmenšuje s hodnotami TK; také hranice hypertenze je nižší: 135/85 mm Hg (viz *Tabulka 1*) Za cílový domácí TK při léčbě je považována hodnota < 130/80 mm Hg – ta však je spíše empirická, není definována na základě přesných výsledků.

Domácí TK by měl být měřen před plánovanou návštěvou lékaře, a to 7 dní (nejméně 3 dny), vždy dvoje měření ráno před užitím léků a dvoje měření večer. Podmínky měření jsou velmi podobné těm při měření TK v ordinaci.

Ambulantní monitorování krevního tlaku

Ambulantní monitorování krevního tlaku (AMTK) má stejné výhody oproti měření TK v ordinaci jako domácí měření TK a navíc poskytuje informace o variabilitě TK a ranním vzestupu TK. Zmíněné parametry zpřesňují prognózu nezávisle na průměru 24hodinového monitorování. **Nejcennější je informace o TK v noci**, protože noční TK predikuje kardiovaskulární příhody lépe než denní TK, kdy jejich riziko je výrazně zvýšené u nemocných s absencí poklesu TK nebo s noční hypertenzí.



Obr. 1: Podmínky měření krevního tlaku v ordinaci a doma

Tabulka 1: Hodnoty krevního tlaku (v mm Hg) užívané k definici hypertenze při různých typech měření		
	Systolický tlak	Diastolický tlak
Měření TK v ordinaci	≥ 140	≥ 90
24hodinové monitorování TK	≥ 130	≥ 80
průměr v denní době	≥ 135	≥ 85
průměr v noční době	≥ 120	≥ 70
Měření TK v domácích podmínkách	≥ 135	≥ 85

AMTK není určeno pro časté opakování zejména proto, že vyšetření může být náročné pro nemocného, především během spánku. Hlavním omezením v interpretaci výsledků je fakt, že, a že tedy nemůžeme přímo určit cílový TK při léčbě.

O domácím měření TK i o AMTK platí, že nám **chybějí zásadní informace o tom, jak řídit léčbu hypertenze a jaký je vztah snižování těchto parametrů k prognóze**. Je tomu tak proto, že nebyly provedeny žádné prospektivní randomizované studie léčby hypertenze, kde by byla sledována kardiovaskulární morbidita a mortalita. I přes toto omezení současná **doporučení podporují používání těchto metod**, a to nejen ve specifických situacích, protože jejich výsledky poskytují užitečné klinické informace. Podle situace konkrétního pacienta je možno vybrat jedno z vyšetření nebo provést obě dvě, protože výsledky vyšetření se nepřekrývají, nýbrž doplňují. Data z obecné populace ukazují, že **riziko příhod se progresivně zvyšuje s počtem patologických hodnot TK měřeného všemi třemi základními metodami** (TK v ordinaci, domácí TK, AMTK; studie PAMELA).

Variabilita krevního tlaku

Je všeobecně známo, že TK je nesmírně variabilní parametr, přičemž krátkodobá variabilita je vyšší u hypertenze. Bylo prokázáno, že soustavná léčba hypertenze snižuje také variabilitu TK. Existují data ukazující, že variabilita hodnot TK naměřených během návštěvy lékaře mají prognostickou hodnotu a obdobně to platí také o variabilitě hodnot domácího TK, když se srovnávají záznamy z jednotlivých dnů. Avšak **máme silné důkazy o prognostické hodnotě pro dlouhodobou variabilitu**, zejména pak pro srovnávání hodnot TK při různých návštěvách lékaře, vzdálených od sebe 6–12 měsíců; takto stanovená variabilita predikuje nejen kardiovaskulární příhody, ale také zhoršení ledvinových funkcí, a to nezávisle na průměrných hodnotách TK. Parametrem, kterému bychom měli věnovat pozornost, je tzv. **TTR – time on therapeutic range – tedy čas strávený s TK v terapeutickém rozmezí**. Nemocný má strávit alespoň 75 % času s TK v terapeutickém rozmezí. Dru-

hým parametrem, který byl studován, je tlaková nálož (BP load), která se vypočte jako poměr hodnot TK při dosažení cílových hodnot a všech naměřených hodnot TK ve sledovaném období.

Závěrem lze konstatovat, že tato kapitola evropských doporučení je napsána precizně a srozumitelně, byť je hodně podrobná, stejně jako celá doporučení. Rozebraná problematika přináší dobrý všeobecný přehled a většina uvedených faktů se příliš neliší od předchozích doporučení. **Co tedy doznalo změn?** V kapitole o **měření TK v ordinaci** bylo v doporučeních z roku 2018 uvedeno, že máme měřit TK tak dlouho, až dosáhneme dvou hodnot, které se od sebe liší méně než 10 mm Hg, a ty potom vzít v úvahu; maximum mělo být 6 měření. Toto doporučení jednak nemá žádnou solidní oporu v datech a jednak je nerealistické. Současná doporučení se vrátila rozumně ke způsobu, který byl použit zejména v epidemiologických studiích (provést tři měření a z nich vzít v úvahu poslední dvě). I toto je někdy v běžném provozu obtížné, ale měli bychom tento postup dodržovat, přinejmenším u nemocných, kteří mají hodnoty TK v pásmu hypertenze. Nově je komentováno **měření TK bezmanžetovými přístroji**, které zatím příliš neovlivní klinickou praxi, ale vzhledem k oblibě nositelné elektroniky je namísto této oblasti sledovat a být připraven na dotazy pacientů. **V sekci o domácím měření TK se nově objevuje cílová hodnota <130/80 mm Hg**, ale autoři správně uvádějí, že je spíše empirická, a je tedy na zvážení, zda se jí máme držet. Nově se oprávněně objevila **kapitola o variabilitě krevního tlaku**. Tato problematika je již dlouhou dobu studována a existuje řada zajímavých výsledků, které jsou zatím málo přenášeny do klinické praxe. Mimo tento oddíl, v rámci rozboru speciálních situací, je v doporučeních rozebráno **měření TK u fibrilace síní**. Zatímco přechodí doporučení preferovala auskultační měření, **současná doporučení staví na rovněž měření auskultační a oscilometrickou metodou**. Ukazuje se totiž, že nepřesnost měření, daná rozdílným plněním levé komory při arytmií, je u obou metod podobná, a u automatických tonometrů je snazší provádět větší počet měření, což je žádoucí.

a dlouhodobě udržovaná, může dojít k rozvoji tzv. jojo efektu. Tento efekt je mimo jiné často spojován právě s LCHF stravou, protože vedou ke ztrátě hmotnosti díky omezení příjmu sacharidů, což snižuje hladinu inzulínu a umožňuje tělu spalovat tuky jako zdroj energie. V případě, že dojde k přerušení dietních opatření a jedinec se vrátí ke svému původnímu jídelníčku s vyšším příjmem sacharidů, může dojít k nárůstu hladiny inzulínu s následným ukládáním tuků, což opět vede k návratu ztracené váhy či dokonce k jejímu nárůstu oproti váze výchozí. Novější studií popisující tuto problematiku je randomizovaná studie z roku 2018, jejíž výsledek dokazuje účinnost LCHF při redukci váhy, ale také větší zpomalení metabolismu se stále přítomným rizikem jojo efektu po návratu ke stravě bez restrikce (7).

2. LCHF a nedostatek vlákniny

Obecně platí, že nízkosacharidové diety mohou obsahovat nedostatek vlákniny, což může následně vést k poruchám funkce trávicího systému (zejm. snížení střevní motility či zácpa). Při dodržování LCHF diety se často cílí na vysoký příjem tuků a bílkovin na úkor sacharidů. Jelikož nejčastějšími zdroji vlákniny jsou právě potraviny obsahující též sacharidy (ovoce, celozrnné obiloviny, luštěniny), které v případě diety bývají omezovány, může tak docházet k jejímu nedostatku z důvodu potřebné restrikce oněch sacharidů (8). Jednou z novějších studií popisující vztah mezi LCHF a nedostatkem vlákniny je výzkum *Zhanga S. et al.*, která shrnuje, že low carb strava může způsobit změny v mikrobiomu, a to zejména pokles přirozených bifidobakterií se zvýšením patogenních druhů bakterií. Jako jeden z možných důvodů těchto změn byl zmiňován právě nedostatek vlákniny v těchto dietách. Shrnutím studie vyplynulo, že dodržování LCHF může mít také negativní dopad na střevní mikrobiotu a tím i na celkové zažívání (9).

3. LCHF a karence minerálů či vitamínů

Nízkosacharidová strava může také negativně ovlivnit příjem minerálů a vitamínů obsažených právě v potravinách (obiloviny, ovoce) s vysokým obsahem sacharidů, které jsou při dodržování diety omezovány. Podle velmi recentně publikovaného výzkumu *Storz MA. et al.* může low carb způsobit depleci zejména vitamínu C, vitamínu D, draslíku, hořčíku a vápníku. Tyto deficity mohou dále vést k negativním zdravotním dopadům (např. snížená imunita, svalová slabost a únava). Studie také poukazuje na to, že tato rizika se zvyšují s délkou trvání diety (10). Další studie *Churung-suk C. et al.* z roku 2019 se opět zaměřila na LCHF a její dopad na příjem vitamínů a minerálů s obdobným výsledkem, avšak pokud byly diety doplněny o dostatečné množství zeleniny a ořechů, byl příjem těchto mikronutrientů udržen na dostatečné úrovni (11).

4. LCHF a dehydratace

Pokud omezíme příjem sacharidů ve stravě, které fyziologicky vážou vodu díky svému hydrofilnímu charakteru, může pak dodržování nízkosacharidové stravy bez dostatečné hydratace vést k nechtěné ztrátě tekutin zvýšenou diurézou a dalším negativům (např. dopad na srdeční výkon) v důsledku snížení celkového objemu krve (12). Dle doposud publikovaných studií ale neexistuje jednoznačný důkaz o tom, že by konkrétně nízkosacharidové stravování vedlo k dehydrataci, pokud je dieta dodržovaná řádně.

5. LCHF a vliv na ledvinné funkce

Dalším zkoumaným vztahem při dodržování LCHF je také vztah mezi touto stravou a jejím vlivem na funkci ledvin, zejména na ovlivnění glomerulární filtrace (GFR). Diskutovaných mechanismů, díky kterým by mohlo dojít zejména ke snížení GFR při nízkosacharidové dietě, je několik. Jedním možným vysvětlením je zvýšená zátěž ledvin při konzumaci vysokého množství proteinů. Tento nadměrný příjem bílkovin může způsobit zvýšenou tvorbu dusíkatých odpadních látek, což může vést ke zhoršení funkce ledvin (13). Nicméně přesný mechanismus zůstává stále předmětem dalšího výzkumu, a ačkoliv nás napadají teorie negativního vlivu, tak doposud publikované studie ukazují spíše opak.

Publikace *Friedmana AN. et al.*, která porovnávala po dobu dvou let efekt na ledvinné funkce při dodržování low carb s vysokým obsahem proteinů versus nízkotučné diety, ukazuje, že u zdravých obézních jedinců nebyla LCHF dieta při hubnutí spojena se znatelně škodlivým účinem na GFR a albuminurii ve srovnání s dietou s nízkým obsahem tuků (14). Recentní metaanalýza *Oyabu C. et al.*, zabývající se opět účinky low carb na funkci ledvin, popisuje dokonce zvýšení GFR u jedinců s nadváhou a obezitou při dodržování této diety ve srovnání s kontrolní skupinou (15). Na druhou stranu existuje také možnost, že zvýšení GFR neodráží zlepšení renální funkce. Low carb a vysoko proteinové diety mohou vést k rozvoji glomerulární hyperfiltrace, hypertrofii glomerulů a zvýšenému tlaku v glomerulech, což může být jak příčinou, tak důsledkem renálního poškození (16). Z výsledků dosavadních studií tedy nelze říci, že by dodržování nízkosacharidového stravování vedlo ke zhoršení ledvinné funkce. Také ale poukazují na to, že pro zjištění ještě dlouhodobějších účinků na funkci ledvin je zapotřebí dalšího sledování (14). Měli bychom také brát v úvahu, že vliv diety na ledviny může být ovlivněn mnoha dalšími faktory, jako jsou například věk, pohlaví, zdravotní stav, a nejen restrikcí sacharidů (17).

6. LCHF a možnost rozvoje urolitiázy

Existuje hypotéza, že se při LCHF může zvyšovat riziko tvorby urolitiázy kvůli zvýšenému příjmu bílkovin a následnému uvolňování kyseliny močové při jejich metabolizaci. Nicméně již starší studie (*Shai I. et al.*, 2008) popisuje, že by LCHF neměla zvyšovat riziko vzniku konkrementů v močových cestách u zdravých jedinců, pokud dodržují dostatečný příjem tekutin (17). Avšak jedna z novějších systematických studií (*Acharya, P. et al.*, 2021) naopak ukazuje, že incidence ledvinových kamenů u pacientů na ketogenní dietě byla mírně vyšší než u lidí na jiných typech diet. Z tohoto lze odvodit možné riziko poškození ledvin při dlouhodobém konzumování striktní nízkosacharidové stravy (18).

7. LCHF a zvýšená tvorba ketoláték

Ketóza je fyziologickou reakcí na nedostatek sacharidů, při které tělo začíná spalovat tuky, produkovat ketolátky a využívat je jako zdroj energie. Popisovaný stav, kdy dojde k nárůstu hladiny ketoláték v krvi, se u zdravých jedinců zpravidla vyskytuje při zahájení některé z forem low carb, pro kterou je restrikce sacharidů typická (19). Zde můžou nastat jisté obavy, zdali při dlouhodobém LCHF stravování nedochází k jejich nadměrné produkci a tím k překročení bezpečné meze hladiny ketonů v krvi (obvyklá udávaná

horní hranice je 3 mmol/l). Zpravidla však po určité době od nasazení LCHF diety tělo přizpůsobí svou produkci ketolátů tak, aby udrželo rovnováhu mezi produkcí a využitím a nedošlo k překročení horní fyziologické hranice. Například metaanalýza Buena NB. *et al.* zmiňuje, že při řádném dodržování této stravy s dostatečným příjmem tekutin se překročení bezpečné hladiny ketolátů nemusíme obávat (20). Existují další vědecké studie diskutující nežádoucí účinky ketózy v souvislosti s restrikcí sacharidů, obvykle se však zaměřují na specifické situace, například pacienty s diabetem druhého typu, ale i zde můžeme i přes nárůst ketonů v krvi vidět, že k rozvoji ketoacidózy či jiných nechtěných efektů nedošlo (21).

8. LCHF a lipidy

Asi největší obavy v nás vyvolává fakt, že low carb je stravovací režim se zvýšeným příjmem tuků (zejména nasycených tuků a cholesterolu) na úkor sacharidů. Větší příjem tuků může totiž opět evokovat spojitost se zvýšeným KVS rizikem či samotnou aterosklerózou. Například studie Siri-Tarino PW. *et al.* z roku 2016 uvádí, že nízkosacharidová strava může zvyšovat tvorbu tzv. malých hustých LDL částic (sdLDL – *small dense low-density lipoprotein*), které jsou považovány za aterogenní (22).

Přestože mnoho studií ukazuje pozitivní ovlivnění lipidogramu (elevace HDL cholesterolu apod.) (23), některé studie naopak naznačují, že nízkosacharidová strava může u určitých skupin pacientů vést k dyslipidémii s negativním dopadem v podobě například zvýšeného KVS rizika (24, 25).

Nejnovější metaanalýza publikovaná začátkem roku 2023, která se zabývá specificky striktní, tedy ketogenní, formou diety a jejími účinky na lipidový profil u dospělých s normální váhou (BMI < 25 kg/m²) přináší několik zajímavých poznatků. Výsledky ukazují, že při dodržování této stravy došlo k signifikantní dyslipidémii, a to přesněji ke zvýšení hladiny celkového cholesterolu (cCH), dále cholesterolu s nízkou hustotou lipoproteinů (LDL-C) i apolipoproteinu B (apoB). Dále se také výrazně zvýšily hladiny HDL cholesterolu (HDL-C) i apolipoproteinu A (apoA) ve srovnání s kontrolními dietami. Hladiny triglyceridů (TAG) nebyly mezi ketogenní dietou oproti dietám jiným signifikantně odlišné. Závěrem studie vyplývá, že striktní low carb má nepříznivé účinky na cCH a LDL-C u dospělých s normální hmotností. I když zvýšení HDL-C může kompenzovat nepříznivé změny v lipidovém profilu, lidé s normální hmotností by měli zvážit riziko hypercholesterolémie (26). Zajímavou skupinou, kterou bychom neměli opomenout jsou tzv. hyper-responders. Dle studie z roku 2022 se jedná konkrétně o pacienty s nižším BMI, kteří jsou náchylnější k vyšší hladině LDL-C a u nichž právě po přechodu na low carb stravu dochází k výraznému zvýšení LDL-C. Zároveň ale tato strava u zmiňované skupiny jedinců vedla k celkovému zlepšení lipidového profilu v podobě příznivého HDL/TG poměru (27).

9. Vliv LCHF na riziko kardiovaskulárního onemocnění

Existuje velmi široká diskuse zabývající se vztahem mezi LCHF a zvýšeným rizikem KVS onemocnění, jak již bylo zmíněno výše. Pro příklad, už v úvodu zmíněná metaanalýza z roku 2021, ale i jiné studie staršího data ukazují, že nízkosacharidové diety nevedou ke zvýšení celkového KVS rizika a mohou mít určité pozitivní účinky například v podobě snížení hladiny triglyceridů a zvýšení HDL cholesterolu (6, 23).

Na druhé straně například studie z roku 2018 naznačovala, že tyto LCHF diety s vysokým obsahem tuků mohou naopak KVS riziko zvyšovat zejména u fyzicky neaktivních jedinců (28). Také velmi recentně publikovaný článek Hughesové S. popisuje výsledky studie probíhající 20 let, která zkoumala vztah mezi „keto-like“ dietou (typ LCHF diety se snahou dostat tělo do ketózy, ale s umožněním konzumace více sacharidů, obvykle 50–80 gramů za den, i bílkovin než u diety ketogenní) a opět rizikem vzniku KVS onemocnění. Výsledek ukázal, že ti, kteří se přikláníli ke keto-like dietě měli o 50 % vyšší riziko vzniku KVS onemocnění v porovnání se skupinou dodržující vyváženou stravu (29).

Je třeba si uvědomit, že toto je pouze jedna studie zaměřená na konkrétní typ diety a nelze na základě ní jednoznačně kategorizovat, že low carb obecně zvyšuje zmiňované riziko. Jednoznačně ale přináší další důležitá data k diskusi o tom, jaké typy strav jsou nejlepší pro udržení celkového zdraví a zdraví KVS systému. Závěry doposud zveřejněných studií zabývajících se touto problematikou jsou tedy v určitých ohledech stále rozporuplné a je třeba brát v úvahu, že každá studie má svá odlišná specifika a metodologie.

10. LCHF a tvorba zubního kazu

Americká i Britská zubní asociace informují o možné spojitosti mezi LCHF stravou a výskytem zubního kazu hned z několika důvodů. Jednou z příčin zvýšené kazivosti chrupu může být jen samotný snížený příjem sacharidů, což vede ke snížení produkce slin chránící zuby před kyselinami. Zároveň jsou některé druhy potravin bohaté na tuky a bílkoviny kyselé, což může také způsobit kyselé prostředí v ústech a s tím spojené poškození zubní skloviny (30, 31).

Shrnutí

V závěru lze konstatovat, že jako každá jiná dieta, tak i ta nízkosacharidová oplývá mnohými ověřenými benefity. Nicméně i LCHF strava může mít svá úskalí v podobě výše uvedených negativ, na která bychom měli při volbě diety pomýšlet (shrnutí viz přehledová *Tabulka 1*). Ačkoliv studie zabývající se nežádoucími efekty low carb probíhají v hojném počtu, je důležité se danou problematikou zabývat i nadále a získávat tak potřebné informace, zejména o bezpečnosti při dlouhodobém dodržování LCHF stravování a snažit se objasnit některé doposud rozporuplné výsledky.

Podpořeno MZ ČR - RVO (FNOL, 0098892)
a grantem IGA_LF_2022_03.

Tabulka 1: Přehledová tabulka negativ a pozitiv při dodržování nízkosacharidového stravování	
NEGATIVA LCHF	POZITIVA LCHF
omezený výběr potravin	redukce váhy
časová náročnost (plánování + příprava jídel)	zvýšení citlivosti na inzulin, lepší regulace hladin inzulinu
přechodná adaptace na nedostatek sacharidů	snížení závislosti na sacharidech a lepší kontrola hladin glykémie
riziko symptomatické hypotenze	snížení krevního tlaku s možností deeskalace antihypertenzní terapie
zvýšení hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a apolipoproteinu B	zlepšení lipidového profilu – zvýšení HDL cholesterolu, snížení triglyceridů
potenciální nedostatek vitamínů/minerálů	lepší kompenzace diabetu mellitu 2. typu s možností redukovat antidiabetickou terapii
náladovost a pocit únavy (v počátku dodržování LCHF)	dlouhodobě pocit vyšší energie a výdrž při vytrvalostních aktivitách
omezená konzumace vlákniny, snížená konzumace ovoce a zeleniny	snížení zánětlivých procesů
možné obtíže s trávením	zvýšení pocitu sytosti po menší porci jídla
riziko dehydratace	podpora ketózy – spalování tuků jako primárního zdroje energie

LITERATURA

- Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids*. 2009;44(4):297-309.
- Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2909-2918.
- Noakes T, a Windt J. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative re- view: a narrative review. *British Journal of Sports Medicine*. 2017, 51(2), 133.
- Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes*. 2017;7(12):304. doi:10.1038/s41387-017-0006-9
- Westman EC, Yancy Jr WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:36.
- Mansoor N, Vinknes KJ, Veierød MB, Retterstøl K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2016 Feb 14;115(3):466-79. doi: 10.1017/S0007114515004699. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26671205.
- Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, Luoto PK, Wolfe RR, Wong WW, Ludwig DS. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ*. 2018 Nov 14;363:k4583. doi: 10.1136/bmj.k4583. PMID: 30429127; PMCID: PMC6235056.
- Adam-Perrot A, Clifton P, Brouns F. Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev*. 2006 Feb;7(1):49-58. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00222.x. PMID: 16436102.
- Zhang S, Wu P, Tian Y, Liu B, Huang L, Liu Z, Lin N, Xu N, Ruan Y, Zhang Z, Wang M, Cui Z, Zhou H, Xie L, Chen H, Sun J. Gut Microbiota Serves a Predictable Outcome of Short-Term Low-Carbohydrate Diet (LCD) Intervention for Patients with Obesity. *Microbiol Spectr*. 2021 Oct 31;9(2):e0022321. doi: 10.1128/Spectrum.00223-21. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34523948; PMCID: PMC8557869.
- Storz MA, Ronco AL. Nutrient intake in low-carbohydrate diets in comparison to the 2020-2025 Dietary Guidelines for Americans: a cross-sectional study. *Br J Nutr*. 2022 Jun 22;129(6):1-14. doi: 10.1017/S0007114522001908. Epub ahead of print. PMID: 35730148; PMCID: PMC9991840.
- Churuangsuk C, Griffiths D, Lean MEJ, Combet E. Impacts of carbohydrate-restricted diets on micronutrient intakes and status: A systematic review. *Obes Rev*. 2019 Aug;20(8):1132-1147. doi: 10.1111/obr.12857. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31006978.
- Volek JS, Sharman MJ, Love DM, Avery NG, Gómez AL, Scheett TP, Kraemer WJ. Body composition and hormonal responses to a carbohydrate-restricted diet. *Metabolism*. 2002 Jul;51(7):864-70. doi: 10.1053/meta.2002.32037. PMID: 12077732.
- Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003 Mar 18;138(6):460-7. doi: 10.7326/0003-4819-138-6-200303180-00009. PMID: 12639078.
- Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, Klein S, Stein R, Miller B, Hill JO, Brill C, Bailer B, Rosenbaum DR, Wyatt HR. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Jul;7(7):1103-11. doi: 10.2215/CJN.11741111. Epub 2012 May 31. PMID: 22653255; PMCID: PMC3386674.
- Oyabu, C., Hashimoto, Y., Fukuda, T., Tanaka, M., Asano, M., Yamazaki, M., & Fukui, M. (2016). Impact of low-carbohydrate diet on renal function: A meta-analysis of over 1000 individuals from nine randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 116(4), 632-638. doi:10.1017/S0007114516002178.
- Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):43-53. doi: 10.1001/jama.293.1.43. PMID: 15632335.
- Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D. R., Witkow, S., Greenberg, I., ... & Tangi-Rozental, O. (2008). Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 229-241.
- Acharya, P.; Acharya, C.; Thongprayoon, C.; Hansrivijit, P.; Kanduri, S.R.; Kovvuru, K.; Medaura, J.; Vaitla, P.; Garcia Anton, D.F.; Mekraksak, P.; Pattharanitima, P.; Bathini, T.; Cheungpasitporn, W. Incidence and Characteristics of Kidney Stones in Patients on Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases* 2021, 9, 39. <https://doi.org/10.3390/diseases9020039>.

19. Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, Mangar D. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol.* 2015 Feb 2;6:27. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00027. PMID: 25698989; PMCID: PMC4313585.
20. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(7):1178-87. doi: 10.1017/S0007114513000548. Epub 2013 May 7. PMID: 23651522.
21. Gannon MC, Nuttall FQ, Saeed A, Jordan K, Hoover H. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2003 Oct;78(4):734-41. doi: 10.1093/ajcn/78.4.734. PMID: 14522731.
22. Siri-Tarino PW, Krauss RM. Diet, lipids, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Aug;27(4):323-8. doi: 10.1097/MOL.0000000000000310. PMID: 27389628.
23. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2012 Nov;13(11):1048-66. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x. Epub 2012 Aug 21. PMID: 22905670.
24. Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(2):384-393. doi:10.1038/s41430-020-00716-2
25. Norwitz NG, Soto-Mota A, Kaplan B, Ludwig DS, Budoff M, Kontush A, Feldman D. The Lipid Energy Model: Reimagining Lipoprotein Function in the Context of Carbohydrate-Restricted Diets. *Metabolites.* 2022 May 20;12(5):460. doi: 10.3390/metabo12050460. PMID: 35629964; PMCID: PMC9147253.
26. Joo M, Moon S, Lee YS, Kim MG. Effects of very low-carbohydrate ketogenic diets on lipid profiles in normal-weight (body mass index < 25 kg/m²) adults: a meta-analysis. *Nutr Rev.* 2023 Mar 17;nuad017. doi: 10.1093/nutrit/nuad017. Epub ahead of print. PMID: 36931263.
27. Norwitz, N., Feldman, D., Soto-Mota, A., et al. (2022). Elevated LDL Cholesterol with a Carbohydrate-Restricted Diet: Evidence for a "Lean Mass Hyper-Responder" Phenotype. *Current Developments in Nutrition*, 6(1), 144. ISSN 2475-2991. doi: 10.1093/cdn/nzab143.
28. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2018 Sep;3(9):e419-e428. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30122560.
29. Hughes, S. (2023). „Keto-like“ Diet Linked to Doubling of Heart Disease Risk. *Medscape.* [online].
30. American Dental Association. (2021). Is a Low-Carb Diet Bad for Your Teeth? [online] Available at: <https://www.mouthhealthy.org/en/nutrition/low-carb-diets> [Accessed 1 Apr. 2022].
31. British Dental Association. (2019). Low carb diets and dental health. [online] Available at: <https://bda.org/news-centre/blog/low-carb-diets-and-dental-health> [Accessed 1 Apr. 2022].

Hypertenze a zvýšená srdeční frekvence

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Zvýšená klidová tepová/srdeční frekvence nad 80/min. je považována za nezávislý rizikový faktor kardiovaskulární morbidity a mortality. Zvýšení tepové/srdeční frekvence je v klinické praxi u hypertenze poměrně časté a její výskyt je odhadován až na 30 % hypertenzních pacientů. Současný výskyt hypertenze a zvýšené tepové/srdeční frekvence tak může zvyšovat celkové KV riziko pacientů. Je tak logické, že bychom měli po důvodech zvýšené tepové/srdeční frekvence u hypertenze nejen pátrat, ale snažit se i vhodně terapeuticky intervenovat. Optimální hodnoty tepové/srdeční frekvence nejsou jasné, obvykle se uvádí snížení pod 80, resp. 75/min. Pro farmakologickou intervenci jsou nejčastěji používány kardioselektivní beta-blokátory. V klinické praxi však málokdy vystačíme s touto monoterapií. Díky častému výskytu zvýšené tepové/srdeční frekvence u osob s hypertenzí a dalšími KV onemocněními je užitečná kombinace betablokátoru a ACE-inhibitoru. V současné době máme jedinou fixní kombinace tohoto typu – beta-blokátor (bisoprolol) a inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) (perindopril) pod názvem COSYREL.

Klíčová slova: hypertenze, zvýšená tepová/srdeční frekvence, KV riziko, beta-blokátory, bisoprolol, perindopril

Všeobecné poznatky

Arteriální hypertenze je nejčastějším KV onemocněním a počet hypertenzních pacientů se v České republice blíží 2 milionům (1). Je zajímavé, že nezanedbatelná část hypertenzní populace (až 30 %) má trvale zvýšenou klidovou frekvenci na 80 tepů/min. (2, 3). Opakovaně je v této souvislosti diskutován vztah mezi mezi zvýšenou TF při měření v ambulanci a vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou pacientů s hypertenzí (3). Je tak jasné, že bychom měli u každé osoby s hypertenzí a zvýšenou srdeční frekvencí pátrat po příčinách a snažit se i vhodně terapeuticky intervenovat. Na možná rizika zvýšené tepové frekvence poukázala již starší Framinghamská studie (4), která se zaměřila na dlouhodobé sledování hypertenzních osob (2 037 mužů a 2 493 žen). Za 36 let sledování zemřelo 565 mužů a 367 žen z kardiovaskulárních (KV) příčin, přičemž každé zvýšení TF o 10 tepů/min. bylo asociováno s 20% zvýšením celkové mortality a 14% zvýšením KV mortality u obou pohlaví. Koronární mortalita se zvýšila o 16 % u mužů a o 12 % u žen.

Autoři studie CASTEL (The Cardiovascular Study in the Elderly) zkoumali vztah srdeční frekvence a mortality u starších osob (5) při 12letém sledování. Do studie bylo zařazeno 763 mužů a 1 175 žen ve věku 65 let a více a výsledky potvrdily, že vyšší TF nad 80/min je rizikovým faktorem KV mortality, zejména u mužské populace (5).

Je pravděpodobné, že nárůst tepové frekvence bude vyvolán zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému (SNS). V tomto kontextu jsou zajímavé výsledky italské studie, která si kladla otázku, od kterých hodnot TF dochá-

zí prokazatelně k nárůstu aktivity SNS. V této studii byla skupina hypertenzních rozdělena na dvě subpopulace podle výše klidové TF. Jako cut-off hodnota byl stanoven počet 80 tepů/min. Bylo zjištěno, že při TF vyšší než 80 tepů/min. (měřeno v ambulanci a rovněž i 24hod. monitorováním TK) byl patrný nárůst aktivity SNS měřené pomocí koncentrací noradrenalinu v žilní krvi (6.)

Vyšší srdeční frekvence je často pozorována u hypertenzních mladšího nebo středního věku s tzv. hyperkinetickou cirkulací (7) a rovněž i u osob s různými dalšími kardiovaskulárními onemocněními jako je ICHS či srdeční selhání.

Vyšší srdeční frekvence nad 75/min. u nemocných s doporučením k užívání beta-blokátorů může signalizovat i non-adherenci k této léčbě (8).

Jaký je mechanismus negativního působení zvýšené srdeční frekvence u hypertenze?

Logicky dochází 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.

Jak měřit tepovou/srdeční frekvenci?

Jednoduchým způsobem je měřit tepovou nebo srdeční frekvenci během návštěvy u lékaře současně s měřením TK.

Je však třeba si uvědomit, že získané hodnoty jsou značně variabilní díky existenci hypertenze bílého pláště u řady osob. Již dříve bylo prokázáno, že při měření v ambulanci dochází ke zvýšení TF až o 15 tepů/min. (9). Domácí měření může být rovněž zatíženo velkou variabilitou, a tak se zdá TF získaná při 24hodinovém měření TK (AMTK) jako validnější parametr. Pojďme se podívat, zda existuje klinické doporučení jak měřit TF u hypertoniků. V tomto kontextu existuje stanovisko Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2016 (3), které stručně sumarizujeme následovně: TF by měla být měřena spolu s TK vždy v rámci celkového vyšetření, měla by být provedena alespoň dvě měření a brán jejich průměr, před měřením by neměl pacient cvičit, kouřit, konzumovat alkohol a kávu, preferováno je měření v sedě, pacient by měl sedět pohodlně, bez překřížení nohou, počet tepů by měl být měřen po dobu nejméně 30 sekund, TF při 24 hod. monitorování je přesnější než hodnota získaná při návštěvě u lékaře. Diskutuje se rovněž i o významu noční TF díky snížené variabilitě v tomto období.

Co říkají stávající doporučení stran léčby?

Překvapivě nalézáme v tomto kontextu velmi málo informací. Současná mezinárodní, americká či kanadská guidelines tuto problematiku vůbec nezmiňují. Je zřejmé, že bychom měli v tomto kontextu preferovat látky snižující současně krevní tlak i srdeční frekvenci, zejména beta-blokátory. V loňském roce vydala Evropská společnost pro hypertenzi přehledné stanovisko týkající se komplexního použití beta-blokátorů (7), které se týká i subpopulace pacientů s vyšší tepovou/srdeční frekvencí. Toto stanovisko se promítlo i do nových evropských guidelines z letošního roku (2), která uvádějí komplexní a poměrně rozsáhlé indikace použití beta-blokátorů v klinické praxi (Tabulka 1). Některé sporné zmíněné indikace (např. ortostatická hypertenze??) neuvádím. Naopak mezi indikacemi nenacházím dříve uváděnou disekci aorty (7), což je překvapivé. V nových doporučených postupech ESC/ESH z roku 2023 je klidová hodnota TF nad 80/min. označována u pacientů s HT jako KV rizikový faktor, zejména ve vztahu ke zvýšenému riziku fibrilace síní, srdečního selhání a mortality (2). Nejsou však dostupná žádná data, která by podporovala specifickou cílovou hodnotu TF u pacientů s HT. Obvykle se však uvádí za vhodné snížení pod 80, resp. 75/min.

Co říkají vloni vydaná národní doporučení České společnosti pro hypertenzi (1)?

Stanovisko je uvedeno v Tabulce 2.

Zvýšení srdeční frekvence a sympatikus

Zvýšení srdeční frekvence závisí na alteraci autonomní regulace aktivity sinusového uzlu, což je asociováno se zvýšeným tonem sympatiky a redukovanou aktivitou parasympatiky (7). V nedávné italské studii bylo u hypertenzních pacientů s tepovou frekvencí nad 80/min. prokázáno zvýšení sympatické nervové aktivity pomocí mikroneurografie a měření hladin noradrenalinu v cirkulaci (6). V tomto kontextu se zdá být použití beta-blokátorů jako léku první volby nanejvýš vhodné a užitečné. Zvýšená srdeční frekvence může být u hypertenze rovněž i markerem přítomného srdečního selhání. Současné použití beta-blokátorů a ACE-inhibitorů se tak jeví jako klinicky přínosné.

Závěry:

Zvýšená klidová tepová/srdeční frekvence nad 80/min. je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality. Je překvapivé, že se tato situace vyskytuje až u 30 % hypertoniků. Často se jedná o mladé osoby s hy-

Tabulka 1: Indikace beta-blokátorů dle nových ESH guidelines (2)

Chronická ischemická choroba srdeční, antiischemická terapie
Stavy po infarktu myokardu: arytmie, angina pectoris, inkompletní revaskularizace, srdeční selhání
Akutní koronární syndromy
Srdeční selhání (HFrEF i HFpEF), zejména v případě ischemie, arytmií či tachykardie
Fibrilace síní: prevence, kontroly rytmu, kontrola frekvence
Ženy plánující graviditu, hypertenze v těhotenství
Hypertenze a zvýšená srdeční frekvence nad 80/min.
Perioperační hypertenze
Hlavní nekardiální operace
Výrazná tlaková reakce na fyzickou zátěž a stres
Hyperkinetická cirkulace
Posturální ortostatická tachykardie
ICHDK s klaudikacemi
CHOPN
Portální hypertenze
Glaukom
Hypertyreóza
Migrenosní cefalea
Esenciální tremor
Úzkostné syndromy
Posttraumatický stres

Tabulka 2: Léčba hypertenze u zvýšené srdeční frekvence (podle (1))

Zvýšená srdeční frekvence (SF) je u HT častá – 30 % nemocných?
SF nad 75 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 (BB), případně verapamil
Za rozumné se považuje udržovat klidovou SF pod 80/min.
KVO – kardiovaskulární onemocnění ICHS – ischemická choroba srdeční

perkinetickou cirkulací, anebo naopak o pacienty s dalšími KV onemocněními jako ICHS, srdeční selhání apod. Zvýšení tepové/srdeční frekvence reflektuje zvýšení sympatické nervové aktivity a naopak pokles aktivity parasympatiku. Je pochopitelné, že bychom měli po důvodech zvýšené tepové/srdeční frekvence pátrat a snažit se rovněž současně snižovat kromě krevního tlaku i hodnoty tepové/srdeční frekvence.

Ačkoliv nám chybí randomizované prospektivní klinické studie, beta-blokátory (zejména kardioselektivní) jsou v klinické praxi u hypertenze se zvýšenou tepovou/srdeční frekvencí lékem volby. S monoterapií beta-blokátory vystačíme však málokdy, za vhodnou, užitečnou a klinicky ověřenou je považována fixní kombinace bisoprololu s osvědčeným ACE-inhibitorem perindoprilem (Cosyrel).

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, suplementum 2022, 1-25.
2. Mancia G, Kreutz R et al.: 2023 ESH Guidelines for the management of Arterial hypertension. Journal of hypertension, 2023, DOI:10.1097/HJH.0000000000003480 in press.
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. Kociánová E, Táborský M, Václavík J. A practical approach to assessment of non-adherence to antihypertensive treatment. J Hypertens. 41(9):p 1371-1375, September 2023
9. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G et al. , Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate Lancet 1983; 2(8352): 695-8.

Proč je lepší kombinace statinu s ezetimibem než vysoce intenzivní monoterapie statinem u diabetiků s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem? (Subanalýza studie RACING)

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

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

Souhrn

K dosažení ambiciózního cíle LDL-cholesterolu u pacientů s diabetem a kardiovaskulárním onemocněním je doporučena intenzivní terapie statinem. V této subanalýze byla srovnána účinnost intenzivní léčby statinem v monoterapii ve srovnání s kombinovanou terapií nízkou dávkou statinu s ezetimibem. Bylo prokázáno, že kombinovaná terapie byla u těchto pacientů účinnější a vedla k menšímu vysazování nebo snižování dávek léku. Redukce složeného primárního cíle byla srovnatelná v obou léčebných skupinách.

Klíčová slova: statiny, kombinovaná terapie statin + ezetimib, sekundární prevence, diabetes mellitus

Summary

Intensive statin therapy is recommended to reach LDL-cholesterol ambitious goal in patients with diabetes in secondary cardiovascular prevention. In this substudy the effectiveness of intensive statin monotherapy and combined therapy by low dose statin plus ezetimibe was compared. Combined therapy was more effective and better tolerated than intensive monotherapy. Reduction of the composite primary endpoint was comparable in the both treated groups.

Key words: statins, combined therapy statin + ezetimibe, secondary prevention, diabetes mellitus

Úvod

Pacient s diabetem (DM) a s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO) v anamnéze je pacient ve velmi vysokém KV riziku. Vyžaduje proto intenzivní léčbu všech přítomných chorob a rizikových faktorů, a tedy i vysoce intenzivní terapii dyslipidemie. Primárním cílem léčby je hodnota LDL-cholesterolu (LDL-ch), která má být nižší než 1,4 mmol/l a zároveň je nutné snížit jeho výchozí hodnotu alespoň o 50 % (1). To vyžaduje jistě maximální dávky statinů (léků 1. volby u všech dyslipidemií). Diabetici však patří mezi ty pacienty, kteří mají větší výskyt celkové nebo částečné intolerance k léčbě statiny, a proto je nutná kombinace tolerované dávky statinu s dalšími hypolipidemiky, nejčastěji s ezetimibem. Zatímco statin snižuje produkci cholesterolu v jaterní buňce, a tím zvyšuje počet receptorů na povrchu těchto buněk, ezetimib brání reabsorpci cholesterolu ze střeva zpět do krve a také zvyšuje počet LDL receptorů, které více vychytávají cholesterol z krve. Kombinace statinu s ezetimibem byla prokázána jako účinná nejen na snížení hodnot LDL-ch, ale i KV příhod, a nejvíce právě u pacientů s DM po akutním koronárním syndromu, jak bylo prokázáno ve studii IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) (2, 3). Větší účinnost na snížení ASKVO byla

vysvětlena kromě vyššího celkového KV rizika u pacientů s DM ve srovnání s pacienty bez DM také větším počtem receptorů NPC1L1 (Niemannův-Pickův C1 like 1 protein) v tenkém střevě u diabetiků. Je také známo z malých japonských klinických studií, že ezetimib dokáže i v monoterapii zlepšit parametry inzulinové rezistence u pacientů s metabolickým syndromem, zmenšit objem viscerální tukové tkáně, zvýšit hladinu adiponektinu a příznivě ovlivnit postprandiální lipemii (4, 5). Právě velké VLDL částice bohaté na triglyceridy (TG) jsou zdrojem remnantních částic, které obsahují relativně hodně cholesterolu. Z kodaňských populačních studií je známo, že také remnantní cholesterol je významným kauzálním rizikovým faktorem ASKVO u pacientů s mírnou hypertriglyceridemií (6).

Studie RACING

Původní studie RACING (Randomized Comparison of Efficacy and Safety of Lipid-lowering with Statin Monotherapy Vs. Statin/ezetimibe Combination for High-risk Cardiovascular Disease) byla publikována v r. 2022. Je to multicentrická randomizovaná otevřená non-inferioritní klinická studie, která probíhala ve 26 centrech Jižní Korey. V této studii byla porovnávána účinnost intenzivní terapie

statinem (rosuvastatin 20 mg) verus kombinované terapie nízké dávky statinu (rosuvastatin 10 mg) s ezetimibem 10 mg. Do studie bylo zařazeno 1894 pacientů s DM a prodělanou ASKVO definovanou jako infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda, ischemická choroba dolních končetin nebo chronická ischemická choroba srdeční. Kontrolní skupinu tvořili pacienti bez DM, kteří byli také v sekundární prevenci ASKVO. Primárním cílem sledování byl složený cíl: KV úmrtnost, revaskularizace na srdci nebo tepnách dolních končetin, hospitalizace pro akutní koronární syndrom nebo nefatální cévní mozková příhoda. Studie trvala v průměru 3 roky. Kombinace nízké dávky statinu s ezetimibem byla non-inferiorní k intenzivní statinové monoterapii (kombinace 9,1 % versus monoterapie 9,9 %). Kombinovaná terapie vedla k významně vyššímu počtu pacientů s cílovým LDL-ch pod 1,8 mmol/l (72 % versus 58 %) a byla spojena s významně menším počtem pacientů s intolerancí (4,8 % versus 8,2 %) (7).

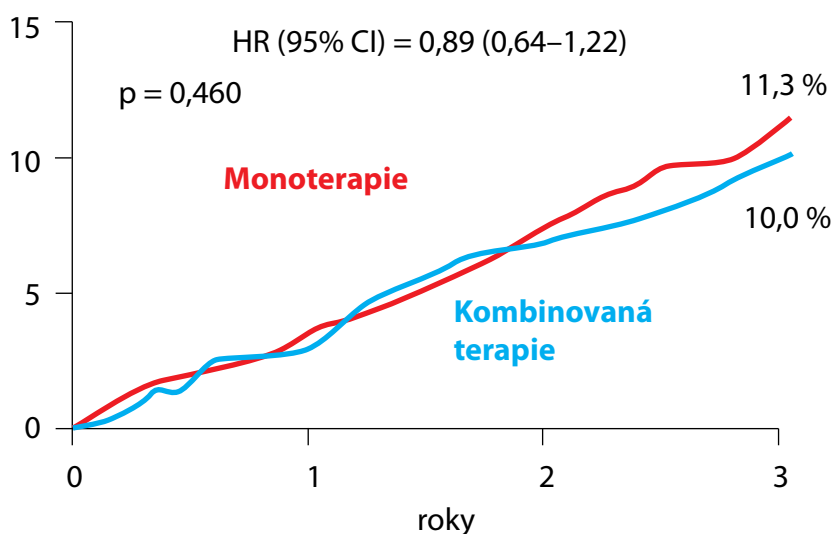
V r. 2023 byla publikovaná subanalýza z této studie zaměřená pouze na pacienty s DM v sekundární prevenci ASKVO (n = 1398). Rosuvastatin 10 mg v kombinaci s ezetimibem 10 mg užívalo 701 pacientů a rosuvastatin 20 mg v monoterapii užívalo 697 pacientů. Složený primární cíl, tj. 3-letá KV úmrtnost, revaskularizace na srdci nebo tepnách dolních končetin, hospitalizace pro akutní koronární syndrom nebo nefatální cévní mozková příhoda, se nelišil v obou léčených skupinách diabetických pacientů (Obr. 1). Významně lepší účinnost na snížení LDL-ch byla prokázána ve skupině s kombinovanou terapií rosuvastatin 10 mg a ezetimib 10 mg ve srovnání se skupinou léčenou intenzivní monoterapií rosuvastatinem 20 mg – $p < 0,001$ (Obr. 2). Vysazení nebo snížení dávky léků pro

intoleranci se vyskytovalo významně častěji ve skupině léčené monoterapií statinem (u 8,7 % léčených) ve srovnání s kombinovanou terapií (u 5,2 % léčených) – $p = 0,014$ (Obr. 3).

Subanalýza studie RACING má jisté limitace. Především v menším počtu pacientů s DM a ASKVO, což omezuje statistické zpracování. Jednalo se o otevřenou studii, ve které pacienti i lékaři znali podávanou terapii, a tedy nelze vyloučit nocebo efekt u skupiny pacientů léčených vysokou dávkou statinu, ale na druhé straně tato situace reflektuje skutečnou klinickou praxi. Jako u každé studie i do této byli zařazováni pacienti podle zařazovacích a vyřazovacích kritérií, a tak pacienti účastníci se studie jsou méně komplikovaní a mohou mít nižší celkové KV riziko než pacienti v běžné klinické praxi.

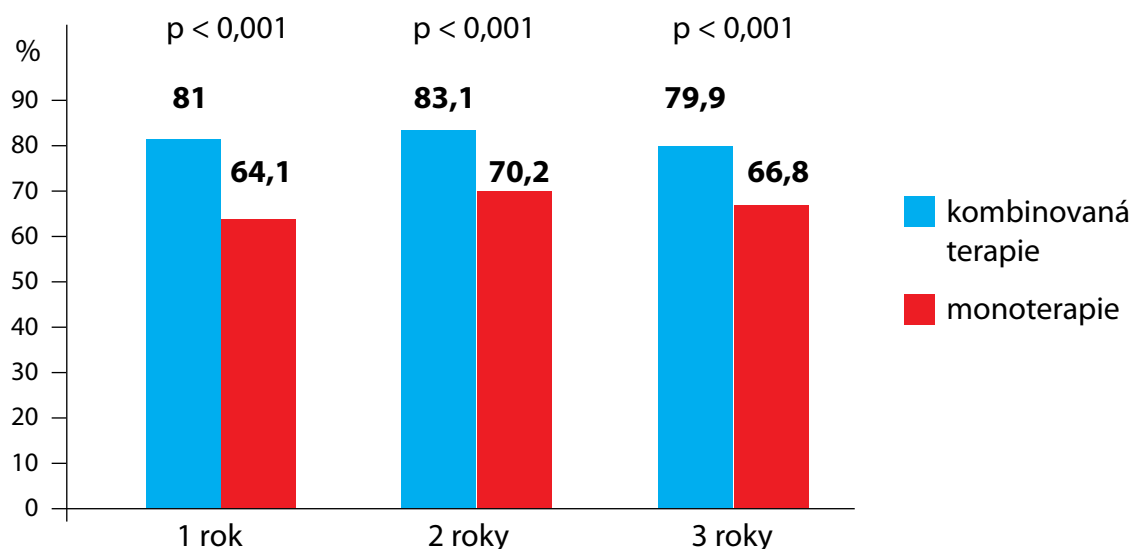
Závěr

I přes zmíněné limitace studie RACING její subanalýza přináší povzbudivé výsledky pro léčbu dyslipidemií u diabetiků v sekundární prevenci ASKVO. Intolerance vysokých dávek statinů je u pacientů s DM častá, a proto se tato léčba často nahrazuje kombinací nižší dávky statinu s ezetimibem. Tato subanalýza, která ukázala non-inferioritu kombinované terapie nízké dávky statinu s ezetimibem vůči intenzivní statinové monoterapii, podporuje naše časté počínání v každodenní péči. Tato kombinace měla v této studii stejný preventivní kardiovaskulární účinek jako intenzivní statinová monoterapie. Kombinační terapie byla účinnější na snížení hodnot LDL-ch a lépe tolerovaná než monoterapie vyšší dávkou statinu. Tyto výsledky by však měly být potvrzeny ještě ve velké prospektivní dlouhodobé studii.



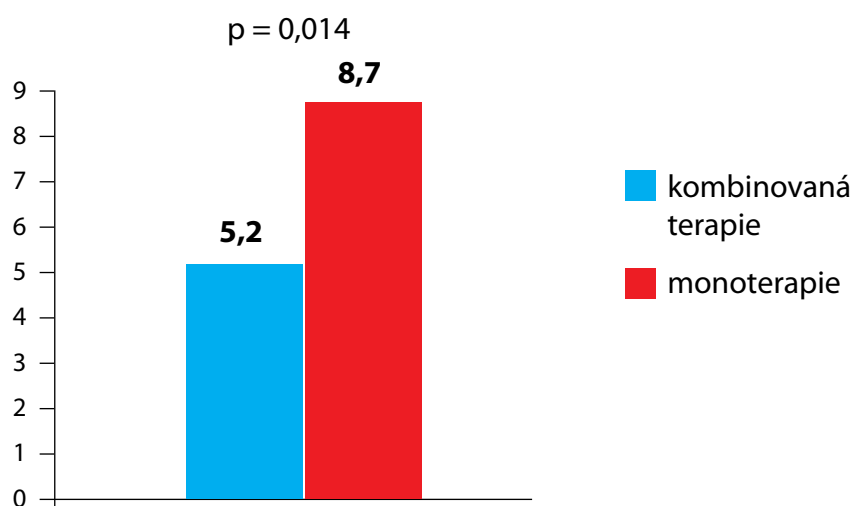
Složený primární cíl subanalýzy studie RACING byl srovnatelný ve skupině léčené vysoce intenzivní monoterapií statinem (rosuvastatin 20 mg) a ve skupině léčené kombinací nízké dávky statinu s ezetimibem (rosuvastatin 10 mg plus ezetimib 10 mg). Graf upraven podle citace 8.

Obr. 1: Kumulativní incidence (%) kardiovaskulárních cílů



Cílovou hodnotu LDL-cholesterolu dosáhli významně častěji pacienti s DM a ASKVO léčení kombinací nízké dávky statinu s ezetimibem oproti pacientům léčeným intenzivní monoterapií statinem. Graf upraven podle citace 8.

Obr. 2: Dosažení hladiny LDL cholesterolu < 1,4 mmol/l



Ve skupině léčené intenzivní monoterapií rosuvastatinem se významně častěji vysazovala nebo snižovala dávka statinu oproti skupině léčené kombinací nízké dávky statinu s ezetimibem. Graf upraven podle citace 8.

Obr. 3: Vysazení nebo snížení dávky léků pro intoleranci (%)

LITERATURA

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2020;41(1):111–88.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *MEJM* 2015; 372: 2387–2397.
- Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8): 911–921.
- Takase, H, Dohi, Y, Okado, T, et al.: Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42, s. 1287–1294.
- Hiramitsu, S, Miyagishima, K, Ishii, J, et al.: The effect of ezetimibe on lipid and glucose metabolism after a fat and glucose load. *J Cardiol*, 2012, 60, s. 395–400.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology *Circ Res* 2016;18(4):547–63.
- Kim BK, Hong SJ, Lee YJ et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:380–390.
- Lee YJ, Cho JY, You SCh, et al. Moderate-intensity statin with ezetimibe vs. high-intensity statin in patients with diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease in the RACING trial *Europ Heart J* 2023;44:972–983.



JEŠTĚ NÍŽE, JEŠTĚ LÉPE

-  **Fixní kombinace rosuvastatinu a ezetimibu¹**
-  **Možné titrace: 10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg¹**
-  **Účinně snižuje TC, LDL-C, TG, Apo B a zvyšuje HDL-C¹**

Zkrácená informace o přípravku: Delipid[®] Plus 10 mg/10 mg tvrdé tobolky; Delipid[®] Plus 20 mg/10 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tobolka obsahuje 10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg rosuvastatinu (ve formě zinečnaté soli rosuvastatinu/ezetimibu) **Indikace:** *Primární hypercholesterolemie:* Delipid[®] Plus je indikován jako přídatný prostředek k dietě při léčbě primární hypercholesterolemie jako substituční léčba u dospělých pacientů náležitě léčených jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve stejných dávkách jako ve fixní dávkové kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků. *Prevence kardiovaskulárních příhod:* Delipid[®] Plus je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a akutním koronárním syndromem (AKS) v anamnéze, kteří jsou dostatečně kontrolováni jednotlivými látkami podávanými současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci léčivého přípravku, ale ve formě samostatných přípravků. **Dávkování:** Doporučená denní dávka je jedna tobolka příslušné síly s jídlem nebo bez jídla. Bezpečnost a účinnost přípravku Delipid[®] Plus u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny, proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky (rosuvastatin, ezetimib) nebo na kteroukoli pomocnou látku, aktivní onemocnění jater, závažná porucha funkce ledvin, myopatie, těhotenství a kojení, současné užívání cyklosporinu. **Zvláštní upozornění:** Všechny pacienty zahajující léčbu je třeba poučit, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost, doporučuje se provést testy jaterních funkcí a kreatinínázy (CK) a také INR (u pacientů současně užívajících warfarin); pacienti s rizikem pro vznik diabetu by měli být klinicky a biochemicky monitorováni. * Statiny de novo mohou indukovat nebo zhoršit již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie. Přípravek Delipid[®] Plus musí být v případě zhoršení příznaku vysazen. **Interakce:** Delipid[®] Plus je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem; nedoporučuje se současné užívání rosuvastatinu a inhibitorů proteáz, inhibitorů transportních proteinů, gemfibrozilu a kyseliny fusidové. Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. V některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rhabdomyolýze. **Nežádoucí účinky:** Časté nežádoucí účinky: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, flatulence, myalgie, astenie, zvýšení ALT a/nebo AST. Výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku. ***Doba použitelnosti:** 3 roky. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí. **Balení:** 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 tvrdých tobolek v blistru tvarovaném za studena (OPA/AL/PVC//Al). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EGIS Pharmaceuticals PLC, Budapešť, Maďarsko. **Registrační čísla:** Delipid[®] Plus 10 mg/10 mg: 31/354/14-C; Delipid[®] Plus 20 mg/10 mg: 31/355/14-C. **Datum první registrace:** 1. 10. 2014. **Datum revize textu:** 10. 3. 2023

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Před předepsáním léku se, prosím, seznámte se Souhrnem údajů o přípravku.

Literatura: 1. SPC přípravku Delipid[®] Plus.

Kyselina bempedová, novinka mezi hypolipidemiky – co můžeme očekávat?

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

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

Abstrakt

Prevence kardiovaskulárních onemocnění se opírá o kontrolu známých rizikových faktorů aterosklerózy, přičemž z terapeuticky ovlivnitelných se nejvíce soustředíme na léčbu arteriální hypertenze a dyslipidemie. Důslednou léčbou těchto dvou onemocnění se nám daří stále více snižovat riziko rozvoje kardiovaskulárních příhod, jakkoli dosažení cílů doporučených odbornými společnostmi je často nelehké. Trvá tedy snaha o nalezení dalších potentních léků, které bychom mohli nabídnout nemocným, u kterých je maximální stávající léčba nedostatečná, případně ji netolerují. V dohledné době bude možné našim pacientům nabídnout nové hypolipidemikum, kyselinu bempedovou, která snižuje koncentraci LDL-cholesterolu omezením syntézy cholesterolu v hepatocyty, podobně jako statiny. Kyselina bempedová má dle klinických studií pozitivní vliv na redukci výskytu kardiovaskulárních příhod, což od moderního léku indikovaného v rámci preventivní péče očekáváme především.

Úvod

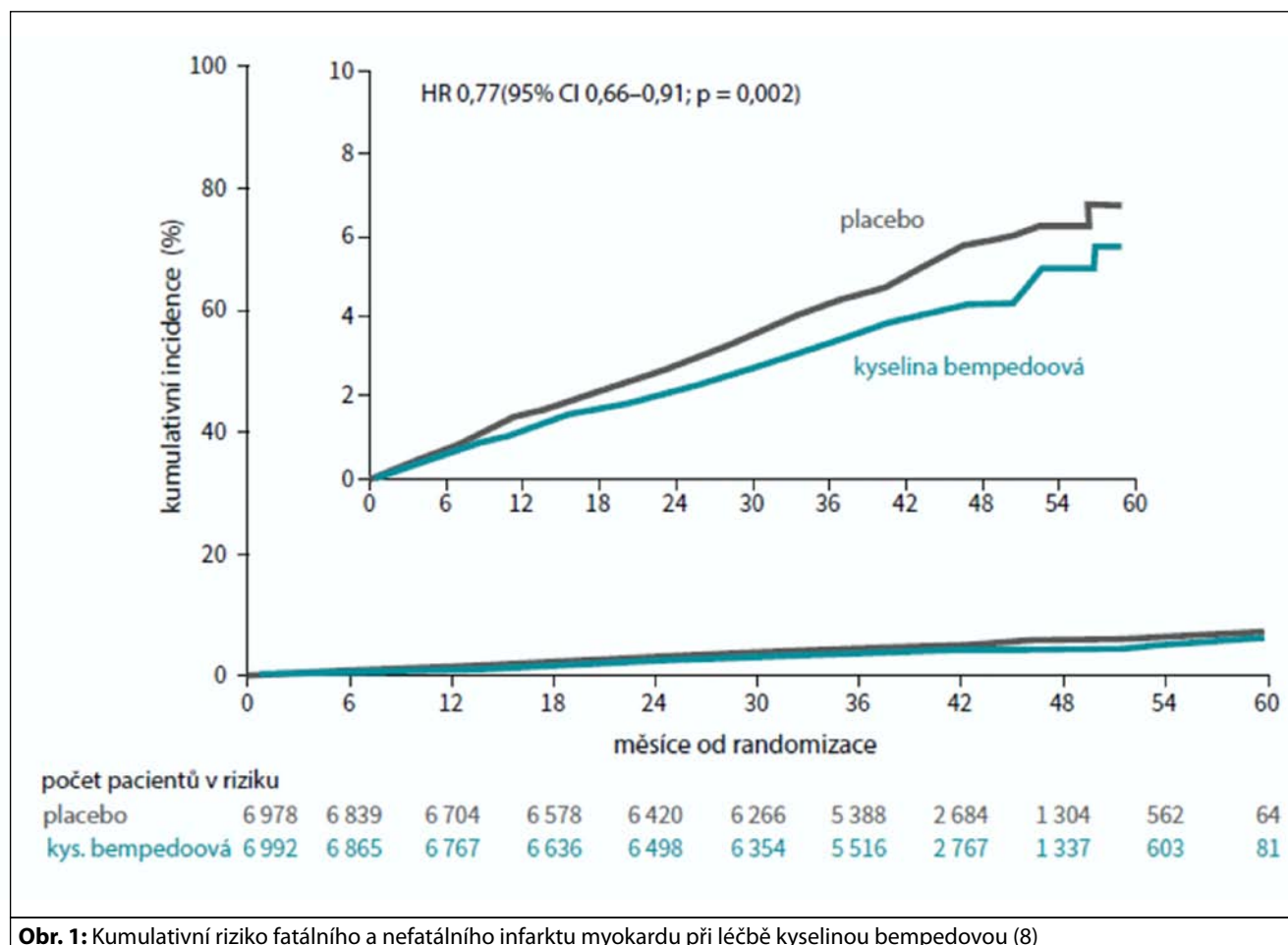
Ateroskleróza je podkladem celých 2/3 úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, což vede k úvaze, že valné většině těchto úmrtí bychom mohli účinnou prevencí zabránit. Za cílem snížení incidence KV příhod vede cesta přes kontrolu jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy a ovlivnění individuálního KV rizika. Zdánlivě jednoduchý proces je ovšem komplikován neochotou pacienta přistoupit na rozličné úpravy životního stylu či zahájení farmakoterapie, následně občasným výskytem intolerance indikované léčby či její nedostatečnosti. Naše snaha dosáhnout optimální hladiny sérových lipidů je jedním ze základních pilířů péče o kardiovaskulárně rizikové jedince. Zlatým standardem hypolipidemické léčby jsou široce užívané statiny, inhibitory endogenní syntézy cholesterolu v hepatocyty. Ani maximální dávky statinu, často v kombinaci s jiným hypolipidemikem, ovšem mnohdy nestačí k dosažení čím dál tím ambicióznějších koncentrací LDL-cholesterolu. Klinické studie opakovaně potvrzují, že pacienti z velmi nízkých hladin LDL-cholesterolu skutečně profitují, proto stále razíme známé pravidlo „čím níže, tím lépe“ (1). Jakkoli je teorie benefitu nízkých koncentrací LDL-cholesterolu mnohokrát prakticky dokázána autory intervenčních studií, klinická praxe je příběh zcela jiný a cílit k požadovaným koncentracím LDL-cholesterolu je často svízelné, především u vysoce rizikových nemocných (2). Proto trvá snaha o nalezení dalšího účinného hypolipidemika, které bychom mohli nabídnout pacientům netolerujících klasická hypolipidemika, ale také bychom jej mohli s již dostupnými léky (statiny, ezetimib, PCSK9 inhibitory a inclisiran) kombinovat. Moderní biologické léky v léčbě dyslipidemie (PCSK9 inhibitory a inclisiran) mají vynikající účinnost jak v redukci hladiny LDL-cholesterolu tak především v poklesu incidence KV

příhod, jsou ovšem vyhrazeny úzce specifikované skupině nemocných a mají jasné dané úhradové podmínky, což limituje jejich užití v klinické praxi. Proto je s napětím očekávána dostupnost molekuly, která by mohla být do konce letošního roku poskytnuta širšímu spektru rizikových osob s dyslipidemií – kyselina bempedová.

Kyselina bempedová

Toto nové hypolipidemikum působí podobně jako statiny, tedy inhibicí enzymu v endogenní syntéze cholesterolu v jaterní buňce, konkrétně ovlivněním adenosin trifosfát-citrát lyázy (ATC). Výhodou kyseliny bempedové je podávání v podobě proléčiva a její aktivace přímo v hepatocyty po navázání na koenzym A a vzniku účinné formy, bempedoyl-CoA (3) – tento krok a současně významný first-pass metabolismus ústí ve sníženou expozici aktivní látky v systémové cirkulaci (4) a výbornou toleranci s minimem nežádoucích účinků v proběhlých studiích (5, 6).

Účinek kyseliny bempedové na vysoce KV rizikové pacienty s průměrnou vstupní koncentrací LDL-cholesterolu 3,6 mmol/l byl zkoumán ve studii CLEAR Outcomes (7). Téměř 14 tisíc pacientů bylo v tomto průzkumu randomizováno k léčbě 180 mg kyselinou bempedovou či k podávání placeba. Průměrný věk účastníků studie byl 65,5 let, necelou polovinu tvořily ženy a primárním endpointem byl čtyřbodový MACE (úmrtí z KV-příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, koronární revascularizace). Po šesti měsících podávání studiové léčby/placeba zjistili autoři výraznější pokles koncentrace LDL-cholesterolu v terapeutické větvi ve srovnání s větví placebovou (-21,1 % vs. 0,8 %) (8). Především ale došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu rizika MACE (9) – incidence



Obr. 1: Kumulativní riziko fatálního a nefatálního infarktu myokardu při léčbě kyselinou bempedovou (8)

primárního cíle byla významně nižší u jedinců užívajících kyselinu bempedovou, a to o 13 % ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (819 příhod/11,7 % vs 927 příhod/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. Riziko vzniku infarktu myokardu, smrtícího či nikoli, pokleslo u pacientů léčených kyselinou bempedovou o 23 %: 261 (3,7 %) vs. 334 (4,8 %); HR 0,77; 95% CI 0,6–0,91; p = 0,002 – viz Obr. 1. Na druhou stranu autoři nepozorovali významný rozdíl ve výskytu cévních mozkových příhod (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) mezi jednotlivými větvemi. Za zmínku též stojí skutečnost, že podávání kyseliny bempedové vedlo k poklesu sekundárního endpointu, což byla hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, a to o celých 34 % (HR 0,66; 0,50–0,86).

Podkladem progresse aterosklerózy je generalizovaný zánětlivý proces (10), v nedávné době byl prokázán pozitivní vliv protizánětlivé léčby na progresi aterosklerózy a prevenci KV onemocnění (11). Dostupná data prokazují, že také kyselina bempedová je schopna snížit hladinu C-reaktivního proteinu (CRP), a to až o 42 %, především u osob se vstupně zvýšenou hladinou koncentrací ≥ 2 mg/l (12). V 6. měsíci studie CLEAR Outcomes byl zaznamenán pokles koncentrace CRP o 21,6 % (95% CI -23,7 až -19,6) ve větvi léčené kyselinou bempedovou (8). Navzdory těmto příznivým laboratorním nálezům aktuálně nemáme k dispozici důkazy o klinickém přínosu snížení koncentrace plazmatického CRP, které bylo navozeno léčbou kyselinou bempedovou.

U léčiv podávaných preventivně nás vždy velmi zajímá jejich bezpečnostní profil, ne jinak tomu je i v případě kyseliny bempedové. Bezpečnost kyseliny bempedové byla v rámci klinických studií komplexně hodnocena souhrnnou analýzou 3 621 pacientů užívajících účinnou látku či placebo v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu (13). Počet nežádoucích účinků způsobených léčbou (TEAEs – Treatment-Emergent Adverse Events) adjustovaných na expozici činil 87,1/100 osobo-roků pro kyselinu bempedovou a 82,9/100 osobo-roků pro placebo. Svalové obtíže, které v praxi vidáme v souvislosti s terapií statiny, byly v obou větvích referované s podobnou četností (léčebná 1,5/100 paciento-roků vs. placebová 2,0/100 paciento-roků). Podávání kyseliny bempedové bylo spojené s mírným poklesem hladiny hemoglobinu a mírnou elevací urey, kreatininu, kyseliny močové a jaterních aminotransferáz, což v provedeném průzkumu nemělo žádný klinický dopad a vše bylo plně reverzibilní po vysazení účinné látky. Ve shodě s observačními studiemi byl v terapeutické větvi pozorovaný častější výskyt dny (1,6/100 paciento-roků) ve srovnání s větví placebovou (0,5/100 paciento-roků). Vyšší incidence dnových záchvatů v souvislosti s terapií kyselinou bempedovou byl zaznamenán především u osob s anamnézou dny a jak příznaky, tak zvýšené koncentrace kyseliny močové byly po ukončení léčby opět plně reverzibilní. Tento nežádoucí účinek je s největší pravděpodobností způsobem inhibicí transportéru OATC2 v ledvinách, nejde tedy o toxický vliv léčby. Lehká elevace aminotransferáz v léčebné větvi (maximální do 3násobku horní hranice normy – 0,8/100 paciento-roků při podávání kyseliny bempedové

vs. 0,3/100 paciento-roků při podávání placebo) byla také přechodná, plně reverzibilní a klinický dopad nebyl žádný. Byla také zmíněna souvislost mezi léčbou kyselinou bempedovou a zvýšeným rizikem šlachových ruptur. Je třeba zdůraznit, že tento nežádoucí účinek byl pozorován pouze ve 2 studiích (CLEAR Harmony a CLEAR Wisdom), do nichž byl zařazen velice malý počet pacientů (pouze 10) a všichni nemocní měli alespoň jeden další rizikový faktor pro vznik šlachových ruptur (krom jiného také léčbu statiny). Jistě je nezbytné další zkoumání větších skupin léčených pacientů, aby byla odhalena případná kauzální souvislost těchto pozorování.

Autoři již zmíněné studie CLEAR Outcomes (8) ve svém průzkumu nepozorovali žádný rozdíl v incidenci závažných nežádoucích účinků či nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby. Účast ve studii předčasně ukončilo 2 035 osob (29,1 %), které užívaly účinnou látku, a 2 212 osob (31,7 %) na placebo. Výskyt předem stanovených nežádoucích účinků zvláštního zájmu byla také u obou větví srovnatelná – šlo o elevaci jaterních transamináz (4,5 % ve skupině léčené účinnou látkou vs. 3,0 % v placebové větvi) a renálních parametrů (11,5 % ve větvi léčebné vs. 8,6 % v placebové) – šlo opět o klinicky irelevantní vzestup hladin, v případě kreatininu průměrně o $4,42 \pm 17,68 \mu\text{mol/l}$. Myalgie byly kupodivu častěji hlášeny v placebové větvi (6,8 % vs. 5,6 % při léčbě kyselinou bempedovou). Častější byla incidence hyperurikemie při podávání kyseliny bempedové ve srovnání s placebem (10,9 % vs. 5,6 %), ovšem vzestup koncentrace byl také pouze mírný (průměrně o $45,2 \pm 71,38 \mu\text{mol/l}$ za 6 měsíců terapie). Nepatrně vyšší byla při podávání kyseliny bempedové také incidence dny (3,1 % vs. 2,1 %) a cholelitiázy (2,2 % vs. 1,2 %).

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

Výhledově bychom měli mít k dispozici dva typy potahovaných tablet obsahující kyselinu bempedovou – samostatně o síle 180 mg a ve formě fixní kombinace s 10 mg ezetimibu, obě podávané jednou denně. Jak lze předpokládat, terapie bude indikovaná k léčbě dospělých osob s familiární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií. Kyselinu bempedovou lze kombinovat se všemi aktuálně dostupnými hypolipidemiky u osob, které i přes maximální tolerovanou dávku statinu nedosahují cílových koncentrací LDL-cholesterolu. Současně můžeme kyselinu bempedovou podávat v monoterapii u těch pacientů, kteří léčbu statinem netolerují, nebo je u nich statin kontraindikován (14). Tato nová hypolipidemická léčba má velmi významný potenciál a může pomoci doáhnout cílových hladin sérových lipidů, především v rámci kombinační terapie. Ve formě fixní kombinace s ezetimibem nejenže přispívá ke zlepšení adherence k léčbě, ale je schopna dodatečně snížit hladinu LDL-cholesterolu až o dalších 40 %. Pokud se jedná o kombinaci kyseliny bempedové se statinem, je třeba opatrnosti při podávání starších molekul, jako je pravastatin, ale také

simvastatin. Společné podávání těchto léčiv může vést až k 2násobnému vzestupu koncentrace statinu, což zvyšuje riziko vzniku myopatie. Měli bychom se tedy vyhnout dávce > 20 mg v případě simvastatinu a dávce > 40 mg v případě pravastatinu (9). V současné době je podávání kyseliny bempedové v kombinaci s 80 mg simvastatinu kontraindikováno (14).

Dalším předmětem zájmu je také vliv kyseliny bempedové na glykemii a výskyt diabetu. Statiny, především jejich vysoké dávky, mohou mírně zvyšovat riziko nově vzniklého diabetu mellitu 2. typu (DM2T). Tento fakt jistě nepřevyšuje prospěšnost statinů, ale u nových potenciálních hypolipidemik se bude tímto směrem ubírat naše pozornost. Kyselina bempedová ovlivňuje hladinu glykemie, pozitivně. Metaanalýza zahrnující 2 419 pacientů léčených kyselinou bempedovou prokázala významný pokles případů nově diagnostikovaného DM2T, případně snížení počtu případů dekompenzace již probíhajícího onemocnění (OR 0,66; 95% CI 0,48–0,90) (15). Tyto výsledky byly potvrzeny v následující analýze, v níž roční počet případů nově diagnostikovaného DM2T u pacientů se vstupní normoglykemií činil při podávání kyseliny bempedové 0,3 % vs. 0,8 % u pacientů na placebo. Nemocní s prediabetem v době zahájení studie měli nový záchyt DM2T 4,7 % v terapeutické větvi vs. 5,9 % ve větvi placebové (16). U pacientů s diabetem nebo prediabetem kyselina bempedová signifikantně snižuje koncentraci HbA1c (o 0,12 %, resp. 0,06 %), a nezvyšuje lačnou glykemii.

I studie CLEAR Outcomes přinesla podobný závěr, protože celkový počet nově diagnostikovaného DM2T byl v léčebné větvi nižší (o 0,8–1 %), jakkoli nebyl zaznamenán pokles případů nově vzniklého onemocnění (HR 0,95; 0,83–1,09) (8).

Závěr

Perspektiva využití kyseliny bempedové v klinické praxi je široká. Lze ji indikovat jednak v rámci primární preventivní KV léčby u rizikových pacientů s familiární hypercholesterolemií, ale také u nemocných v sekundární prevenci. Obě skupiny pacientů spadají do kategorií vyššího KV rizika a nezřídka se potýkáme s nedostatečným efektem aktuálně dostupné hypolipidemické léčby. Poměrně velkou skupinu tvoří také osoby, kteří terapii statinem netolerují, případně snesou jen nižší dávku, nedostačující k dosažení cílové koncentrace sérových lipidů. Ve zmíněných případech budeme ochotně sahat po další účinné látce, která pomůže KV riziko našich nemocných dále redukovat. Indikaci kyseliny bempedové bychom také měli zvážit u pacientů s rizikem rozvoje diabetu. Jedná se o léčbu dobře tolerovanou a bezpečnou, její fixní kombinace s dalším dobře tolerovaným hypolipidemikem, ezetimibem, je vítanou formou také ke zlepšení adherence. Prozatím nemáme k dispozici data hodnotící vliv kyseliny bempedové v primární prevenci, ale vzhledem k pozitivnímu vlivu na glykemii a prozánětlivé markery by zřejmě i v tomto využití byla více než vhodná.

Podpořeno MZ ČR – RVO-VFN64165.

LITERATURA

1. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer—even at low risk. *BMC Med* 2020; 18(1): 320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01792-7>>.
2. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. [DA VINCI study]. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28(11): 1279–1289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>>.
3. Penson P, McGowan M, Banach M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26(2): 251–259. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2017.1280458>>.
4. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms13457>>.
5. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.050>>.
6. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.03.003>>.
7. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235: 104–112. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.060>>.
8. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023; 388(15): 1353–1364. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>>.
9. Esperion Therapeutics Inc. Esperion Announces CLEAR Cardiovascular Outcomes Trial of NEXLETOL® (bempedoic acid) Meets Primary Endpoint. Dostupné z WWW: <<https://www.aspconline.org/uncategorized/esperion-announces-clear-cardiovascular-outcomes-trial-of-nexletol-bempedoic-acid-meets-primary-endpoint/>>.
10. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–126. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>>.
11. Penson PE, Long DL, Howard G et al. Associations between very low concentrations of low density lipoprotein cholesterol, high sensitivity C-reactive protein, and health outcomes in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Eur Heart J* 2018; 39(40): 3641–3653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy533>>.
12. Stroes ESG, Bays HE, Banach M et al. Bempedoic acid lowers high-sensitivity C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol: Analysis of pooled data from four phase 3 clinical trials. *Atherosclerosis* 2023; 373: 1–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.020>>.
13. Bays HE, Banach M, Catapano AL et al. Bempedoic acid safety analysis: Pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 2020; 14(5): 649–59 e6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.009>>.
14. Nilemdo 180 mg film-coated tablets. SPC. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_en.pdf>.
15. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A et al. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 168: 108369. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108369>>.
16. Leiter LA, Banach M, Catapano AL et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24(5): 868–880. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.14645>>.

Cena České společnosti pro hypertenzi za nejlepší publikovanou originální práci 2022/2023

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

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

Výbor ČSH díky kontinuální podpoře firmy Servier s.r.o. pravidelně uděluje již řadu let ceny za nejlepší publikované originální práce pro mladší autory do 40 let – členy ČSH – v oblasti arteriální hypertenze. Představujeme Vám nejlepší práce za uplynulé 12měsíční období, které se umístily na společném prvním místě a které byly publikované v prestižních časopisech s impakt faktorem.

Spoledná 1. cena

MUDr. Petr Kala

*Centrum experimentální medicíny IKEM
a Kardiologické oddělení FN Motol, 2. LF UK Praha*

Kala P, Vaňourková Z, Škaroupková P, Kompanowska-Jeziarska E, Sadowski J, Walkowska A, Veselka J, Tábor-ský M, Maxová H, Vaněčková I, Červenka L. Endothelin type A receptor blockade increases renoprotection in congestive heart failure combined with chronic kidney disease: Studies in 5/6 nephrectomized rats with aorto-caval fistula. *Biomed Pharmacother.* 2023;158:114157.

Kala P, Gawrys O, Miklovič M, Vaňourková Z, Škaroupková P, Jíchová Š, Sadowski J, Kompanowska-Jeziarska E, Walkowska A, Veselka J, Tábor-ský M, Maxová H, Vaněčková I, Červenka L. Endothelin type A receptor blockade attenuates aorto-caval fistula-induced heart failure in rats with angiotensin II-dependent hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(1):99-114.

MUDr. Judita Klímová, Ph.D.

III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Judita Klímová, Miloš Mráz, Helena Kratochvílová, Zdeňka Lacínová, Květoslav Novák, David Michalský, Jan Kvasnička, Robert Holaj, Denisa Haluzíková, Radka Petráková Doležalová, Matěj Zítek, Zuzana Krátká, Veronika Todorovová, Jiří Widimský jr., Martin Haluzík, Tomáš Zelinka and Ondřej Petrák 1, Gene Profile of Adipose Tissue of Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma *Biomedicines* 2022, 10, 586. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030586>.

Ondřej Petrák, Denisa Haluzíková, Judita Klímová, Matěj Zítek, Robert Holaj, David Michalský, Květoslav Novák, Radka Petráková-Doležalová, Jan Kvasnička, Thi Minh Phuong Nikrýnová Nguyen, Zuzana Krátká, Martin Matoulek, Jiří Widimský jr. and Tomáš Zelinka. Hypermetabolism and Substrate Utilization Rates in Pheochromocytoma and Functional Paraganglioma. *Biomedicines.* 2022 Aug 16;10(8):1980. doi: 10.3390/biomedicines10081980.

Oběma výše uvedeným autorům blahopřejeme!

Vyhlášení cen spolu s přednáškami obou autorů tradičně proběhne ve slavnostním bloku ČSH během výroční konference ČSH v Praze 5.–7. října 2023.

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

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

Cena České společnosti pro hypertenzi za nejlepší publikovanou originální práci (bez věkové limitace) v roce 2022

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

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

Výbor České společnosti pro hypertenzi se díky podpoře společnosti ZENTIVA nově rozhodl vyhlásit rovněž i cenu za nejlepší publikační aktivitu v uplynulém roce (bez věkové limitace).

Cenu získala **prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.** za následující publikace:

1. Cífková R, Bruthans J, Strilchuk L, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Jozifová M, Eremiášová L, Pudil J, Linhart A, Widimský J Jr, Filipovský J, Mayer O Jr, Škodová Z, Lánská V. Longitudinal trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population. Are there any sex differences? *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 10;9:1033606. doi: 10.3389/fcvm.2022.1033606. PMID: 36440040; PMCID: PMC9686845.
2. Cífková R, Strilchuk L. Sex differences in hypertension. Do we need a sex-specific guideline? *Front Cardiovasc Med.* 2022 Aug 23;9:960336. doi: 10.3389/fcvm.2022.960336. PMID: 36082119; PMCID: PMC9445242.
3. Cífková R. Gender differences in secondary prevention of coronary heart disease: Far from closing the gap. *Int J Cardiol.* 2022 May 15;355:52-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.003. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35278572.

Výše uvedené autorce blahopřejeme!

Vyhlášení této ceny spolu s přednáškou proběhne také ve slavnostním bloku ČSH během výroční konference ČSH v Praze 5.–7. října 2023.

Přihlášky do dalšího ročníku soutěže spolu s publikovanými pracemi za rok 2022 posílejte na níže uvedenou adresu:

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz

Zpráva z Evropského kongresu srdečního selhání

Evropský kongres srdečního selhání (Heart Failure 2023 & World Congress on Acute Heart Failure) se v letošním roce konal od 20. do 23. května 2023 v kongresovém centru O2 Universum v Praze. Kongres organizovala Evropská asociace srdečního selhání (Heart Failure Association – HFA) při Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology) ve spolupráci s Českou kardiologickou společností (ČKS) a Českou asociací srdečního selhání (ČASS). Kongres měl tradiční formát zahrnující vyzvané přednášky, původní sdělení originálních prací, posterová sdělení, kazuistická sdělení a firemní sympozia. Celkový počet účastníků kongresu byl 5215, z toho z České republiky 156 účastníků na místě (z toho 19 přednášejících a předsedajících z ČR a 22 prezentujících původní sdělení nebo kazuistiky), online se zúčastnilo dalších 11 lékařů z ČR.

Pořádání takto významné akce v České republice je poctou a oceněním české kardiologie. Prof. Aleš Linhart jako předseda ČKS byl členem organizačního výboru kongresu. Česká asociace srdečního selhání byla požádána, aby v tomto roce neproběhla výroční konference ČASS samostatně, ale aby nahradila výroční konferenci účastí na kongresu HFA 2023 v Praze formou bloků vyzvaných přednášek.

Bloky vyzvaných přednášek, které připravil výbor ČASS, měly mezinárodní úroveň a byly hojně navštíveny. Jako příklad je nutné uvést blok věnovaný problematice extrakorporální oxygenoterapii – „ECMO in circulatory collapse“. Zazněly zde tři přednášky předních odborníků z Česka: prof. Petra Ošťádal (ECMO in cardiogenic shock), prof. Jana Bělohávk (ECMO in cardiac arrest) a prof. Martina Balíka (Cardiac Dysfunction on VV ECMO). V přednáškách prof. Ošťádal a prof. Bělohávk byly prezentovány výsledky dvou významných randomizovaných studií, které byly publikovány v loňském a letošním roce (viz Literatura).

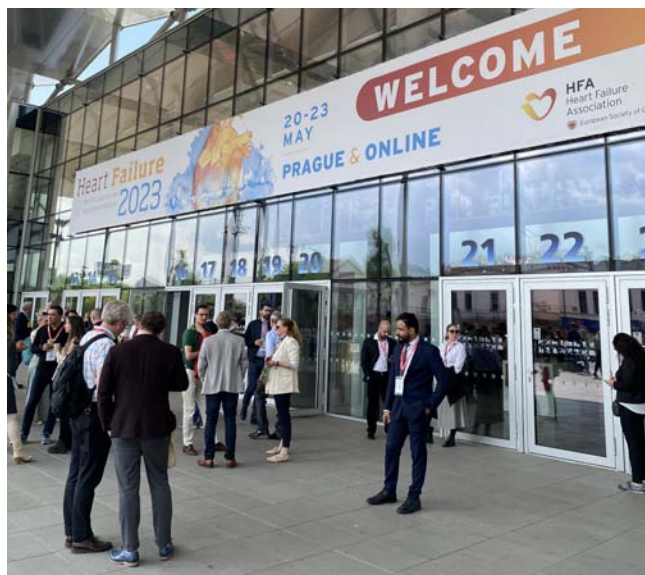
Z dalších bloků připravených ČASS je nutné zmínit přednáškový blok věnovaný problematice epidemiologie srdečního selhání a onemocnění COVID-19. V tomto bloku

zazněly přednášky prof. Jiřího Pařenici z Fakultní nemocnice Brno na téma Epidemiologie srdečního selhání v České republice a dále přednáška MUDr. Moniky Špinarové z Fakultní nemocnice U Svaté Anny v Brně na téma Registry srdečního selhání v České republice. V druhé části bloku věnované COVID-19 přednášel prof. Aleš Linhart z VFN Praha (*The new reality of myocardial injury after COVID-19*) a prof. Jan Krejčí z Brna (*What is behind myocardial injury during COVID-19*).

Vysokou účast měl také přednáškový blok věnovaný problematice kardiomyopatií (*Specific cardiomyopathies*), kterému předsedal prof. Aleš Linhart. Zazněly zde přednášky MUDr. Miloše Kubánka z IKEM (*Consequences of genetic testing in dilated cardiomyopathy*), MUDr. Daniela Roba z VFN (*Cardiac involvement in Fabry disease*) a prof. Radka Pudila z FNHK (*An overview of CardioOncology*).

V neposlední řadě je nutné zmínit mezinárodní blok věnovaný problematice komorových arytmií a náhlé srdeční smrti, kde zazněly mimo jiné přednášky MUDr. Markéty Hegarové z IKEM na téma „Farmakologická prevence náhlé srdeční smrti u srdečního selhání“ a přednáška prof. Miloše Táborského z FN Olomouc na téma „Inovativní nefarmakologická léčba v prevenci náhlé srdeční smrti u srdečního selhání“.

Velkým oživením kongresu byla soutěž národů v kazuistických sděleních, které se zúčastnily týmy České republiky jako hostitelské země, tým Velké Británie a tým Kanady. Soutěž spočívala v prezentaci kazuistik a porota hodnotila úroveň sdělení a znalost aktuálních doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání. Český tým vedla jako kapitánka MUDr. Anna Chaloupka, Ph.D. z Interní kardiologické a angiologické kliniky Fakultní nemocnice U Svaté Anny v Brně, jako „senior team member“ byl přítomen prof. MUDr. Jan Krejčí, Ph.D. z téhož pracoviště, jako „junior team member“ MUDr. Jan Beneš, Ph.D. z Kliniky kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny. Sou-



částí týmu byla i sestra specialistka Bc. Barbora Staňková z II. Interní kardiologické a angiologické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze. V hodnotící komisi pak zasedl prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. Český tým po vyrovnaném boji získal nakonec druhé místo, těsně za týmem Velké Bri-

tánie a jednoznačně před týmem Kanady. V mezinárodní konferenci je nutné brát stříbrnou pozici českého týmu jako velký úspěch.

*prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D.
předseda ČASS 2019–2023*

LITERATURA

Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, et al.
Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial
Circulation 2023, 147(6):454-464.

Belohlavek J, Smelcova J, Rob D, et al.
Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial
JAMA 2022, 327(8):737-747.

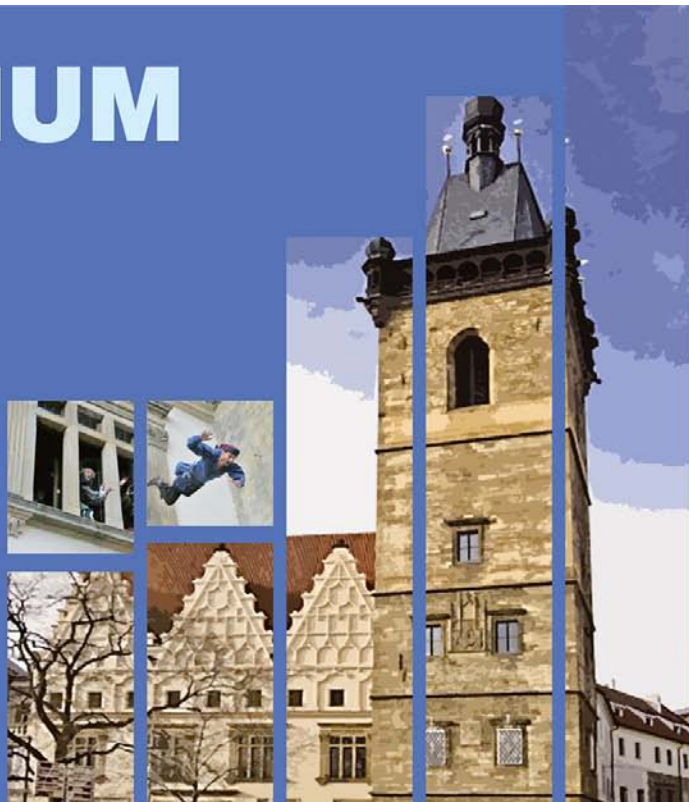
XXII. SYMPOSIUM ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE:

současné klinické trendy

Symposium pořádá

Česká společnost pro hypertenzi, z.s.
v odborné spolupráci s Centrem pro výzkum,
diagnostiku a léčbu hypertenze
III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze

3. dubna 2024



WWW.ARTERIALNIHYPERTENZE.CZ

Rozhovor s Borisem Sananese



Boris Sananes

Společnost Zentiva má v České republice bohatou minulost. Jaké jsou Vaše priority v kardiovaskulární oblasti do budoucna?

Jako tuzemský výrobce chceme zajistit českým pacientům přístup k vysoce kvalitním a cenově dostupným lékům napříč terapeutickými oblastmi. Kardiologie však vždycky byla pro Zentivu speciálním

oborem. S více než 30% tržním podílem v oblasti hypertenze a dyslipidémie víme, že na nás spoléhá celé české zdravotnictví a všichni tvrdě pracujeme na tom, abychom splnili očekávání. Při pohledu do budoucna rozhodně chceme představit zajímavější fixní kombinace a potvrdit, že Zentiva je a bude dlouhodobým partnerem pro českou kardiologii. Brzy bude uveden na trh nový produkt, ale zatím o něm nemohu mluvit.

Změnila pandemie COVID-19 komunikaci s lékaři?

Během pandemie COVID-19 bylo samozřejmě náročné udržet naše obvyklé způsoby komunikace s našimi partnery. Ale rozhodli jsme se, že nepřejdeme na digitální spam a necháme lékaře pracovat a čelit zvýšenému počtu pacientů. Jakmile byla omezení zrušena, vrátili jsme se k našemu dřívějšímu modelu, který je založen na lidských vztazích

a důvěryhodným partnerství. A všichni jsme rádi, že se to nějak vrátilo do normálu.

Můžete srovnávat různé trhy, a to nejen v Evropě. Je pro Vás Česká republika něčím specifická?

Díky svému francouzskému původu a hlavně díky léčbě hypertenze a dyslipidémie mého otce ve Francii vám mohu říci jen to, že Česká republika používá mnohem modernější léčbu než země mého původu. Obecně řečeno si myslím, že české zdravotnictví funguje dobře, i když máme tendenci vždy věřit, že sousedova tráva je zelenější.

Je něco, co Vás v České republice překvapilo, a to nejen z pohledu profesního?

Rád vyprávím, že jsem přišel do Prahy před 16 lety na dvouletou smlouvu... a je to již 16 let, co jsem tu. Francouzská a česká kultura mají určité rozdíly, ale jsme si mnohem blíží, než by si člověk myslel. Co mě však překvapilo, je bohatost češtiny, která má podobně jako francouzština velmi přesné nuance, a proto je pro cizince těžké se ji naučit.

Sponzorujete cenu Nejlepší publikace bez zohlednění věku. V čem spatřujete poselství tohoto ocenění?

Jak jsem již uvedl, způsob léčby hypertenze v České republice je na špičkové úrovni. Je nám tedy ctí, že společnost Zentiva jako nejstarší partner České společnosti pro hypertenzi, může sponzorovat tuto cenu a potvrdit tím naši ochotu spolupracovat na budoucnosti léčby hypertenze v České republice.

Na otázky odpovídal

Boris Sananes

Country manager CZ, Zentiva

 **Carzap[®]**

 **CARAMLO[®]**
candesartan cilexetil - amlodipini besilas

 **Tezefort[®]**

 **TEZEO[®]**

Primární hypercholesterolemie/
homozygotní familiární
hypercholesterolemie (HoFH)¹

Fixní kombinace pro
pacienty, kteří jsou adekvátně
kontrolováni volnou kombinací
rosuvastatinu a ezetimibu¹

Fixní kombinace rosuvastatinu a ezetimibu¹

Zkrácená informace o přípravku ROZETIN. Léčivá látka: 1 potahovaná tableta obsahuje 10,40 mg nebo 20,80 mg nebo 41,60 mg vápenaté soli rosuvastatinu (odpovídající 10 mg nebo 20 mg nebo 40 mg rosuvastatinu) a 10 mg ezetimibu. **Indikace:** k substituční terapii u dospělých pacientů, kteří jsou adekvátně kontrolováni kombinací rosuvastatinu a ezetimibu podávanou současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, avšak jako samostatné přípravky, jako doplněk diety k léčbě primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo homozygotní familiární hypercholesterolemie. **Dávkování:** pacient má být na vhodné hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Rozetin musí v dietě pokračovat. Přípravek Rozetin není vhodný pro počáteční léčbu. Pacienti mají užívat silu odpovídající jejich předchozí léčbě jednosložkovými přípravky. Doporučená dávka: 1 tableta denně. **Současné podávání se sekvestrantem žlučových kyselin:** nutno podávat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin. **Pediatrická populace:** bezpečnost a účinnost nebyla dosud stanovena. **Starší pacienti:** u pacientů > 70 let se doporučuje úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. Kombinace není vhodná pro úvodní léčbu. **Porucha funkce jater:** nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater, kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater. **Porucha funkce ledvin:** u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu, dávka přípravku Rozetin 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je kontraindikováno pro všechny dávky. **Rasa:** u asijských pacientů byla pozorována zvýšená systémová expozice rosuvastatinu, doporučená úvodní dávka rosuvastatinu je 5 mg, přípravek Rozetin 40 mg/10 mg je kontraindikován. **Genetický polymorfismus:** může vést ke zvýšení expozice rosuvastatinu. **Dávkování u pacientů s predispozičními faktory k myopatii:** doporučená úvodní dávka rosuvastatinu je 5 mg, přípravek Rozetin 40 mg/10 mg je u některých těchto pacientů kontraindikován. **Současná léčba:** rosuvastatin je substrátem pro různé transportní proteiny, riziko myopatie (včetně rhabdomyolýzy) se zvyšuje, pokud je přípravek Rozetin podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace rosuvastatinu. **Způsob podání:** perorálně, ve stejnou dobu, s/bez jídla, tablety polykat celé a zapíjet je vodou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez příměřených kontracepčních opatření. Aktivní onemocnění jater nebo přetrvávající nevysvětlené zvýšení koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad 3násobek horní hranice normálu (ULN). Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). Při myopatii. Při současném užívání kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir nebo cyklosporinu. Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze: středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min), hypotyreóza, osobní/rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch, předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy nebo fibrátů, nadměrné požívání alkoholu, stav, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu, asijský původ, současné užívání fibrátů. **Zvláštní upozornění:** u pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách > 20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácné rhabdomyolýzy. Všechny pacienty, u nichž se zahájí léčba přípravkem Rozetin, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby urychleně informovali lékaře o jakékoli nevysvětlené svalové bolesti, citlivosti nebo slabosti. V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myasthenie. Pokud jsou hladiny kreatininy (CK) před zahájením léčby významně zvýšené (> 5x ULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní, jestliže opakovaná kontrola CK > 5x ULN, léčba se nemá zahajovat. S opatrností u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Pacienti je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevysvětlené bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou, jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny CK (> 5x ULN) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK < 5x ULN), je třeba léčbu přerušit. Před začátkem a 3 měsíce po zahájení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud je hladina sérových transamináz vyšší než 3násobek ULN. Je třeba opatrnosti při použití rosuvastatinu u pacientů, kteří konzumují nadměrné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater. Při léčbě dávkou 40 mg zvýšit sledování funkce ledvin během rutinních kontrol. Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hladinu hyperglykemie, která již vyžaduje diabetologickou péči. Pokud u pacienta existuje podezření na rozvoj intersticiálního plicního onemocnění, je třeba léčbu statiny ukončit. Současné užívání s některými inhibitory proteáz se nedoporučuje, pokud nedojde k úpravě dávky rosuvastatinu. Při podezření na cholelitiázu se pacientům užívajícím přípravek Rozetin a fenofibrát indikuje vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena. Pokud se přípravek Rozetin přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo flutidionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů současně užívajících kyselinu fusidovou a statiny byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních). Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Obsahuje monohydrát laktosy. **Interakce:** kontraindikované kombinace: cyklosporin, gemfibrozil a další přípravky snižující lipidy. **Nedoporučované kombinace:** fibráty a další přípravky snižující hladinu lipidů, inhibitory proteáz, inhibitory transportních proteinů, kyselina fusidová. **Ostatní interakce:** rosuvastatin není ani inhibitor, ani induktor isoenzymů cytochromu P450, ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, současně podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv, bylo pozorováno snížení AUC ezetimibu při použití s kolestiraminem; pokud je Rozetin přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo flutidionu, musí být patřičně sledován INR; přerušení léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR; při použití s erytromycinem bylo pozorováno zmenšení AUC rosuvastatinu; současně podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvýšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %; tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu. Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu najdete podrobně v úplném znění SPC. **Těhotenství a kojení:** kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční metody. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** studie nebyly provedeny. Je však třeba brát v úvahu, že byla hlášena závrať. **Nežádoucí účinky:** časté: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, průjem, flatulence, myalgie, zvýšení ALT a/nebo AST, astenie, únava. **Velikost balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchování:** v původním obalu (ochrana před světlem a vlhkostí). **Registrační číslo:** Rozetin 10 mg/10 mg: 31/043/19-C, Rozetin 20 mg/10 mg: 31/044/19-C, Rozetin 40 mg/10 mg: 31/045/19-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 7. 6. 2023. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. SPC přípravku Rozetin®, datum revize textu 7. 6. 2023.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA



27.
kongres

o ateroskleróze

7.-9. 12. 2023

**KONGRESOVÉ CENTRUM ALDIS,
HRADEC KRÁLOVÉ**



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU

www.athero.cz
www.gsymposion.cz