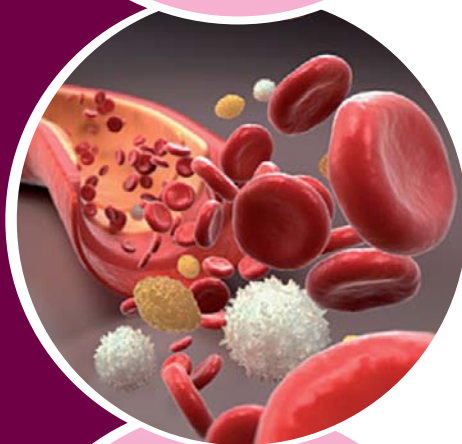


Hypertenze

&

kardiovaskulární prevence



Česká společnost pro hypertenzi



Česká společnost pro aterosklerózu

01
2024

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 Piřha, 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 Špinar, 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:	14.
Číslo:	1
Rok:	2024
ISSN:	1805-4129
Copyright:	TARGET-MD s.r.o.

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

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

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



Editorial

- J. Widimský 4

Přehledy, stanoviska a praktické návody

- Nové antihypertenzní látky na horizontu?
J. Widimský 5
- Jak postupovat u pacientů s incidentalomem nadledviny – nová
Doporučení Evropské endokrinologické společnosti a Evropské sítě
pro studium tumorů nadledviny z roku 2023
T. Zelinka 10

Komentáře ke klinickým studiím

- Studie PROTECT: skřínink hypertenzí vyvolaného orgánového
poškození v běžné klinické praxi s analýzou farmakologické léčby
J. Widimský, J. Mašková, J. Dušek 19
- Máme převádět seniory při dobře kontrolované léčbě warfarinem
na modernější přímá antikoagulantia? Co nám řekla studie FRAIL-AF
J. Bultas 25
- Studie DICTATE-AHF s dapagliflozinem u akutního srdečního selhání
J. Špinar, L. Špinarová 28
- Přetrvávající účinky empagliflozinu i po vysazení léku
(data z programu EMPEROR)
R. Holaj 33
- Léčba založená na RNA – nový způsob blokády systému
renin angiotensin aldosteron?
T. Zelinka 36

Lékové profily

- Finerenon: nové možnosti léčby u pacientů s chronickým
onemocněním ledvin a diabetem 2. typu
M. Souček, R. Dvořák 39

Zprávy a aktuality z ČSH a ČSAT

- Registr primárního aldosteronismu v České republice
MUDr. Thi Minh Phuong Nikrýnová Nguyen 43
- Výroční konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH)
poprvé v Praze
J. Widimský 46
- 27. kongres o ateroskleróze
K. Čillíková 47
- 27. ročník Letní školy Evropské společnosti pro hypertenzi ESH 2023
M. Zitek 49
- Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum
J. Filipovský 51
- Profesor Aleš Linhart šedesátníkem
R. Cífková 53
- Odešel velký vizionář a bojovník doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.
J. Vítovec, M. Souček 54

Vážené a milé kolegyně, vážení a milí kolegové,

časopis *Hypertenze a kardiovaskulární prevence*, oficiální periodikum České společnosti pro hypertenzi a České společnosti pro aterosklerózu pokračuje nadále již jen v elektronické formě. Pokračuje naše snaha o výběr co nejzajímavějších témat z oblasti hypertenze/jejích komorbidit a aterosklerózy.

Jedním z takových témat jsou bezpochyby incidentalomy nadledvin, jejichž výskyt stoupá s věkem a hypertenze je často doprovází. Proto uvádíme stručně současná doporučení Evropské endokrinologické společnosti.

Pokoušíme se čtenáře přesvědčit, že nejen v diabetologii a v lipidologii, ale i v hypertenzi je v posledních letech zaznamenáván zajímavý vývoj z hlediska zavádění nových látek s antihypertenzním účinkem do klinické praxe. Uvádíme stručný přehled nových molekul s antihypertenzním účinkem, z nichž některé se již uplatňují v klinické medicíně a jiné na svoji příležitost ještě čekají. Zajímavý a inovativní přístup představuje nepochybně zilebesiran, látka ze skupiny malých interferujících RNA molekul, která inhibuje jaterní syntézu angiotenzinogenu. Výsledky prvních studií (například KARDIA -1 a KARDIA -2) svědčí pro dlouhotrvající, několikaměsíční antihypertenzní účinek s. c. podaného zilebesiranu. Výskyt nežádoucích účinků nebyl významný. Stručně představujeme i nové nesteroidní blokátory MR jako je finerenon či esaxarenon. Slibnou perspektivu může představovat i baxdrostat, látka ze skupiny inhibitorů aldosteron syntázy.

V sekci klinických studií přinášíme kromě již výše zmíněné studie KARDIA-1/2 i pozitivní výsledky studie SELECT se semaglutidem u nediabetických rizikových pacientů trpících nadváhou či obezitou. Léčba semaglutidem kromě mírného snížení TK a BMI vedla k významnému poklesu MACE-3 (úmrť z KV příčin, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních cévních mozkových příhod), a to celkem o 20 %. Snížila se i celková mortalita s výskyt srdečního selhání.

Data z programu EMPEROR svědčí pro dlouhotrvající příznivý klinický efekt empagliflozinu u nemocných se srdečním selháním (HFrEF i HFpEF). Avšak již krátkodobé (30denní) vysazení tohoto léku zvyšuje riziko KV úmrť či hospitalizace pro srdeční selhání.

U nemocných se srdečním selháním a dobrou tolerancí gliflozinů bychom si tedy jejich vysazení měli dobře rozmyslet. Jiný empagliflozin- dapagliflozin byl použit ve studii DICTATE u nemocných s akutním srdečním selháním. Nedošlo sice k potenciaci diuretického účinku standardní léčby, avšak podávání dapagliflozinu vedlo ke zmírnění kongesce a k rychlejšímu propuštění z nemocnice.

Studie FRAIL řešila otázku, zda máme převádět seniory při dobře kontrolované léčbě warfarinem na modernější přímá antikoagulancia. Podle výsledků senioři s vyšším rizikem nežádoucích účinků léčiv profitují více z antikoagulace warfarinem, než kdyby byli převedeni na přímá antikoagulancia. Tedy, pokud je starší nemocný dobře kontrolován při léčbě warfarinem, nemá smysl ho převádět na „nová“ antikoagulancia.

Přinášíme tradičně i stručné zprávy z výročních konferencí ČSH a ČSAT v loňském roce či informaci o proběhlé letní škole hypertenze ESH v roce 2023.

V letošním roce slavíme významné životní jubileum dvou dlouholetých členů výboru ČSH – prof. Rosolové a prof. Linhartu. Oběma oslavencům ze srdce blahopřejeme. Bohužel jsme nuceni uvést i smutnou zprávu o nedávném úmrtí doc. Káry, dlouholetého člena ČSH, který se tolik zasloužil o vznik Mezinárodního centra klinického výzkumu ve fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně.

Jménem celé redakční rady Vám přejí příjemné chvíle strávené nad stránkami našeho časopisu a budeme se těšit na setkání s Vámi na výroční konferenci ČSH v Mikulově (3.–5. října 2024).

Rádi bychom Vás samozřejmě pozvali i na výroční konferenci ČSAT, která se bude konat v Brně v termínu 12.–14. prosince 2024.

Na závěr mi dovoluňte poděkovat všem autorům 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

místopředseda České společnosti pro hypertenzi

šéfredaktor časopisu Hypertenze & kardiovaskulární prevence

Nové antihypertenzní látky na horizontu?

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

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

Souhrn

Text podává stručný přehled molekul/skupin látek s antihypertenzním působením v klinickém výzkumu. Zaměřuje se rovněž na novější substance s jinými indikacemi než je léčba arteriální hypertenze a současně antihypertenzním potenciálem. Stručný přehled zahrnuje následující skupiny látek: nová antidiabetika (glifloziny, GLP-1 agonisty, duální agonisty GLP-1 a GIP), AT1 blokátory + inhibitory neprilysinu (sacubitril-valsartan), nesteroidní blokátory mineralokortikoidních receptorů, inhibitory aldosterone-syntázy, blokátory endotelinových (ET) receptorů a malé interferující RNA molekuly (SiRNA)-zilebesiran. Okrajově jsou zmíněny i další látky.

Účinky nových substancí mají velký klinický potenciál, který je již v řadě případů potvrzován pozitivním ovlivněním kardiovaskulárního rizika/kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, léčba, nové antihypertenzní látky

Key words: arterial hypertension, therapy, new antihypertensive drugs

Úvod

Arteriální hypertenze (dále hypertenze) je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním (1) s prevalencí v České republice 34–50 % v populaci dospělých osob ve věku 25–64 let (2). Podle některých názorů je problém hypertenze již vyřešen, neb máme k dispozici velké množství účinných léků (ACE-inhibitory, blokátory receptorů angiotenzinu II, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, thiazidová diuretika a jejich analoga, beta-blokátory, centrálně působící látky, alfa-blokátory, případně minoxidil). V protikladu proti tomuto názoru stojí však evidence o úspěšnosti kontroly hypertenze ve světě: v Evropě je kontrola hypertenze, tj. dosažení cílového krevního tlaku (TK) detekována v průměru u 31 % osob, v Asii je to podobné (33 %) a na americkém kontinentu je situace trochu lepší (43 %) (3). To znamená, že více než polovina ohromného počtu hypertoniků v celosvětovém měřítku nemá kontrolovanou hypertenzi. Jistě důvody této situace jsou komplexní včetně např. nonadherence, stále však existují pacienti s tzv. pravou rezistencí, kde nejsme schopni přes veškeré snahy snížit klinický TK pod 140/90 mm Hg. Problémem může být u těžké hypertenze i intolerance některých lékových skupin.

Ve srovnání s některými dalšími oblastmi farmakologické léčby (např. diabetes mellitus) se zdá, že v hypertenzi se nic neděje, nepřicházejí či nejsou vyvíjeny žádné nové léky. Je tomu tak skutečně? Pojďme se proto podívat ve stručnosti na nové substance s antihypertenzním účinkem, které jsou vyvíjeny třeba i z jiných indikací, anebo jsou již dostupné v klinické praxi. Mnohdy se jedná o zcela nové molekuly/léčebné přístupy.

Nové antihypertenzní látky

Následující text si neklade za cíl díky omezenému rozsahu vyčerpávajícím způsobem zmiňovat a popisovat veškeré nové molekuly s antihypertenzním způsobem. Spíše je snahou podat stručnou informaci. *Tabulka 1* podává přehled nových látek s antihypertenzním působením. Jak je patrné, jedná se o poměrně velkou skupinu substancí.

Nová antidiabetika/antiobezitika

K tomuto tématu, zejména ve vztahu ke gliflozinům existuje velké množství nejrůznějších článků, a proto tyto látky zmíníme jen velmi stručně. Jedná se o glifloziny/SGLT2 inhibitory snižující tělesnou hmotnost a mírně krevní tlak (4, 5). K poklesu TK může přispívat i inhibice sympatické nervové aktivity. Pokles TK sice nedosahuje úrovně běžných antihypertenziv, ale i tak je významný.

Snížení TK je pozorováno i po GLP-1 agonistech. Například podávání semaglutidu v dávce 0,5 mg vedlo k významnému snížení systolického klinického TK (o 3,5–5,1 mm Hg), v případě vyšší dávky 1 mg došlo k další potenciaci účinku semaglutidu (pokles STK: 5,4–7,3 mm Hg). Za pokles TK může být zodpovědný zřejmě primárně významnější pokles hmotnosti (6).

Dalším slibným přístupem se jeví použití duálních agonistů GLP-1 a GIP (glukózodependentní inzulinotropní polypeptid) receptorů. Zástupcem této skupiny je tirzepatid, který se jeví nejen jako slibné antidiabetikum, ale současně i antiobezitikum (7). Ve studii SURMOUNT-1 vedlo podávání tirzepatidu u obézních pacientů k signifikantnímu poklesu nejen BMI, ale i TK ve srovnání s placebem (-6,2/0,8 mm Hg) (8). Zdá se, že tirzepatid ve srovnání se samotnými

Tabulka 1: Nové látky s antihypertenzním účinkem
Nová antidiabetika/antiobezitika: glifloziny, GLP1 agonisty, duální agonisty GLP-1 a GIP
AT1 blokátory + inhibitory neprilysinu (sacubitril-valsartan)
Nesteroidní blokátory mineralokortikoidních receptorů (MR)
Inhibitory aldosteron-syntázy
Blokátory endotelinových (ET) receptorů
Malé interferující RNA molekuly (SiRNA)-zilebesiran
Agonisty receptoru pro natriuretické peptidy
Stimulátory guanylát-cyklázy
Inhibitory aminopeptidázy
Analoga angiotenzinu 1-7
Inhibitory dopamin- beta hydroxylázy

GLP-1 agonisty více ovlivňuje nejen glykovaný hemoglobin, ale zejména BMI (9). Tyto účinky by tak mohly být výhodné u obézních pacientů s často těžkou hypertenzí.

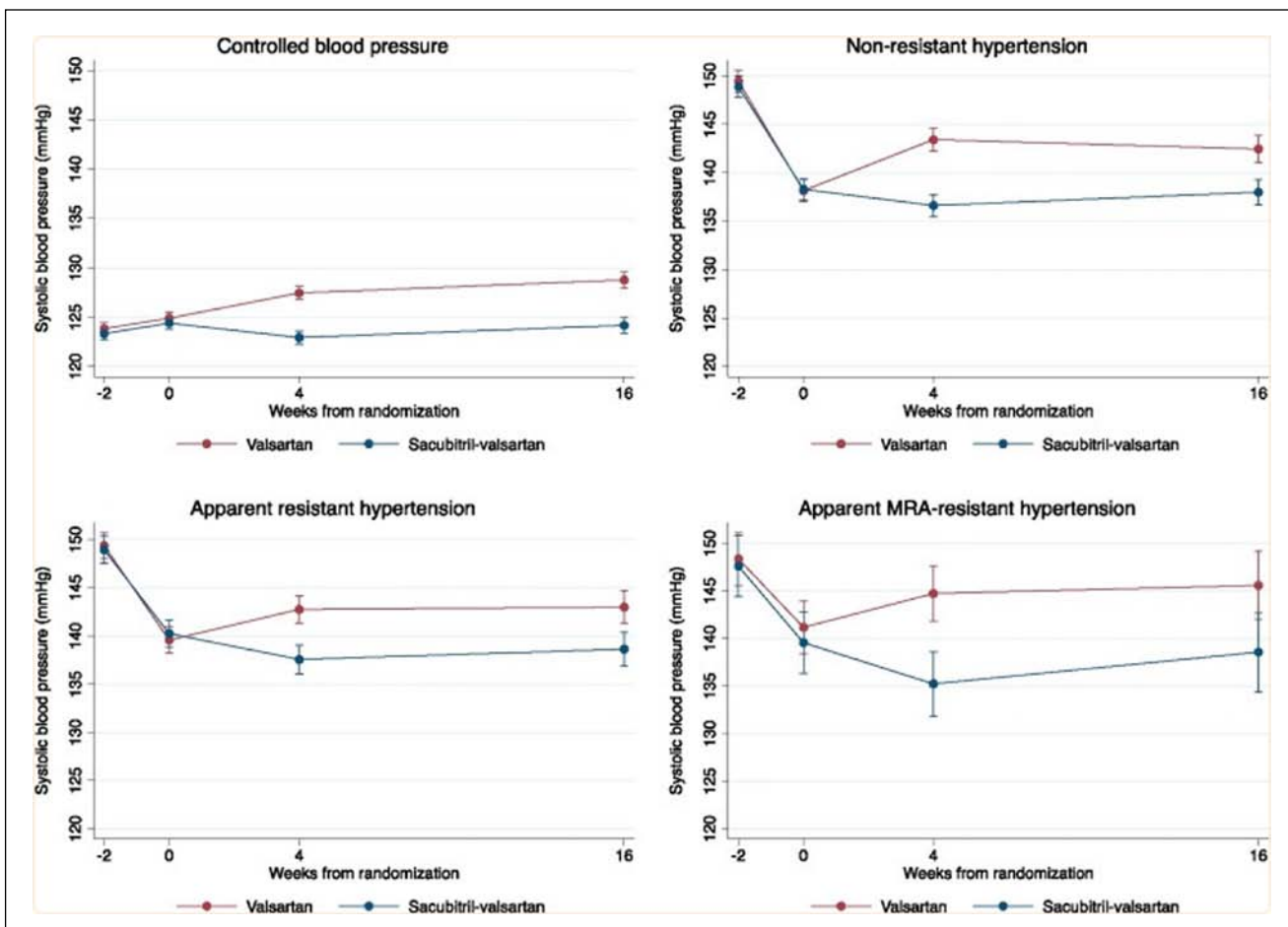
AT1 blokátory + inhibitory neprilysinu (sacubitril-valsartan)

Molekula sacubitril-valsartanu v sobě kombinuje duální účinek, zprostředkovaný jednak bloádou AT1 receptorů (valsartan) a jednak i inhibicí degradace natriuretických peptidů (inhibice neprilysinu-sacubitril). Dochází tak ve

srovnání se samotnými AT1-blokátory k výraznějšímu poklesu TK (10). Metaanalýza 10 antihypertenzních studií prokázala významnější ovlivnění TK při léčbě sacubitril-valsartanem ve srovnání s valsartanem, olmesartanem či amlodipinem (11). Sacubitril-valsartan je v Evropě či v USA schválen jen pro srdečního selhání, v kontrastu s Japonskem či Čínou. Přitom v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF, studie PARAGON) byl sacubitril-valsartan výrazně účinnější u pacientů s rezistentní hypertenzí ve srovnání s kontrolní skupinou (12) (Obr. 1).

Nesteroidní blokátory mineralokortikoidních receptorů (MR)

Steroidní blokátory MR (spironolakton, kanrenon, eplerenon) jsou zavedenou a velmi úspěšnou léčbou nejen u těžké hypertenze, ale i u osob se srdečním selháním (1). Spironolakton je považován téměř za lék 4. volby v léčbě rezistentní hypertenze (1) díky silnému a déle trvajícím antihypertenzním účinku. Potenciální limitací může být zvýšený výskyt progestačních nežádoucích účinků typu gynekomastie, neb molekula spironolaktonu byla odvozena od progesteronu. Eplerenon má sice selektivnější vazbu k MR, avšak ve srovnání se spironolaktonem kratší a mírnější antihypertenzní účinek. V posledních letech se začínají zkoušet nesteroidní blokátory MR, která mají díky své molekule absenci agonistických účinků. Jedná se o následující látky: finerenon, esaxerenon, apararenon, ocedurenon, balcirenon. Podrobný přehled výhod i nevýhod různých blokátorů MR je uveden jinde (13). V následujících řádcích se soustředíme jen na antihypertenzní účinky.



Obr. 1: Sacubitril-valsartan a ovlivnění TK u chronického srdečního selhání (HFpEF) s rezistentní hypertenzí (podle (12))

Finerenon má nezanedbatelný antihypertenzní potenciál. Některé studie přinášejí však trochu rozporuplné výsledky. V projektu FIDELIO DKD vede léčba finerenonem ve srovnání s placebem k minimálnímu ovlivnění klinického TK (-2,7/-1 mm Hg) (14). Naopak v další studii ARTS-DN podávání finerenonu významně snížilo 24 hod. TK (10 mg: -8,3, 15 mg -11,2, 20 mg -9,9 mm Hg). Finerenon v této studii významně ovlivnil jak denní, tak i noční TK (15). Bohužel nám chybí přímé srovnání finerenonu a spironolaktonu u hypertenzních pacientů. Ve studii ARTS bylo sice provedeno srovnání finerenonu (2, 5,5 a 10 mg) a spironolaktonu (25 a 50 mg), ale u nemocných se srdečním selháním (HFrEF) (16). Výsledky prokázaly významnější antihypertenzní účinky spironolaktonu (16). Nepřímé srovnání nabízí analýza výsledků ze studií FIDELITY a AMBER, i zde se jevil antihypertenzní účinek spironolaktonu významnější (17).

Další nesteroidní blokátor MR esaxerenon vedl v další studii k významnějšímu antihypertenznímu účinku ve srovnání s eplerenonem (18). Jednalo se o randomizovanou multicentrickou japonskou studii u esenciální hypertenze, ve které byl srovnáván eplerenon v dávce 50 mg s esaxerenonem v dávce 2,5 mg a 5 mg.

Výhodou nesteroidních blokátorů MR by mohla být absence nežádoucích progestačních účinků a nižší riziko hyperkalemie. S vyšším rizikem hyperkalemie je však nutno i u nesteroidních blokátů MR počítat, neb ve studii FIDELIO-DKD vedlo podávání finerenonu ve srovnání s placebem k nárůstu hyperkalemie (19, 20). Výskyt hyper-

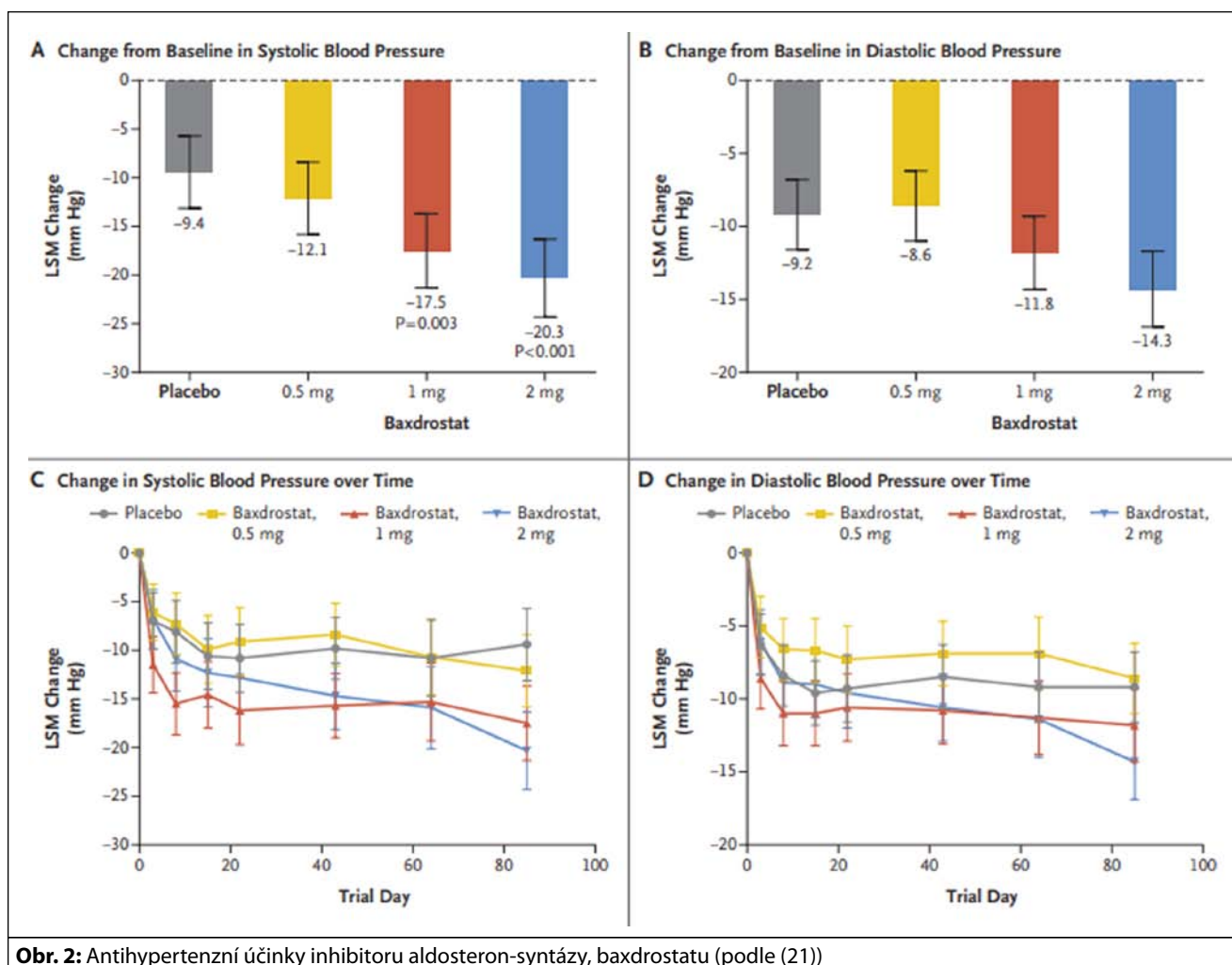
kalemie při podávání esaxerenonu ve srovnání s eplerenonem byl srovnatelný (18).

Inhibitory aldosteron-syntázy

Inhibitory aldosteron-syntázy reprezentují alternativní přístup k blokádě účinků terminálního mineralokortikoidu-aldosteronu. Tyto látky potlačují syntézu aldosteronu supresí enzymu aldosteron-syntáza a mohly by se tak uplatňovat zejména v léčbě rezistentní hypertenze. Předchozí klinické studie se staršími látkami této skupiny trpěly častějším výskytem nežádoucích účinků díky blízké strukturální homologii (93 %) enzymu aldosteron-syntázy a 11-beta hydroxylázy. Docházelo tak ke zvýšenému riziku nežádoucí suprese kortizolu.

Baxdrostat představuje novou molekulu z této skupiny s vysokou selektivitou (100 : 1) pro aldosteron-syntázu ve srovnání s 11beta-hydroxylázou. V nedávné studii u rezistentní hypertenze byl baxdrostat podáván ve stoupajících dávkách (0,5 mg, 1 mg a 2 mg) jako čtvrtý lék ve srovnání s placebem po dobu 12 týdnů (21). Baxdrostat v této studii vykázal velmi dobrý antihypertenzní potenciál v závislosti na dávce. Nejvyšší dávka 2 mg snížila ve srovnání s placebem klinický TK o 11 mm Hg, což bylo statisticky vysoce významné (21) (Obr. 2).

Baxdrostat také významně snížil plazmatické i močové hladiny aldosteronu. Výskyt nežádoucího ovlivnění kortizolu se vznikem adrenokortikální insuficience nebyl v této studii pozorován, avšak hyperkalemie byla nesporně častější u nemocných léčených baxdrostatem (21). Budoucnost



Obr. 2: Antihypertenzní účinky inhibitoru aldosteron-syntázy, baxdrostatu (podle (21))

s provedením větších a déletrvajících studií teprve ukáže klinický význam baxdrostatu/celé skupiny inhibitorů aldosteron-syntázy v léčbě hypertenze.

Blokátory endotelinových (ET) receptorů

Endotelin 1 je považován za nejsilnější vazokonstrikční substanci produkovanou endotelem. Blokáda této látky se proto zkoumá již řadu let. V léčbě hypertenze byly v minulosti zkoumány zejména dvě molekuly – bosentan a darusentan. Ačkoliv byl prokázán slušný antihypertenzní účinek obou molekul, klinickému použití bránil vyšší výskyt nežádoucích účinků jako byla retence tekutin či hepatotoxicita. Nedávno byla dokončena studie PRECISION s novým, duálním blokátorem endotelinových receptorů (ETA i ETB) apocritentanem v léčbě rezistentní hypertenze (22). Po celou dobu sledování nemocní užívali základní fixní trojkombinaci (vaklsartan, amlodipin, hydrochlorothiazid). Ve srovnání s placebem vedla léčba apocritentanem k významnému poklesu jak klinického systolického (-5,8 mm Hg) tak i 24hod. TK (-6,5 mm Hg). Hepatotoxicita nebyla dokumentována, ale retence tekutin s otoky (dobře reagující na zvýšenou dávku diuretik) byla pozorována častěji oproti placebové skupině (22).

Malé interferující RNA molekuly (siRNA)-zilebesiran

Dalším zajímavým přístupem je vývoj malých interferujících RNA molekul (siRNA). Tyto molekuly vážou specificky cílovou mRNA, která je pak degradována. Zilebesiran představuje novou substanci ze skupiny malých interferujících RNA (siRNA) molekul, která se kovalentně váže na N-acetylgalactosaminový ligand s následnou vysokou afinitou na jaterní asialoglykoproteinový receptor. Následně dochází k výrazné redukci mRNA jaterního angiotensinogenu. Zilebesiran má primárně hepatální působení, a proto nedochází k ovlivnění syntézy angiotensinogenu v ledvinách či dalších tkáních. Inhibice jaterního angiotensinogenu je dlouhodobá a proto umožňuje podávání zilebesiranu s.c. 1x za 3–6 měsíců (23).

Nedávno byly prezentovány výsledky multicentrické studie u hypertenzních pacientů s jednorázovým s.c. podáním zilebesiranu ve vzestupných dávkách od 10 do 800 mg. Následně byli nemocní sledováni po dobu 24 týdnů. V jiné části tohoto projektu byli nemocní sledováni za podmínky nízkého a vysokého příjmu soli po podání jednorázové dáv-

ky 800 mg Zilebesiranu. Byl zkoumán rovněž efekt souběžného podávání irbesartanu (24).

Zilebesiran v dávkách od 200 do 800 mg významně snižoval TK již po 8 týdnech v přímé závislosti na poklesu produkce jaterního angiotensinogenu. Maximální pokles 24 hod. TK (-22,5/-10,8 mm Hg) byl pozorován po nejvyšší dávce zilebesiranu. Významné antihypertenzní účinky zilebesiranu přetrvávaly od 8 týdnů až do konce sledování ve 24. týdnu. Vysoký příjem soli vedl k oslabení účinku, naopak léčba irbesartanem v dávce 300 mg/den potencovala účinky zilebesiranu na TK (24).

Předběžné výsledky další studie se zilebesiranem (studie KARDIA-1) jsou rovněž povzbudivé (25).

Tato studie zahrnovala pacienty s mírnou až středně těžkou hypertenzí, u kterých byla vysazena předchozí antihypertenzní léčba a zilebesiran byl podáván ve srovnání s placebem 1–2x v rozmezí 3–6 měsíců. Dle předběžných výsledků významné antihypertenzní účinky byly pozorovány po celou dobu studie a výskyt vedlejších účinků (hyperkalemie, hypotenze) byl nízký (25).

Agonisty receptoru pro natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy mají významný vazodilatační a natriuretický účinek, který je zprostředkovan aktivací receptorů NPR-A/NPR-1. Aktuálně se zkouší ve fázi II podkožně podávaná monoklonální protilátka imunoglobulin G pod označením XXB750 u těžké hypertenze (26).

Existují i další, alternativní přístupy (např. inhibitory aminopeptidázy, analoga angiotenzinu 1-7, inhibitory dopamin-beta hydroxylázy). Vývoj těchto látek zatím nedospěl do klinického využití, nebo byl dokonce pozastaven pro nepřesvědčivé antihypertenzní účinky (firibastat-inhibitor aminopeptidázy).

Závěr

Nové antihypertenzní látky mají rozdílný mechanismus účinku a jsou slibnou perspektivou s ohledem na nedostačnou kontrolu hypertenze, častou přítomnost komorbidit u hypertenzních pacientů a problémy nonadherence či intolerance. Účinky nových substancí mají velký klinický potenciál, který je již v řadě případů potvrzován pozitivním ovlivněním kardiovaskulárního rizika/kardiovaskulárních komplikací.

LITERATURA

- Mancia G, Kreutz R et al.: 2023 ESH Guidelines for the management of Arterial hypertension. Journal of hypertension, 2023, Dec. 1,41(12), 1874-2071.
- Cifková R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al.: 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 – 2016/17 PLOS ONE May 11, 2020,1-16.
- A.E.Schutte et al.: Addressing global disparities in blood pressure control: perspectives of the International Society of Hypertension. Cardiovascular Research (2023) 119, 381–409.
- Ch.S.Wilcox. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. Hypertension. 2020;75:894-901.
- William L Baker , Leo F Buckley , M.S Kelly et al.: Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am Heart Assoc 2017 May 18;6(5):e005686. doi: 10.1161/JAHA.117.005686.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- D. Karásek. Tirzepatid a kardiovaskulární riziko. Hypertenze a KV prevence 2023/1, str. 9-12.
- Ania M. Jastreboff, Louis J. Aronne, Nadia N. Ahmad et al.: Tirzepatid Once Weekly for the Treatment of Obesity. NEJM , 2022, June 4, DOI: 10.1056/NEJMoa2206038.

9. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regrading glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21:169.
10. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375:1255–1266.
11. Chua SK, Lai WT, Chen LC, Hung HF. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2021; 10:.
12. Alice M Jackson, Pardeep S Hund, Inder S Anand et al.: Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart J*, 2021 Sep 21; 42(36): 3741–3752.
13. J. Mlíková Seidlerová. Blokátory MR v léčbě hypertenze: aktuální. *Sborník symposia Arteriální hypertenze, současné klinické trendy 2024, Triton*, str. 115-124.
14. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(6):1014-1023.
15. Rajiv Agarwal, Luis M Ruilope, Gema Ruiz-Hurtado et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens.*, 2023 Feb; 41(2): 295–302.
16. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, Gheorghide M, Filippatos G, Krum H, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *European heart journal*. 2013;34(31):2453-63.
17. Agarwal R, Pitt B, Palmer BF, Kovesdy CP, Burgess E, Filippatos G, et al. A comparative post hoc analysis of finerenone and spironolactone in resistant hypertension in moderate-to-advanced chronic kidney disease. *Clinical kidney journal*. 2023;16(2):293-302.
18. Sadayoshi Ito, Hiroshi Itoh, Hiromi Rakugi et al Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients With Essential Hypertension (ESAX-HTN Study), *Hypertension*, 2020 Jan; 75(1):51-58.
19. Ruolin Lv, Lili Xu, Lin Che, Song Liu, Yangang Wang, Bingzi Dong. Cardiovascular-renal protective effect and molecular mechanism of finerenone in type 2 diabetic mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023 Feb 13;14:1125693.
20. George L Bakris, Rajiv Agarwal, Stefan D Anker, et al. FIDELIO-DKD Investigators: Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.
21. Mason W. Freeman, M.D., Yuan-Di Halvorsen, Ph.D., William Marshall, M.D. et al. BrightHTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:395-405.
22. Schlaich MP, et al. Dual endothelin antagonist aprocitenan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400(10367): 1927–37.
23. Priyanga Ranasinghe, Melisande L Addison, David J Webb Small Interfering RNA Therapeutics in Hypertension: A Viewpoint on Vasopressor and Vasopressor-Sparing Strategies for Counteracting Blood Pressure Lowering by Angiotensinogen-Targeting Small Interfering RNA. *Am Heart Assoc* 2022 Oct 18;11(20):e027694. doi: 10.1161/JAHA.122.027694.
24. Akshay S. Desai, David J. Webb, Jorg Taubel et al: Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med* 2023;389:228-38.
25. Bakris G, et al. Sustained blood pressure reduction with the RNA interference therapeutic zilebesiran: primary results from KARDIA-1, presented at: AHA 2023. November 13, 2023. Philadelphia, PA. Author links open overlay panel: Sashwath Srikanth, Avilash Mondal, Sanjana Aggarwal Key hypertension breakthroughs and emerging trends from the AHA's scientific sessions. *Current problems in cardiology*. Volume 49, Issue 4, April 2024, 102434.
26. Chen HH, Wan SH, Iyer SR et al.: First-in-Human Study of MANP: A Novel ANP analog in Human Hypertension. *Hypertension*, 2021, 78,6,1859-67.

Jak postupovat u pacientů s incidentalomem nadledviny – nová Doporučení Evropské endokrinologické společnosti a Evropské sítě pro studium tumorů nadledviny z roku 2023

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

V červnu 2023 byla po 7 letech prezentována nová doporučení o incidentalomech nadledviny (1). I v tomto případě se jedná rozšíření původních z roku 2016 – ze 34 stránek na 42 stránek. Nárůst jejich rozsahu je ale zčásti dán i rozsáhlou tabulkou, která popisuje/zdůvodňuje některá nová tvrzení, která jsou obsažena nových doporučeních ve srovnání s minulými.

Nadále se doporučení prakticky nevěnují problematice primárního hyperaldosteronismu a feochromocytomu, neboť jejich problematika je řešena v jiných doporučeních (2–4). Novinkou je pak zvýraznění role multidisciplinárního týmu (endokrinolog, radiolog a chirurg, případně i patolog nebo onkolog, kteří se dobře orientují v problematice nadledvin), který by měl být konzultován vždy, pokud se nejedná o tumor benigní etiologie, je zvažováno chirurgické řešení, jsou přítomny jednoznačné známky růstu tumoru a v případě hormonální nadprodukce včetně MACS (mírná autonomní sekrece kortizolu) u pacientů s klinicky relevantními komorbidity souvisejícími s kortizolem (Obr. 1).

Nadále se věnují nová doporučení dvěma základními otázkám (a následným dalším okruhům):

1) Zhodnocení rizika možné malignity

Asi nejdůležitějším rozdílem proti dřívějšímu přístupu je ještě větší důraz na morfologické charakteristiky tumoru a teprve pak na jeho vlastní velikost.

Zcela zásadní roli nadále má pro charakteristiku tumoru nativní CT vyšetření. Bez něj není možné prakticky provést základní zhodnocení – tedy vyjádření se k charakteristice tumoru. Jedinou výjimkou mohou být jen děti či mladí pacienti (především ženy včetně těhotných), kdy ho může nahradit magnetická rezonance (z povahy názvosloví incidentalomu ale vyplývá, že by se mělo jednat o náhodně zjištěný tumor nadledviny při vyšetření, které bylo indikováno z jiného důvodu). Pokud je při nativním CT zjištěn homogenní tumor s denzitou ≤ 10 HU či jiný tumor splňující kritéria pro benigní lézi (např. myelolipom), není nutná již žádná další morfologická kontrola tumoru (Tabulka 1, Obr. 1, Obr. 2). U těchto tumorů zcela vymizelo jakékoliv velikostní kritérium pro další rozhodování. To, že tyto tumory mohou pomalu růst (typicky při opakování vyšetření po mnoha letech), ale neznamená, že by tito pacienti měli být indi-

kováni k případné operaci. Dosud bylo publikováno celkem 6 studií, které ukázaly, že kritérium pro nativní denzitu > 10 HU má 100% senzitivitu pro detekci maligního nádoru. Další novinkou je pak přesnější morfologická diferenciací tumorů s nativní denzitou > 10 HU. Tu popisuje přesně Obr. 1 a 2 – zavádí kategorii neurčitých nádorů s denzitou mezi 11 a 20 HU. I mezi těmito tumory z valné většiny převažují benigní tumory, ale byly již publikovány některé práce, kdy i karcinomy (metastázy) či feochromocytomy měly nativní denzitu v uvedeném rozmezí. K lepšímu rozhodnutí o povaze tumoru je vhodné doplnit ještě jiné zobrazovací vyšetření – buď CT s washoutem kontrastní látky (jeho nevýhodou je absence standardizace), MR či FDG PET/CT (Tabulka 2). U menších tumorů (< 4 cm a denzitou mezi 11–20 HU) může být zvažováno jen kontrolní vyšetření za 6–12 měsíců. Naopak u velkých tumorů (> 4 cm) s vysokou denzitou nebo heterogenních je doporučován již aktivnější přístup – tedy adrenalektomie (samozřejmě s přihlédnutím ke klinickému stavu pacienta). Pokud je přítomno velké podezření na karcinom kůry nadledviny, je nutné doplnit předoperační staging – minimálně CT hrudníku, lépe však PET/CT s FDG (Obr. 2). Pokud není indikováno operační řešení, i v tomto případě je vhodné doplnit další vyšetření k posouzení růstové dynamiky (dostatečné je nativní CT) za 6–12 měsíců (kratší interval je v tomto případě pravděpodobně vhodnější). Za významný růst je považováno zvětšení tumoru o 20 % (minimálně 5 mm). Diagnózu adrenokortikálního karcinomu může podpořit i profil steroidů a jejich prekurzorů.

2) Zhodnocení hormonální nadprodukce (Obr. 1)

U všech pacientů byl mělo být provedeno klinické zhodnocení, zda nejsou přítomny projevy a příznaky možné hormonální nadprodukce.

U všech pacientů byla měla být vyloučena autonomní sekrece kortizolu. Jedinou výjimkou jsou starší a křehcí pacienti s krátkým životním očekáváním. Jako diskriminační je nadále brána hodnota sérového kortizolu po 1 mg dexamethazonu ≤ 50 nmol/l. Pokud je přítomna hodnota vyšší, je nově zaveden termín mírná autonomní sekrece kortizolu (MACS), a už se neřeší, zda se jedná o zvýšení kortizolu jen mírné nebo výraznější. K posouzení závažnosti MACS

je nutné zjistit, zda jsou přítomné komorbidity související s nadprodukcí kortizolu – hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie a osteoporóza (fraktury obratlů) (Obr. 3). S ohledem na jistou variabilitu a možnost ovlivnění výsledku 1 mg dexamethazonového testu je vhodné jeho zopakování a při trvání nesuprimovaného kortizolu zjistit, zda je přítomno suprimované nebo alespoň nízké ACTH (Obr. 3). Diagnóza primárního hyperaldosteronismu je u pacientů s incidentalomem nadledviny málo pravděpodobná – nejdůležitější je na ni myslet u pacientů s hypertenzí a hypokalemii. Na feochromocytom bychom neměli myslet u hypodenzních tumorů či myelolipomů.

Jak už bylo zmíněno dříve, novinkou je i možnost stanovení profilu steroidů a jejich prekursorů. To může významně pomoci při zvažování možnosti diagnózy adrenokortikálního karcinomu.

3) Indikace k adrenalektomii

Jednoznačná shoda je v tom, že indikováni k operaci jsou jednak pacienti s jasnou hormonální nadprodukcí (feochromocytom, Cush. syndrom, v případě primárního hyperaldosteronismu ve valné většině případů až po provedení separovaných odběrů z nadledviných žil) a dále pak s tumory, u nichž máme výrazné podezření na karcinom kůry nadledviny (Obr. 4). Dle názoru autorů doporučení by měly být prováděny adrenalektomie v centrech s dostatečnou zkušeností (minimálně 20 adrenalektomií ročně). Dnes by měl převažovat minimálně invazivní přístup, otevřené výkony by měly mít přednost především u pacientů s předoperačně zřejmou lokální invazí nádoru nadledviny. Samotná velikost 6 cm uvedená na Obr. 3 odpovídá spíše jen jistému doporučení pro volbu operačního přístupu, rozhodující je především zkušenost chirurga jako takového a samotný morfologický nález. V případě MACS by měla být indikace adrenalektomie založena jednak na přítomnosti suprimovaného ACTH, jednak na přítomnosti pokročilých nebo výrazně rozvinutých komorbidit. Měly by být brány v úvahu i další faktory jako jsou pohlaví či věk nebo samotná hodnota kortizolu (Obr. 3). Tito pacienti by pak měli být pooperačně zajištěni hydrokortizonem a dále sledováni endokrinologem do té doby, než dojde k restituci osy hypotalamus – hypofýza – nadledvina.

4) Sledování pacientů s incidentalomem nadledviny, kteří nebyli operováni

Pacienti s jednoznačně benigním nádorem dle CT nemusí již být dále morfologicky sledováni. V ostatních případech (pokud nejsou operováni), je vhodné doplnit kontrolní morfologické vyšetření v intervalu 6–12 měsíců (Obr. 2). Hormonální vyšetření, pokud bylo negativní, také nemusí být již dále opakováno. Zváženo může být jen v případě, pokud dojde k výraznému zhoršení komorbidit jako jsou hypertenze nebo diabetes mellitus 2. typu.

Výraznou novinkou je ale to, že již nemusí být opakováno i hormonální vyšetření u pacientů s MACS. Naopak autoři doporučují, aby i tito pacienti byli předáni do péče praktického lékaře a zkontrolováni endokrinologem jen v případě zhoršení komorbidit (Obr. 3).

5) Zvláštní situace

a) Pacienti s bilaterálními tumory nadledvin

Ve své podstatě se postup neliší od pacientů s jednostranným nálezem – morfologický nález by měl být posuzován individuálně a dle něj by měl být stanoven odpovídající postup. Jednotlivé možné situace jsou popsány v Tabulce 3. Při podezření na maligní postižení obou nadledvin (lymfom, metastázy) může být zvážena jak biopsie, tak je nutno počítat i s možností rozvoje insuficience kůry nadledviny. V tomto případě by mělo být dostatečné stanovení ranního kortizolu a ACTH. Zvláštní kategorií pak představuje možnost kongenitální adrenální hyperplazie nebo hyperplazie nadledvin.

b) Mladí pacienti

U pacientů mladších 40 let s nádory, které neodpovídají benigní etiologii, je nutno postupovat tak, že je u nich významně vyšší riziko případné malignity, a tedy indikovat adrenalektomii i u menších tumorů. S ohledem na menší zkušenosti s mladšími pacienty, autoři doporučují u velmi mladých pacientů kontrolní zobrazovací vyšetření (MR) i u benigních nádorů.

b) Starší pacienti

Se stoupajícím věkem se zvyšuje pravděpodobnost nejen záchytu incidentalomu nadledviny (10 % u pacientů starších 70 let). I hodnoty kortizolu po 1 mg dexamethazonu bývají vyšší než u mladších pacientů a na rozdíl od nich jeho výsledek neovlivňuje prognózu (5). Dá se tedy shrnout, že u starších pacientů by měl být vždy zvažován profit z dalšího vyšetřování.

c) Pacienti s anamnézou extraadrenální malignity

Postup je shrnut na Obr. 5. I zde je nejpodstatnější morfologická charakteristika tumoru na jedné straně a charakter i rozsah vlastního nádorového onemocnění na druhé straně. Pokud ale nádor nesplňuje kritéria pro benigní lézi, tak je nutné na prvním místě vždy vyloučit feochromocytom. Případná biopsie by měla být indikována jen v případě, kdy by její výsledek mohl změnit další postup. Ta ale rozhodně není indikována při podezření na adrenokortikální karcinom pro její špatnou sensitivitu (6). V některých případech může pomoci i PET/CT s FDG – pokud léze neakumuluje FDG, tak se nejedná o maligní etiologii.

Závěr

Novelizace doporučení o incidentalomech nadledvin velmi zdárně navazuje na původní doporučení z roku 2016. Ještě více zdůraznila to, že morfologické vyšetření může přispět k rozhodnutí, zda se jedná o benigní či maligní etiologii. Největší roli má v tomto případě nativní CT vyšetření. Další novinkou je pak i to, že hodnotí supresi kortizolu po 1 mg dexamethazonu jako kategorickou proměnou a zavádí nový termín mírná autonomní sekrece kortizolu. Při jejím potvrzení pak již není nově doporučováno sledování endokrinologem u jinak stabilních pacientů a je možné je předávat do péče praktických lékařů. Dále zdůrazňují roli zkušenosti a význam posuzování pacientů v multidisciplinárních týmech.

Tabulka 1: Etiologie tumorů nadledviny, které byly zjištěny jako incidentalomy	
Etiologie	Prevalence mezi incidentalomy nadledvin
Adrenokortikální adenom nebo makronodulární bilaterální hyperplazie	80–85 %
• afunkční	40–70 %
• mírná autonomní sekrece kortizolu	20–70 %
• primární hyperaldosteronismus	1–4 %
• zjevný Cushingův syndrom	1–4 %
Další benigní tumory	
• myelolipom	3–6 %
• cysta a pseudocysta	1 %
• ganglioneurom	1 %
• Schwannom	< 1 %
• krvácení	< 1 %
Feochromocytom	1–5 %
Adrenokortikální karcinom	0,4–4 %
Další maligní tumor (z valné většiny metastázy)	3–7 %

Tabulka je vytvořená ze 14 studií, které ale měly různá kritéria pro stanovení hormonální nadprodukce. Všechny studie mohly být zatíženy různým druhem chyb.

Tabulka 2: Zobrazovací kritéria k rozlišení benigního od maligního tumoru nadledviny ^a		
Metoda	Kritéria favorizující benigní etiologii	Síla důkazu^b
Nativní CT	≤ 10 HU ^c	⊕⊕⊕⊙
FDG-PET/CT	Chybění vychytávání FDG nebo vychytávání nižší než u jater ^d	⊕⊙⊙⊙
MR – chemical shift	Ztráta intenzity signálu při out-phase zobrazení odpovídající adenomu bohatého na tuky	⊕⊙⊙⊙
CT s opožděným washoutem kontrastní látky ^e	Relativní washout > 58 % ^f	⊕⊙⊙⊙

^aTato kritéria platí jen pro nádory s homogenním vzhledem nebo nádory, které mají jiné jasné známky ukazující na benigní etiologie jako je např. myelolipom. Homogenní nádor je definován jako léze uniformní denzity nebo signální intenzity. Měření/oblast zájmu (ROI) by měly obsahovat nejméně 75% léze bez kontaminace tkání mimo nadledvinu. Nehomogenní léze by se neměly dále odesílat na MR nebo CT s washoutem k další charakterizaci.

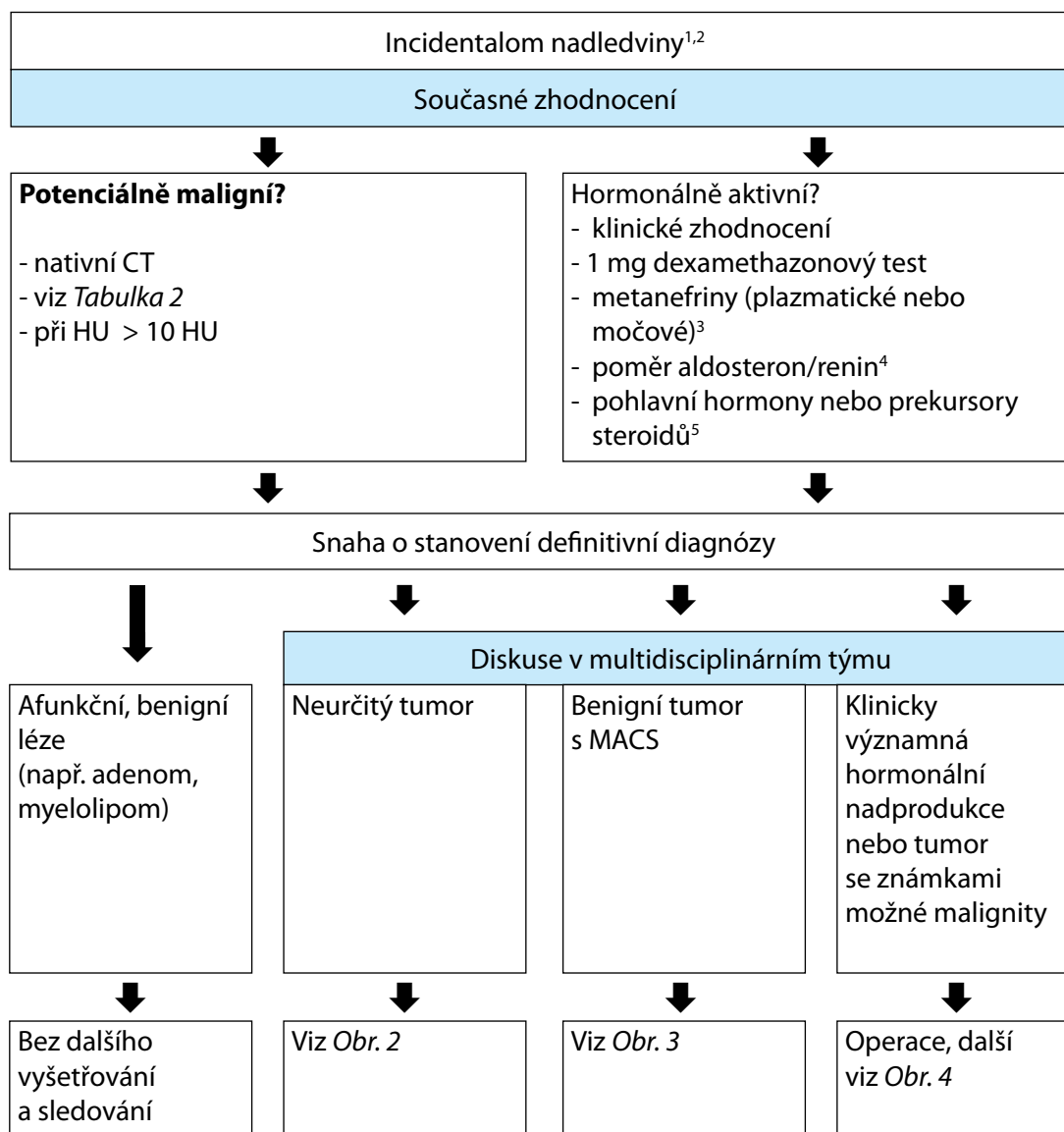
^bSíla důkazu je podložena systematickým průzkumem uvedené problematiky a osobní zkušeností.
 ⊕⊙⊙⊙ vyjadřuje velmi slabou sílu důkazu, naopak ⊕⊕⊕⊙ vyjadřuje již středně významnou kvalitu důkazu.

^cVětšina nadledvinových lézí s denzitou 11-20 HU je také benigní, především u pacientů bez anamnézy předchozího nádorového onemocnění.

^dNěkteré metastázy (například ca. ledviny nebo low-grade lymfom) nemusí vychytávat FDG.

^eNení jednoznačná shoda na správném časovém intervalu. Většina zkušených radiologů ale preferuje 15 min před 10 min.

^fTato mezní hodnota je založena na studii s jen 253 tumory nadledvin a měla být takto používána opatrně (7). Dřívější studie doporučovaly jako mezní hodnotu 40%.



MACS – mírná autonomní sekrece kortizolu

¹ V případě pacientů s anamnézou extraadrenální malignity, je vhodné postupovat dle Obr. 5.

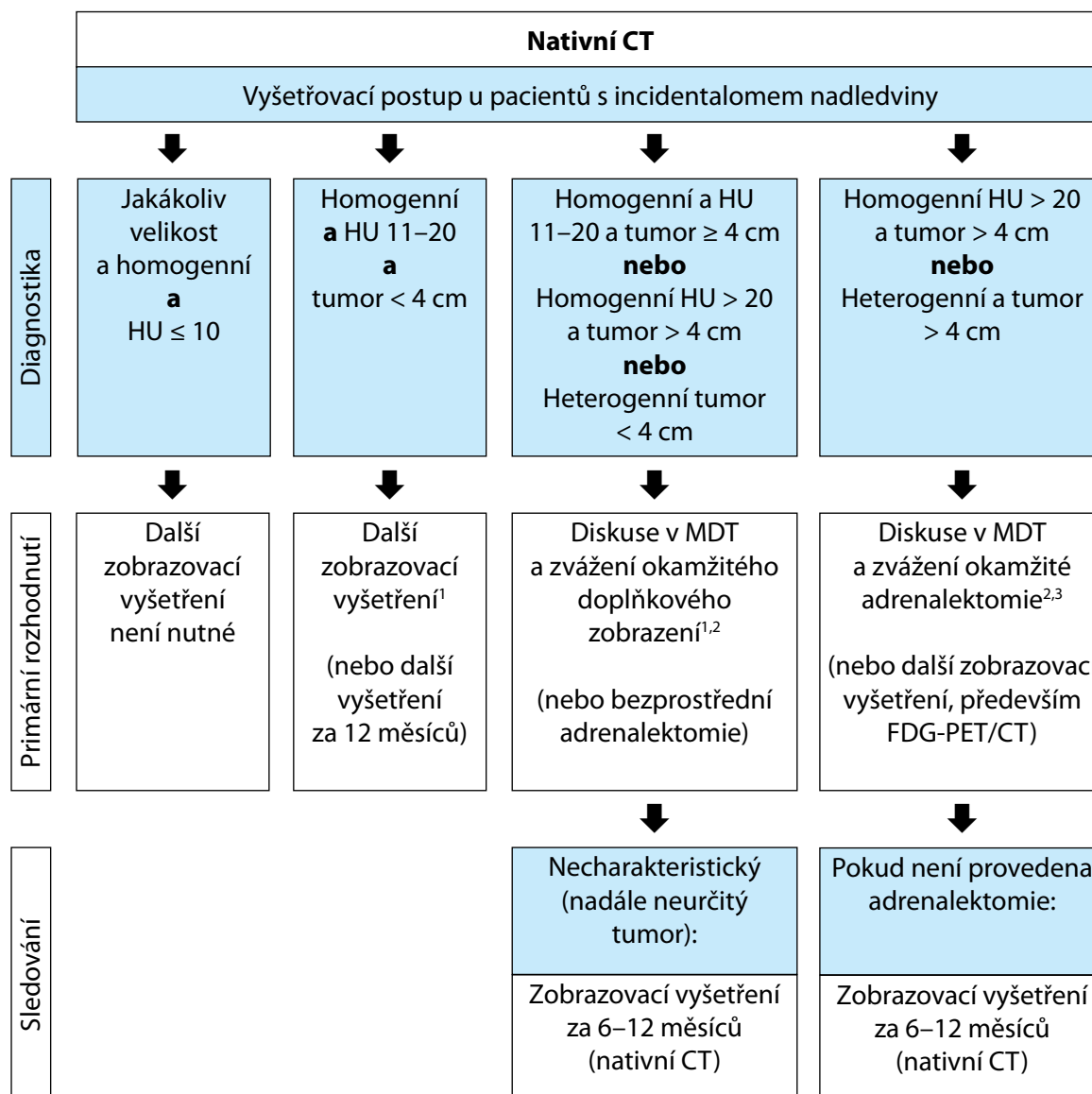
² U malé skupiny pacientů je nutno postupovat rychle (tumory > 4 cm s jednoznačnými maligními charakteristikami při zobrazení, pacienti mladší 40 let, gravidní, pacienti s výraznými hormonálními abnormalitami).

³ Nutné jen u tumorů s nativní denzitou > 10 HU.

⁴ Nutné jen u pacientů s hypertenzí a/nebo hypokalemií.

⁵ Nutné jen u pacientů s klinickými, biochemickými nebo radiologickými známkami podporující možnost adrenokortikálního karcinomu.

Obr. 1: Přehled postupu u pacientů s incidentalomem nadledviny



Obrázek zahrnuje zveřejnění a nemůže pokrýt všechny možnosti, které se mohou vyskytnout u jednotlivého pacienta.

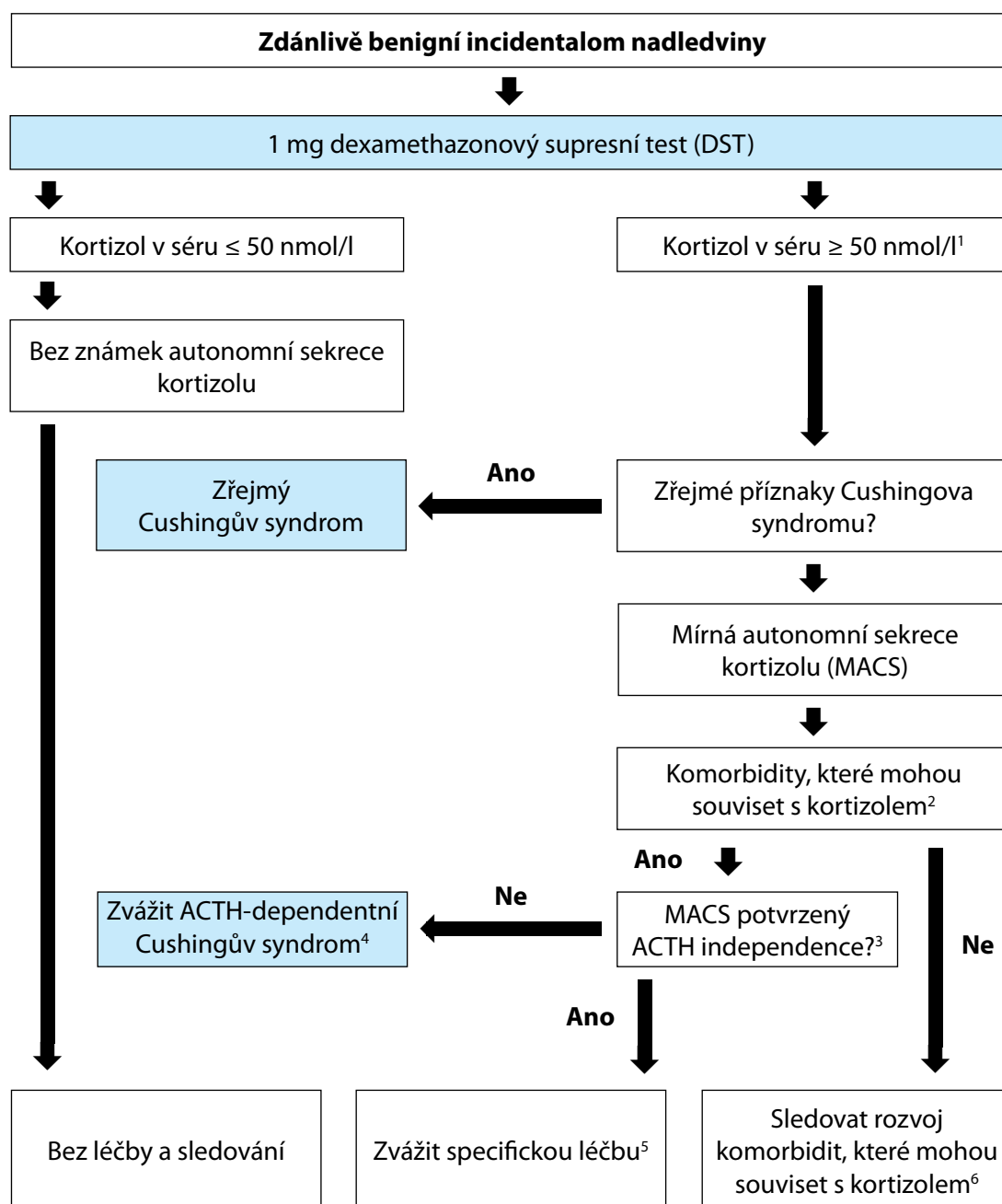
MDT – multidisciplinární tým

¹ Volba zobrazovacího vyšetření závisí na zkušenosti jednotlivého pracovišti a dostupnosti jednotlivých metod (FDG-PET/CT, MR nadledvin nebo CT s washoutem)

² V případě bilaterální léze s podobnými CT charakteristikami je možné zvážit biopsii nadledvin

³ Po provedení kompletního stagingu – CT hrudníku, břicha a malé pánve

Obr. 2: Zobrazovací vyšetřování u pacientů s incidentalomem nadledviny



¹ Je nutné vždy vzít v úvahu faktory, které mohou vést k falešně pozitivním výsledkům.

² Na prvním místě jsou to diabetes mellitus, hypertenze, dyslipidemie a osteoporóza.

³ Definována jako nízké/suprimované ranní ACTH (a/nebo nízký na věk adjustovaný DHEAS).

⁴ Důvodem pro screening by měly být i jen minimální příznaky nadprodukce kortizolu a/nebo klinicky relevantní komorbidity.

⁵ Adrenalektomie by měla být indikována pouze pokud komorbidity je možno charakterizovat těmito příznaky: progresivní; obtížně léčitelné; spojené s pokročilým orgánovým poškozením s ohledem na věk; netypické pro věk a diskrepantní od rodinné anamnézy; nebo mnohočetné komorbidity. Dále je nutné brát v úvahu i věk, pohlaví, celkový zdravotní stav, stupeň a trvání nesupresibilného kortizolu po dexamethazonu a preference pacienta.

⁶ Je vhodné každoroční klinické zhodnocení komorbidit, které mohou souviset s kortizolem. Pokud je jejich zajištění u praktického lékaře, není nutné pravidelné endokrinologického sledování. V případě jejich zhoršení je vhodná opětovná konzultace endokrinologa ke zvážení dalšího postupu.

Obr. 3: Postup u pacientů s incidentalomem nadledviny a mírnou autonomní sekrecí kortizolu

Tabulka 3: Rozdělení bilaterálních incidentalomů nadledviny				
	Bilaterální hyperplazie	Bilaterální adenomy nadledvin	Dva morfologicky podobné tumory nadledvin (ale neurčitě dle zobrazovacího a hormonálního vyšetření)	Dva morfologicky odlišné tumory
Zobrazovací vyšetření	Existují 2 typy hyperplazie: - difusní typ bez zřejmého uzle - makronodulární typ s minimálně 1 uzlem s HU < 10 a difusním ztluštěním ramének nadledviny	Typicky je na obou nadledvinách 1 jasný adenom (HU < 10), jinak jsou nadledviny normální	CT (MR nebo FDG-PET/CT) charakteristiky jsou si podobné pro nádory obou nadledvin a neodpovídají adenomu	Tumory mají odlišné charakteristiky na CT (MR nebo FDG-PET/CT) a 1 tumor neodpovídá adenomu
Hormální vyšetření (navíc ke standardnímu)	Při podezření na CAH bazální 17-OH progesteron, především při přítomné hyperandrogenemii	I zde je vhodné nabrat 17-OH progesteron při přítomné hyperandrogenemii k vyloučení CAH	U infiltrativních procesů (lymfom, metastázy) nebo bilaterálního krváčení je vhodné vyloučit insuficienci kůry nadledviny	Standardní vyšetření je dostatečné
Klinické konsekvence	Pokud je vyloučena CAH, je vhodné brát v úvahu PBMAH jako diagnosu. Při přítomnosti mnohočetných uzlů a ACTH-independentní MACS je vhodné doplnit vyšetření na přítomnost mutace <i>ARMC5</i> genu ^a . U pacientů s MACS, může být zvážena adrenalektomie dominantní strany při zvážení všech faktorů ^b	U pacientů s MACS je vhodné postupovat dle stejných kritérií jakou pacientů s jednostranným adenomem. U vybraných pacientů může být zvážena jednostranná adrenalektomie při zvážení všech faktorů ^b	U feochromocytomů je vhodné doplnit molekulárně genetické vyšetření. Při podezření na maligní etiologie, je možné zvážit biopsii	Zjištění základní příčiny

CAH – kongenitální adrenální hyperplazie
MACS – mírná autonomní sekrece kortizolu
PBMAH – primární bilaterální makronodulární hyperplazie
^aPacienti s mutací *ARMC5* genu mají typicky výrazně vyjádřený fenotyp.
^bStupeň nadprodukce kortizolu, věk, pohlaví, klinický stav a preference pacienta.

LITERATURA

1. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2023;189:G1-G42.
2. Mulatero P, Monticone S, Deinum J et al. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1919-1928.
3. Mulatero P, Sechi LA, Williams TA et al. Subtype diagnosis, treatment, complications and outcomes of primary aldosteronism and future direction of research: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1929-1936.
4. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2020;38:1443-1456.
5. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:499-508.
6. Bancos I, Tamhane S, Shah M et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R65-80.
7. Schloetelburg W, Ebert I, Petritsch B et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 2021;186:183-193.

Studie PROTECT: skrínink hypertenzí vyvolaného orgánového poškození v běžné klinické praxi s analýzou farmakologické léčby

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.¹, PharmDr. Jana Mašková², Ing. Jan Dušek³

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

²EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o.

³Clinical Research Coordinator (CRC) Krka ČR, s.r.o.

Souhrn

Hypertenzi vyvolané orgánové poškození (HMOD) bývá časté nejen u pacientů s dlouhodobě nekompenzovanou hypertenzí, ale potenciálně i u nově diagnostikovaných hypertoniců.

Cílem neintervenciční prospektivní studie PROTECT uspořádané v ordinacích praktických lékařů bylo charakterizovat výskyt HMOD a podávaná antihypertenziva u pacientů s nekontrolovanou nebo nově diagnostikovanou hypertenzí v reálné praxi v České republice. Data pacientů byla zaznamenávána z jejich zdravotnické dokumentace po dobu přibližně 12 týdnů. Do studie PROTECT bylo celkem zařazeno 1428 pacientů ze 166 pracovišť praktických lékařů po celém území České republiky, z nichž 60 % mělo nedostatečně kontrolovanou hypertenzi, a ve 40 % se jednalo o nově diagnostikovaný vysoký krevní tlak. Ve skupině pacientů s nekontrolovanou hypertenzí do zařazení podstoupilo vyšetření ke stanovení HMOD 523 (61,2 %) pacientů, kdy HMOD bylo zjištěno u 262 (50,1 %). U nově diagnostikovaných pacientů bylo při zařazení vyšetření k dispozici u 265 (46,4 %) pacientů, přičemž HMOD bylo zjištěno u 121 (44,7 %). Výskyt HMOD je tak relativně vysoký nejen u nekontrolované, ale i u nově diagnostikované hypertenze. U nově diagnostikovaných hypertoniců došlo v průběhu projektu k posilování farmakologické léčby, nepochybné rezervy však existují u nekontrolované hypertenze. Pro klinickou praxi je tak důležitá nejen časná diagnostika hypertenze a HMOD, ale i adekvátní kontrola léčby.

Klíčová slova: hypertenzi vyvolané orgánové poškození, arteriální hypertenze, antihypertenziva

Úvod

Hypertenze je celosvětově hlavní příčinou kardiovaskulárních (KV) onemocnění a mortality (Mancia et al., 2023), což platí i pro Českou republiku (Widimský et al., 2022). Hypertenze je často asymptomatická a nedostatečně diagnostikovaná, proto existuje velké množství pacientů s hypertenzí vyvolaným orgánovým poškozením (hypertension-mediated organ damage – HMOD). HMOD označuje strukturální nebo funkční změny tepen nebo koncových orgánů (srdce, cévy, mozek, oči, ledviny) způsobené zvýšeným krevním tlakem (TK) a je markerem preklinického nebo asymptomatického kardiovaskulárního onemocnění (KVO) (Mancia et al., 2023). Dle národních českých guidelines (Widimský et al., 2022) se doporučují u všech hypertoniců k detekci HMOD nutná vyšetření (například glomerulární filtrace, albuminurie, elektrokardiogram) a další specifická vyšetření, jako je např. echokardiografie, sono karotid či oční pozadí, jsou vhodná jen u některých skupin. HMOD je běžné u dlouhotrvající hypertenze, ale poměrně často se vyskytuje i u nově diagnostikovaných a dosud bezpříznakových pacientů (Mancia et al., 2023). Mezi 7898 pa-

cienty s hypertenzí z Framinghamské studie (průměrný věk 51,6 let, 54 % žen), byla nejčastějším HMOD zvýšená rychlost karotido-femorální pulzní vlny (40–60 %); středně často se vyskytovaly hypertrofie levé komory, snížená funkce ledvin, mikroalbuminurie, ztlustění intima medie karotid a abnormální nález na mozku při zobrazovacích vyšetřeních (20–40 %); a jako nejméně častý HMOD byl hlášen nízký index kotníkových tlaků (< 5%) (Vasan et al., 2022). V následujícím textu uvádíme stručně výsledky neintervenciční prospektivní studie PROTECT uspořádané v ordinacích praktických lékařů, jejímž cílem bylo získat data o HMOD u pacientů s nekontrolovanou nebo nově diagnostikovanou hypertenzí a rovněž informace o jejich léčbě v běžné klinické praxi v České republice.

Metodika

Uspořádání studie PROTECT

PROTECT byla epidemiologická, neintervenciční, multicentrická, prospektivní studie hodnotící souvislost mezi hypertenzí a hypertenzí vyvolaným orgánovým poškozením

a schémata antihypertenzní léčby u pacientů s nekompenzovanou nebo nově diagnostikovanou hypertenzí u praktických lékařů v běžné klinické praxi, která probíhala ve 166 ordinacích praktických lékařů na celém území České republiky od 15. září 2022 do 12. června 2023. Léčba pacientů, vyšetření i četnost návštěv byla ponechána na rozhodnutí lékaře v souladu s místní běžnou klinickou praxí.

Studie PROTECT byla před svým zahájením schválena Etickou komisí pro multicentrická hodnocení, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice a. s.

Populace pacientů

Účast ve studii PROTECT byla nabídnuta všem pacientům od 18 let s diagnózou nekontrolované hypertenze (TK v ordinaci > 140/90 mm Hg) navzdory podávané léčbě, nebo nově diagnostikovaným pacientům dosud bez antihypertenzní léčby s TK v ordinaci > 140/90 mm Hg, měřeným v souladu s doporučením České společnosti pro hypertenzi z roku 2022 (Widimský et al., 2022). Podmínkou účasti byl rovněž podepsaný informovaný souhlas před zahájením jakéhokoliv úkonu ve studii.

Sběr dat

Data byla získána během návštěvy V1 (den zařazení pacienta do studie), kdy byla zaznamenána data ze zdravotní dokumentace včetně podávané léčby. Další sběr dat ze zdravotnické dokumentace proběhl po přibližně 12 týdnech (návštěva V2). Všechna data byla zaznamenávána do elektronického záznamu pacienta (eCRF).

Statistická analýza

Analýza získaných dat byla založena na deskriptivních statistických metodách, včetně uvedení absolutních a relativních výskytů diskretních proměnných. Pro spojité proměnné byly stanoveny počet jednotek ve výběru – n, průměr, 95% interval spolehlivosti pro průměr, směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum.

Chybějící data nebyla nahrazována. Statistická analýza byla provedena s použitím statistického programu IBM SPSS v. 23.

Výsledky

Charakteristika pacientů

Celkem bylo do studie PROTECT zařazeno 1428 pacientů, avšak vzhledem k neintervenci povaze projektu bylo možné získat data z druhé návštěvy po přibližně 12 týdnech (V2) jen od 1039 pacientů.

Z celé populace zařazených pacientů jich na V1 855 (60,0 %) mělo hypertenzi, kterou se nedařilo dosavadní léčbou kompenzovat, a 571 (40,0 %) bylo nově diagnostikovaných

pacientů. Celkem bylo zařazeno 785 (55,0 %) mužů a 639 (44,7 %) žen.

Průměrný (SD) věk v zařazené populaci byl 59,0 (15,5) let s minimem, mediánem a maximem 20, 59,5 a 97 let, respektive. Průměrný body mass index (BMI) byl u léčených pacientů 30,6 (5,6) kg/m², u nově diagnostikovaných případů 29,2 (5,5) kg/m².

U již diagnostikovaných pacientů (848 pacientů se známou informací) byl průměr (SD) doby od diagnózy hypertenze 7,0 (6,9) let a minimum, medián, maximum 0, 5 a 38 let, respektive.

Nejčastějším rizikovým faktorem byla v obou skupinách dyslipidemie, u 75,1 % a 63,8 % pacientů respektive. Obě skupiny se lišily v četnosti diabetu 2. typu, tj. 37,5 % a 15,7 %, a v počtu aktivních kuřáků, tj. 26,8 % a 47,0 % (Tabulka 1).

Četnost HMOD v populaci pacientů studie PROTECT

Při zařazení (na V1) byla informace o vyšetření, podle kterého by bylo možné stanovit HMOD dostupná u 788 (55,3 %) pacientů, z nichž u 383 (48,6 %) bylo HMOD potvrzeno a u 405 (51,4 %) bylo vyloučeno. Ve skupině pacientů s nekontrolovanou hypertenzí do V1 podstoupilo vyšetření ke stanovení HMOD 523 (61,2 %) pacientů, kdy HMOD bylo zjištěno u 262 (50,1 %) a vyloučeno u 261 (49,9 %) z nich. U nově diagnostikovaných pacientů bylo do V1 vyšetření k dispozici u 265 (46,4 %) pacientů, přičemž HMOD bylo zjištěno u 121 (44,7 %) pacientů a vyloučeno u 144 (54,3 %) z nich.

Podle četností pacientů s jednotlivými vyšetřeními k prokázání HMOD, kdy u jednoho pacienta bylo možné zaznamenat více vyšetření zároveň, je zřejmé, že při zařazení (V1) nejčastěji bylo HMOD stanoveno podle elektrokardiogramu jako hypertrofie levé komory (62,8 %), měřením rychlosti glomerulární filtrace (50,6 %), podle mikroalbuminurie (37,7 %), podle retinopatie (26,0 %), stanovením indexu kotníkových tlaků (ankle brachial index – ABI) (17,0 %) a stanovením ztlustění arteriální stěny nebo aterosklerotického plátu (11,0 %). S ohledem na rozdíly v četnosti vyšetření mezi již dříve diagnostikovanými pacienty versus nově diagnostikovanými od V1 je relativně nižší četnost u nově diagnostikovaných ve výskytu retinopatie (31,0 % versus 15,1 %) a stanovení ztlustění arteriální stěny nebo aterosklerotického plátu (13,2 % versus 6,4 %). U ostatních vyšetření jsou četnosti v obou skupinách podobné (Tabulka 2).

Lékař měl možnost uvést více důvodů pro neprovedení vyšetření u jednoho pacienta. Při zařazení nemělo 638 (44,7 %) pacientů informace z vyšetření pro stanovení HMOD, kdy

Tabulka 1: Počet (%) pacientů s vybranými přítomnými rizikovými faktory

Rizikový faktor	Pacienti diagnostikovaní před V1 n (%)	Pacienti nově diagnostikovaní na V1 n (%)	Celá populace pacientů n (%)
Diabetes mellitus 1. typu	14 (2,4 %)	1 (0,3 %)	15 (1,7 %)
Diabetes mellitus 2. typu	217 (37,5 %)	45 (15,7 %)	262 (30,3 %)
Dyslipidemie	435 (75,1 %)	183 (63,8 %)	618 (71,4 %)
Stávající kuřák	155 (26,8 %)	135 (47,0 %)	290 (33,5 %)
Celkem pacientů	579 (100 %)	287 (100 %)	866 (100 %)

Tabulka 2: Počet (%) pacientů s HMOD podle způsobu zachycení HMOD na V1			
Vyšetření	Diagnóza před V1 n (%)	Nová diagnóza na V1 n (%)	Celá populace n (%)
Hypertrofie levé komory (elektrokardiogram)	336 (63,2 %)	159 (60,0 %)	495 (62,8 %)
Měření rychlosti glomerulární filtrace (laboratorní vyšetření moči)	276 (51,9 %)	123 (46,4 %)	399 (50,6 %)
Mikroalbuminurie (laboratorní vyšetření moči)	205 (38,5 %)	92 (34,7 %)	297 (37,7 %)
Retinopatie (vyšetření oftalmologem)	165 (31,0 %)	40 (15,1 %)	205 (26,0 %)
Index kotníkových tlaků (ankle brachial index – ABI)	81 (15,2 %)	53 (20,0 %)	134 (17,0 %)
Ztlustění arteriální stěny (tloušťka intima-medie karotid) nebo aterosklerotické pláty (ultrazvuk)	70 (13,2 %)	17 (6,4 %)	87 (11,0 %)
Jiné	24 (4,5 %)	5 (1,9 %)	29 (3,7 %)
Ztlustění stěny, aneurysma, aterosklerotické pláty diagnostikované výpočetní tomografií (CT) nebo angiografií magnetickou rezonancí (MRA)	14 (2,6 %)	3 (1,1 %)	17 (2,2 %)
Tuhost velkých tepen hodnocená měřením rychlosti karotido-femorální pulzní vlny (carotid-femoral pulse wave velocity – PWV)	6 (1,1 %)	2 (0,8 %)	8 (1,0 %)
Celkem pacientů	532 (100 %)	265 (100 %)	788 (100 %)

jako důvod pro neprovedení vyšetření lékaři uváděli odeslání pacienta ke specialistovi (31,8 %), nepovažuje to za důležité (26,0 %) nebo nemá k dispozici potřebné vybavení (25,5 %).

Hodnoty krevního tlaku během studie PROTECT a dosažení cílové hladiny

Průměrná hodnota systolického/diastolického TK měřeného v souladu s doporučenými postupy ČSH 2022 byla ve skupině pacientů již diagnostikovaných 154,5/91,0 mm Hg při zařazení (na V1) a 134,4/80,5 mm Hg po přibližně 12 týdnech (na V2). Ve skupině nově diagnostikovaných pacientů byly průměrné hodnoty 159,7/95,9 mm Hg na V1 a 134,8/81,5 mm Hg na V2 (Tabulka 3).

Cílových hodnot TK po přibližně 12 týdnech (V2) od zařazení dosáhlo 78,4 % pacientů ze skupiny s již diagnostikovanou hypertenzí na V1 a 71,1 % pacientů s hypertenzí diagnostikovanou až při zařazení. U pacientů, kteří měli k dispozici záznamy o domácím měření TK a hodnotu průměrného TK z týdne před návštěvou V2, byla četnost dosažení cílové hodnoty ještě vyšší – 88,1 % u obou hodnot u již diagnostikovaných pacientů a 81,2 % a 84,8 %, respektive, ve skupině pacientů nově diagnostikovaných.

Charakteristika podávaných antihypertenziv

Tabulka 4 shrnuje počet (%) pacientů podle počtu podávaných účinných látek antihypertenziv.

Ve skupině pacientů nově diagnostikovaných na V1 byla na V1 nejčastěji předepsána monoterapie (50,8 % pacientů),

následovaná dvojkombinací (36,6 %) a jen menšina pacientů (12,5 %) užívala 3 a více účinných látek. Od V2 již převažovala kombinovaná léčba, kdy monoterapii užívalo 39,4 % pacientů, dvojkombinaci 44,2 % pacientů, trojkombinaci 13,9 % pacientů a 4 a více účinných látek 2,6 % pacientů. V této skupině se objevilo v rozporu se zařazovacími kritérii 60 pacientů, kteří již antihypertenziva užívali před V1: 24 pacientů monoterapii, 27 pacientů jejich dvojkombinaci a 8 pacientů trojkombinaci.

Tabulka 5 shrnuje počet (%) pacientů diagnostikovaných před V1 podle užívaných terapeutických skupin antihypertenziv, které jsou seřazeny podle četností pacientů na V1 a poté na V2. Obecně je mezi V1 a V2 poměrně malý rozdíl, mnohem výrazněji se liší četnosti terapeutických skupin před V1.

Tabulka 6 shrnuje počet (%) pacientů diagnostikovaných nově na V1 podle užívaných terapeutických skupin antihypertenziv, které jsou seřazeny podle četností pacientů na V1 a poté na V2. Lékaři při zahájení terapie u nově diagnostikovaných pacientů na V1 nejčastěji volili ACEI (36,9 %), kombinaci ACEI+BKK (20,4 %), AT₁ blokátor (10,6 %), nebo kombinaci ACEI + diuretikum (7,7 %).

Diskuse

Výhodou studie PROTECT byl relativně vyšší počet zařazených pacientů ze 166 zúčastněných pracovišť praktických lékařů po celém území České republiky. Jednalo se nekontrolovanou anebo nově diagnostikovanou hypertenzí. Charakteristika zařazených pacientů (věk, BMI, koincidující

Tabulka 3: Hodnoty TK naměřené během návštěv V1 a V2 studie PROTECT				
		Pacienti diagnostikovaní před V1	Pacienti nově diagnostikovaní na V1	Celá populace pacientů
Při zařazení (V1)				
Systolický TK (mm Hg)	n	853	571	1424
	Průměr (SD)	154,5 (14,1)	159,7 (13,0)	156,6 (13,9)
	95% CI průměru	153,5; 155,4	158,6; 160,8	155,84; 157,3
	Min / Medián / Max	104/154/200	120/159/200	104/155/200
Diastolický TK (mm Hg)	n	853	571	1424
	Průměr (SD)	91,0 (10,3)	95,9 (8,9)	93,0 (10,1)
	95% CI průměru	90,4; 91,7	95,2; 96,7	92,5; 93,5
	Min / Medián / Max	55/90/135	57/95/135	55/94/135
Návštěva po 12 týdnech (V2)				
Systolický TK (mm Hg)	n	637	402	1039
	Průměr (SD)	134,4 (11,6)	134,8 (11,4)	134,5 (11,5)
	95% CI průměru	133,5; 135,3	133,6; 135,9	133,8; 135,2
	Min / Medián / Max	90/133/195	104/134/181	90/134/195
Diastolický TK (mm Hg)	n	637	402	1039
	Průměr (SD)	80,5 (8,3)	81,5 (8,7)	80,9 (8,5)
	95% CI průměru	79,8; 81,1	80,7; 82,4	80,4; 81,4
	Min / Medián / Max	36/80/110	50/80/110	36/80/110

Tabulka 4: Počet (%) pacientů podle počtu podávaných účinných látek antihypertenziv					
Počet podávaných účinných látek	Pacienti diagnostikovaní před V1 n (%)			Pacienti nově diagnostikovaní na V1 n (%)	
	před V1	V1	V2	V1	V2
1	227 (31,0 %)	134 (16,3 %)	96 (15,1 %)	282 (50,8 %)	156 (39,4 %)
2	276 (37,7 %)	332 (40,3 %)	254 (39,9 %)	203 (36,6 %)	175 (44,2 %)
3	155 (21,2 %)	233 (28,3 %)	175 (27,5 %)	54 (9,7 %)	55 (13,9 %)
4	49 (6,7 %)	84 (10,2 %)	74 (11,6 %)	8 (1,4 %)	9 (2,3 %)
5	17 (2,3 %)	28 (3,4 %)	24 (3,8 %)	8 (1,4 %)	1 (0,3 %)
6 a více	8 (1,1 %)	11 (1,0 %)	11 (1,7 %)	0	0
Celkem	732 (100 %)	824 (100 %)	637 (100 %)	555 (100 %)	396 (100 %)

choroby) odpovídá klinické praxi, takže nepřekvapí vysoké procento osob s dyslipidemií či diabetes mellitus. Poměrně překvapivá je vysoká proporce kuřáků.

Cílem studie nebylo samozřejmě porovnat obě odlišné skupiny (nekontrovaná hypertenze a nově dg. hypertenze), které se logicky lišily v celé řadě parametrů včetně krevního tlaku. Hlavním záměrem projektu byla analýza přítomnosti HMOD a základní informace o antihypertenzní léčbě.

Ve skupině již diagnostikovaných pacientů bylo HMOD popsáno u 262 (50,1 %) a ve skupině nově diagnostikovaných u 121 (44,7 %) pacientů. Vysoký výskyt HMOD u nekontrovaná hypertenze je vcelku očekávaný, překvapí však u nově diagnostikovaných hypertenzíků. Dle hodnot TK se

přitom jednalo o mírnou hypertenzi. Vysoký výskyt HMOD u nově dg. případů tak vnucuje představu o dlouhodobém latentním průběhu hypertenze u těchto osob.

Obecně se četnost HMOD mezi různými studiemi/populacemi srovnává obtížně, protože se mění se závažností hypertenze, s jejím trváním a podle použité metodiky vyšetření pro stanovení HMOD. Incidence HMOD mezi nově diagnostikovanými, dosud neléčenými a mladými pacienty dosáhla ve studii Benase (Benas et al., 2023) 50 %, kdy mezi pacienty byla podobně vysoká četnost kuřáků (40 %) a obezity (medián BMI 30 kg/m²). Tyto výsledky korespondují tak i výsledkům naší studie. Naopak ve studii PERFORM, bylo orgánové poškození nebo KV onemocnění přítomno

Tabulka 5: Počet (%) pacientů diagnostikovaných před V1 podle užívaných terapeutických skupin antihypertenziv

Pacienti diagnostikovaní před V1 n (%)			
Terapeutická skupina	před V1	V1	V2
ACE inhibitor + BKK	119 (16,3 %)	159 (19,3 %)	109 (17,1 %)
ACE inhibitor + BKK + Diuretikum	65 (8,9 %)	114 (13,8 %)	88 (13,9 %)
ACE inhibitor	102 (13,9%)	66 (8,0 %)	43 (6,8 %)
AT1 blokátor + Diuretikum	40 (5,5 %)	55 (6,7 %)	46 (7,2 %)
ACE inhibitor + Diuretikum	47 (6,4 %)	54 (6,6 %)	41 (6,4 %)
AT1 blokátor	65 (8,9 %)	40 (4,9 %)	27 (4,2 %)
ACE inhibitor + Beta-blokátor + BKK + Diuretikum	17 (2,3 %)	39 (4,7 %)	34 (5,4 %)
AT1 blokátor + BKK	33 (4,5 %)	38 (4,6 %)	34 (5,4 %)
AT1 blokátor + BKK + Diuretikum	24 (3,3 %)	38 (4,6 %)	28 (4,3 %)
ACE inhibitor + Beta-blokátor + BKK	11 (1,5 %)	26 (3,2 %)	20 (3,2 %)
ACE inhibitor + Beta-blokátor + Diuretikum	23 (3,1 %)	19 (2,3 %)	16 (2,5 %)
ACE inhibitor + Beta-blokátor	16 (2,2 %)	17 (2,1 %)	14 (2,2 %)
BKK	22 (3,0 %)	16 (1,9 %)	12 (1,9 %)
AT1 blokátor + Beta-blokátor + Diuretikum	9 (1,2 %)	14 (1,7 %)	14 (2,2 %)
AT1 blokátor + Beta-blokátor + BKK + Diuretikum	5 (0,7 %)	12 (1,5 %)	10 (1,6 %)
AT1 blokátor + Beta-blokátor + BKK	10 (1,4 %)	12 (1,5 %)	9 (1,4 %)
Beta-blokátor	35 (4,8 %)	12 (1,5 %)	8 (1,3 %)
AT1 blokátor + Beta-blokátor	16 (2,2 %)	11 (1,3 %)	9 (1,4 %)
ACE inhibitor + BKK + Centrálně působící antihypertenzivum + Diuretikum	7 (1,0 %)	10 (1,2 %)	8 (1,3 %)
Ostatní	66 (9,0 %)	72 (8,7 %)	66 (10,4 %)
Celkem	732 (100 %)	824 (100 %)	637 (100 %)

ACE – enzym konvertující angiotensin
AT₁ blokátor – inhibitor receptorů angiotenzinu II
BKK – blokátor kalciového kanálu

Tabulka 6: Počet (%) pacientů nově diagnostikovaných na V1 podle užívaných terapeutických skupin antihypertenziv

Pacienti nově diagnostikovaní na V1 n (%)			
Terapeutická skupina	před V1	V1	V2
ACE inhibitor	16 (26,7 %)	205 (36,9 %)	112 (28,3 %)
ACE inhibitor + BKK	7 (11,7 %)	113 (20,4 %)	93 (23,5 %)
AT1 blokátor	2 (3,3 %)	52 (9,4 %)	39 (9,9 %)
ACE inhibitor + Diuretikum	10 (16,7 %)	43 (7,7 %)	31 (7,8 %)
ACE inhibitor + BKK + Diuretikum	5 (8,3 %)	33 (5,9 %)	36 (9,0 %)
AT1 blokátor + BKK	2 (3,3 %)	20 (3,6 %)	24 (6,0 %)
BKK	2 (3,3 %)	14 (2,5 %)	5 (1,4 %)
AT1 blokátor + Diuretikum	1 (1,7 %)	12 (2,2 %)	16 (4,1 %)
ACE inhibitor + Beta-blokátor	4 (6,7 %)	10 (1,8 %)	7 (1,8 %)
Ostatní	11 (18,3 %)	54 (9,7 %)	32 (8,3 %)
Celkem	60 (100 %)	555 (100 %)	396 (100 %)

ACE – enzym konvertující angiotensin
AT₁ blokátor – inhibitor receptorů angiotenzinu II
BKK – blokátor kalciového kanálu

pouze u 15 % nově diagnostikovaných pacientů s hypertenzí (Prakash, 2019; Petek Šter et al., 2021). Ve studii Coll-de-Turro a kol. (2014) u nově diagnostikovaných hypertoniců byla, podobně jako i v naší studii, jako nejčastější HMOD pozorována hypertrofie levé komory. Výsledky Framinghamské studie (Vasan et al., 2022) zahrnující 7898 hypertoniců svědčí rovněž pro vysoký výskyt HMOD.

Vzhledem k tomu, že některé typy HMOD lze zvrátit včas nasazenou a správně vedenou antihypertenzní léčbou, je důležité hypertenzi diagnostikovat co nejdříve. Léčba snižující krevní tlak je však velmi důležitá i později, protože může oddálit další progresi HMOD a redukovat zvýšené KV riziko u postižených pacientů (Lonnebakken et al., 2017). Protože při zařazení byla informace o vyhodnocení HMOD dostupná u 61,2 % pacientů s nekontrolovanou hypertenzí a u 46,4 % pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí, může být jedním z opatření vyplývajících ze studie PROTECT doporučení dále zvýšit povědomí mezi lékaři i pacienty o významu detekce HMOD.

Studie PROTECT nebyla intervenční, a tak je obtížné analyzovat dosažení cílových hodnot. Přesto více než 2/3 pacientů dosáhlo po 12 týdnech cílových hodnot TK (78,4 % pacientů ze skupiny s již diagnostikovanou hypertenzí a 71,1 % s nově dg. hypertenzí), což není špatný výsledek.

V rámci studie PROTECT bylo shromážděno mnoho podrobných dat o charakteristice antihypertenziv užívaných pacienty s nekontrolovanou hypertenzí včetně jejich změn během přibližně 12 týdnů sledovaného období v reálné praxi u praktických lékařů. Z hlediska volby terapeutické skupiny by podle doporučených postupů (Mancia et al., 2023, Widimský et al., 2022) měla být první volbou u většiny osob dvojkombinace ACEI, nebo AT1 blokátor s blokátorem kalciových kanálů (BKK) či diuretikem (D). Pokud není dosažena cílová hodnota TK, pak je vhodné používat trojkombinaci blokátoru renin-angiotenzinového systému

(RAS blokátor) + BKK + D. Těmto doporučením odpovídala i četnost předepisovaných léků jak v monoterapii (převážně RAS blokátory a BKK) tak ve dvoj- či trojkombinaci.

Jednalo se o neintervenční studii, a tak je obtížné podrobněji analyzovat změny léčby mezi V1 a V2. Potěšitelná je fortifikace farmakologické léčby u nově diagnostikovaných hypertoniců, zatímco u nedostatečně kontrolované hypertenze bylo překvapivě vysoké procento pacientů (15 %) ponecháno jen na monoterapii. Nepochybně tak existují rezervy ve farmakologické léčbě. Nicméně – jak uvedeno i níže – tato studie nebyla primárně zaměřena na hodnocení účinnosti léčby

Hlavním omezením studie PROTECT je poměrně heterogenní skupina pacientů, kteří byli do studie zařazeni, široká škála podávaných léčivých přípravků i pestrá metodika stanovení HMOD. Nicméně hlavním cílem bylo získat data o HMOD z celé populace pacientů s nekontrolovanou a nově diagnostikovanou hypertenzí. Studie PROTECT nebyla zaměřena na hodnocení účinnosti léčby, což by vyžadovalo zcela jiný design studie s jasně definovanými vstupními kritérii.

Studie PROTECT umožnila získat data z reálné praxe o poměrně vysokém výskytu HMOD a o současné terapii pacientů s nekontrolovanou a nově diagnostikovanou hypertenzí u praktických lékařů v České republice. Výsledky studie podporují důležitost časně diagnózy s brzkým zahájením léčby hypertenze, stejně jako význam detekce HMOD mezi pacienty s hypertenzí.

Děkujeme všem kolegyním a kolegům, kteří se na sběru dat ve studii PROTECT podíleli.

*Podporu projektu poskytl společnost KRKA ČR, s.r.o.
Sběr dat a jejich vyhodnocení zajišťovala společnost
EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o.*

LITERATURA

Benas, D., Triantafyllidi, H., Birmba, D., Fambri, A., Schoinas, A., Thymis, I., Kostelli, G., & Ikonomidis, I. (2023). Hypertension-Mediated Organ Damage In Young Patients With First-Diagnosed And Never Treated Systolic Hypertension. *Current vascular pharmacology*, 21(3), 197–204.

Coll-de-Turro G, González-Vázquez S, Rodríguez-Doncellas A et al. Retinal arteriole-to-venule ratio changes and target organ disease evolution in newly diagnosed hypertensive patients at 1-year follow-up. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(2): 83-93. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2013.10.002>.

Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C et al., 2017. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004152.

Mancia G, Kreutz R et al.: 2023 ESH Guidelines for the management of Arterial hypertension. *Journal of hypertension*, 2023, Dec. 1,41(12), 1874-2071.

Petek Šter M, Barbič Žagar B. Obravnava bolnikov z arterijsko hipertenzijo v ambulantah družinske medicine v Sloveniji – Ocena stanja po uvedbi referenčnih ambulant. *Zdrav Vestn*. 2021;90(9–10):478–87. doi: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3069>

Prakash D. Target organ damage in newly detected hypertensive patients. *J Family Med Prim Care*. 2019 Jun;8(6):2042-2046.

Vasan R, Song R, Health P, Xanthakis V, Beiser A, Health P, Decarli C. Hypertension-mediated organ damage: prevalence, correlates, and prognosis in the community. *Hypertension*. 2022; 79:505515. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18502.

Widimský J, Filipovský J, Ceral J a kol. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence, suplementum 2022, 1-25.

Máme převádět seniory při dobře kontrolované léčbě warfarinem na modernější přímá antikoagulantia? Co nám řekla studie FRAIL-AF

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie, 3. LF UK Praha

Studie FRAIL-AF byla opakovaně označena za nejvýznamnější studii posledního kongresu ESC 2023 (1, 2). Přinesla nejen několik překvapení, ale její závěry významně ovlivní strategii antikoagulační léčbu u velké části nemocných s fibrilací síní.

V současné době máme dobře doloženo, že v řadě indikací (v profylaxi tromboembolické příhody při fibrilaci síní či v léčbě tromboembolické nemoci) je aplikace přímých antikoagulantů (DOAC) bezpečnější proti podávání antivitaminu K-warfarinu. Data však máme jen pro situaci, kdy antikoagulační léčbu zahájíme. Chybějí údaje o účinnosti a bezpečnosti při přechodu z antivitaminu K na DOAC. Jinak řečeno, nevíme, zda nemocného s fibrilací síní s dobře zavedenou léčbou warfarinem, je vhodné převádět na modernější antikoagulační strategii xabany či dabigatranem. Zatím panuje praxe zohledňující více ekonomický přístup, než vycházející z reálných medicínských dat. Většina ambulantních kardiologů potvrdí, že pokud pacient s fibrilací síní a s dobře zavedenou léčbou warfarinem projde nemocniční péčí, je vysoká pravděpodobnost, že antivitamin K bude nahrazen přímým antikoagulantem. Zejména je tato praxe častá u nemocných ve vyšším věku, s komorbiditami, omezenou mobilitou či kognitivním postižením. Tedy typicky u nemocných více ohrožených nežádoucími účinky léčby, tj. osob označovaných za „křehké“ či „fragilní“.

Důkazy o lepší účinnosti a bezpečnosti převedení nemocných z warfarinu na DOAC však chybějí, tato otázka nebyla řešena. Ojedinelá retrospektivní pozorování z různých kohort dala nekonkluzivní závěry. Proto byla navržena studie FRAIL-AF, která tuto otázku zodpověděla. Autoři vycházeli z předpokladu, že léčba přímými antikoagulantii bude spojena s nižším výskytem velkých a klinicky významných krvácení v porovnání s léčbou antivitaminu K. Zejména to mělo platit u nemocných s vyšším rizikem krvácení, čili u „fragilních“ nemocných. Konkrétně u seniorů v 8. a vyšším deceniu, s multimorbiditou, se sníženými renálními funkcemi, s poruchou kognitivních funkcí, s nižší hmotností apod. Mluvíme-li o „fragilním“ nemocném, je dobře tento termín lépe ozřejmit. „Fragilita“, tedy křehkost (v anglosaské literatuře „frailty“) je klinický syndrom charakterizovaný sníženou tělesnou rezervou (ve smyslu biologickém, klinickém i sociálním) a následně zvýšenou zranitelností při vystavení stresorickým podnětům. Mezi jinými atributy je zvýšené riziko nežádoucích účinků léčiv. Do holandské studie FRAIL-AF bylo zařazeno více než

1 300 seniorů nad 75 let (průměrný věk 83 let) s doloženým vyšším rizikem krvácení či možnou komplikací léčby vycházející z hodnoty GFI (Groningen Frailty Indicator) ≥ 3 . Tato relativně nízká hodnota indikátoru prakticky odpovídá standardnímu senioru s mírnou kognitivní či senzoricou poruchou, s mírně sníženou fyzickou aktivitou či komorbiditou. Kritéria splňuje např. senior s mírnou nedoslýchavostí, s ne zcela stoprocentní pohyblivostí a s medikací čtyř a více léků. Je tedy možno konstatovat, že populace testovaná v diskutované studii odpovídá nejméně polovině nemocných indikovaných pro fibrilaci síní k antikoagulační léčbě.

Studie měla charakter otevřené, multicentrické studie. Po splnění kritérií byla provedena randomizace: 662 pacientů převedeno na jeden z DOAC podle volby lékaře a 661 nemocných ponecháno na předchozí léčbě antivitaminem K. V průběhu 12 měsíců byl sledován primární ukazatel efektu – velká a klinicky významná krvácení (dle standardní definice), sekundárním ukazatelem byl výskyt ischemických a hemoragických mozkových příhod, resp. klinický benefit, tedy výskyt tromboembolických příhod a velkých a významných krvácení. Analýzy proběhly v rámci hodnocení „intention to treat“. Předem deklarováno ukončení studie po dosažení významného rozdílu v jedné větvi.

Skutečně studie byla předčasně ukončena pro velmi významný rozdíl dokonce na jednopromilové hladině významnosti mezi oběma intervenčními větvemi. Závěry studie byly překvapivé. Nepotvrdilo se očekávání, že převedení z warfarinu na DOAC bude bezpečnější, tj. objeví se méně závažných krvácení. Naopak převedení na DOAC bylo spojeno s nárůstem hemoragických příhod o 69 %, HR 1,69 (95% CI 1,23–2,32, $p = 0,001$). Konkrétně ve skupině pokračující v léčbě warfarinem 10,5 příhod, ve skupině převedené 17,8 příhod na 100 pacient/roků. V incidenci ischemických a hemoragických iktů nebyl rozdíl, byť numericky bylo méně příhod ve warfarinové větvi – HR 1,30 (0,59–2,87). Stejný výsledek platil pro výskyt tromboembolických příhod (HR 1,26 (0,60–2,61)). Čistý klinický benefit svědčil ve prospěch pokračování v léčbě antivitaminem K, součet závažných hemoragických či tromboembolických příhod byl po převedení na DOAC o 65 % častější – HR 1,65 (1,23–2,21), $p = 0,001$ (Obr. 1).

Jak vysvětlit tento neočekávaný výsledek? Nedošlo k nárůstu krvácení při převodu z jedné strategie na druhou, tedy při převádění z warfarinu na DOAC? Naštěstí máme data o výskytu krvácení za prvních 10 dnů, za prvních 100

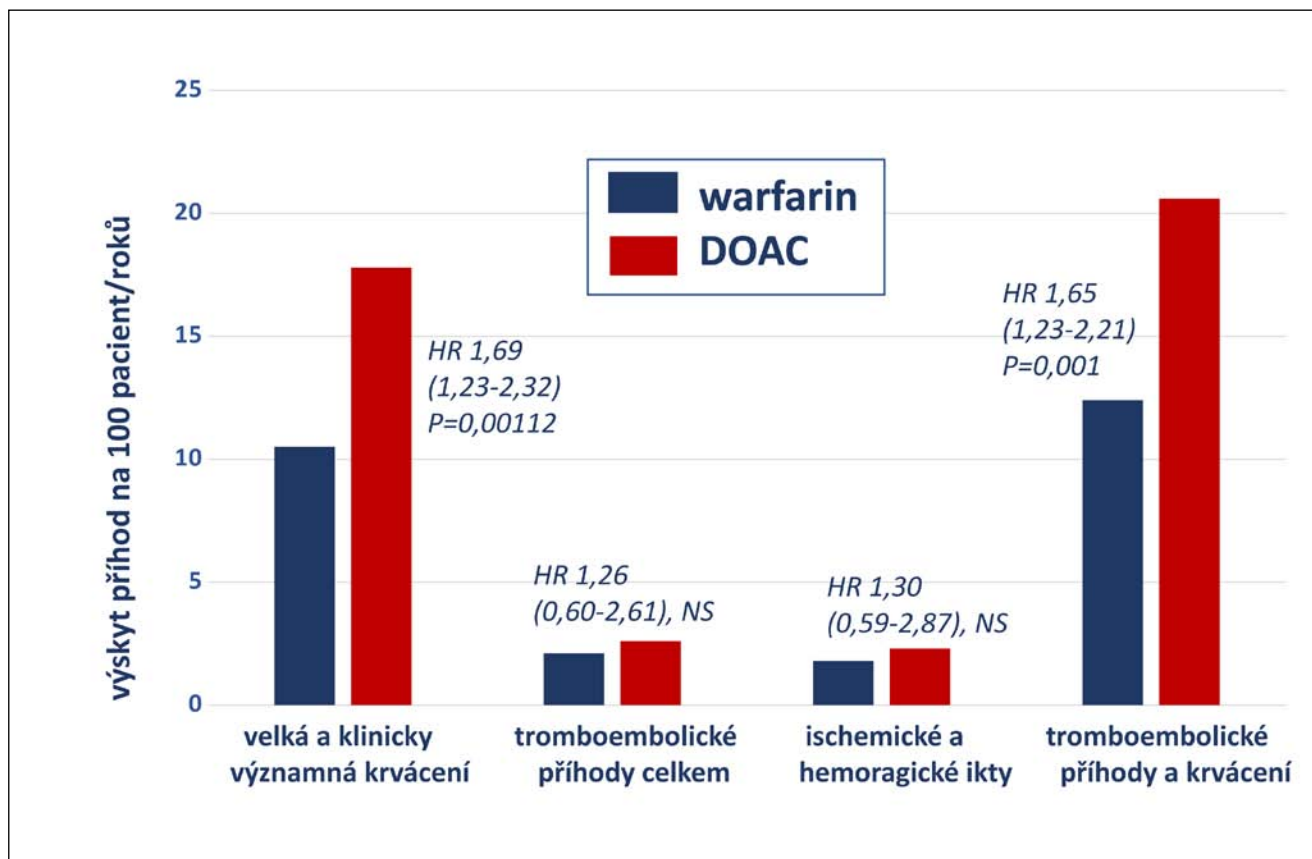
dnů a za dobu pokračování do konce léčby, tj. 12 měsíců (Obr. 2). Během prvních 10 dnů nedošlo k nárůstu krvácení při převádění na DOAC. Během prvních 100 dnů byl rozdíl mezi skupinami menší – HR 1,17 (0,70–1,96), naopak v rozmezí 100 dnů až ukončení sledování byl rozdíl největší – HR 2,10 (1,40–3,16). Tedy za zvýšení hemoragických komplikací není zodpovědné období převodu z jednoho antikoagulační léčby za druhé.

Dále bylo zjišťováno, zda nebyly rozdíly mezi jednotlivými DOAC. Rozhodující část nemocných byla, dle preference ošetřujícího lékaře, léčena apixabanem či rivaroxabanem. Mezi oběma xabany nebyl ve výskytu krvácení rozdíl. Pro hodnocení efektu edoxabanu či dabigatranu bylo málo dat. Poslední otázkou je, zda výsledek je specifický pouze pro seniory klasifikované, jako ohrožené, tedy „křehké“. Tedy zda nižší výskyt velkých a klinicky významných hemoragických příhod po převedení na DOAC není specifický pouze pro tuto populaci? Tato studie odpověď nedává. Nicméně v posledních letech byla publikována observační studie u 1,2 milionu nemocných s fibrilací síní z databáze Medicare, která sledovala vliv „křehkosti“ na bezpečnost antikoagulační léčby při iniciaci warfarinem či jednotlivými DOAC (3). Při léčbě dabigatranem či rivaroxabanem nebyl rozdíl mezi výskytem hemoragických komplikací ani kompozitního ukazatele (úmrtí, ischemický iktus a velké krvácení) ve srovnání s warfarinem mezi skupinami „non-frail“, „pre-frail“ a „frail“. Pouze léčba apixabanem byla právě u křehkých nemocných jak účinnější, tak bezpečnější. Rozdíl mezi apixabanem v porovnání s rivaroxabanem a dabigatranem byl dán výrazně vyšší incidencí velkého krvácení do trávicího traktu. Zde v porovnání s warfarinem byl pozorován při

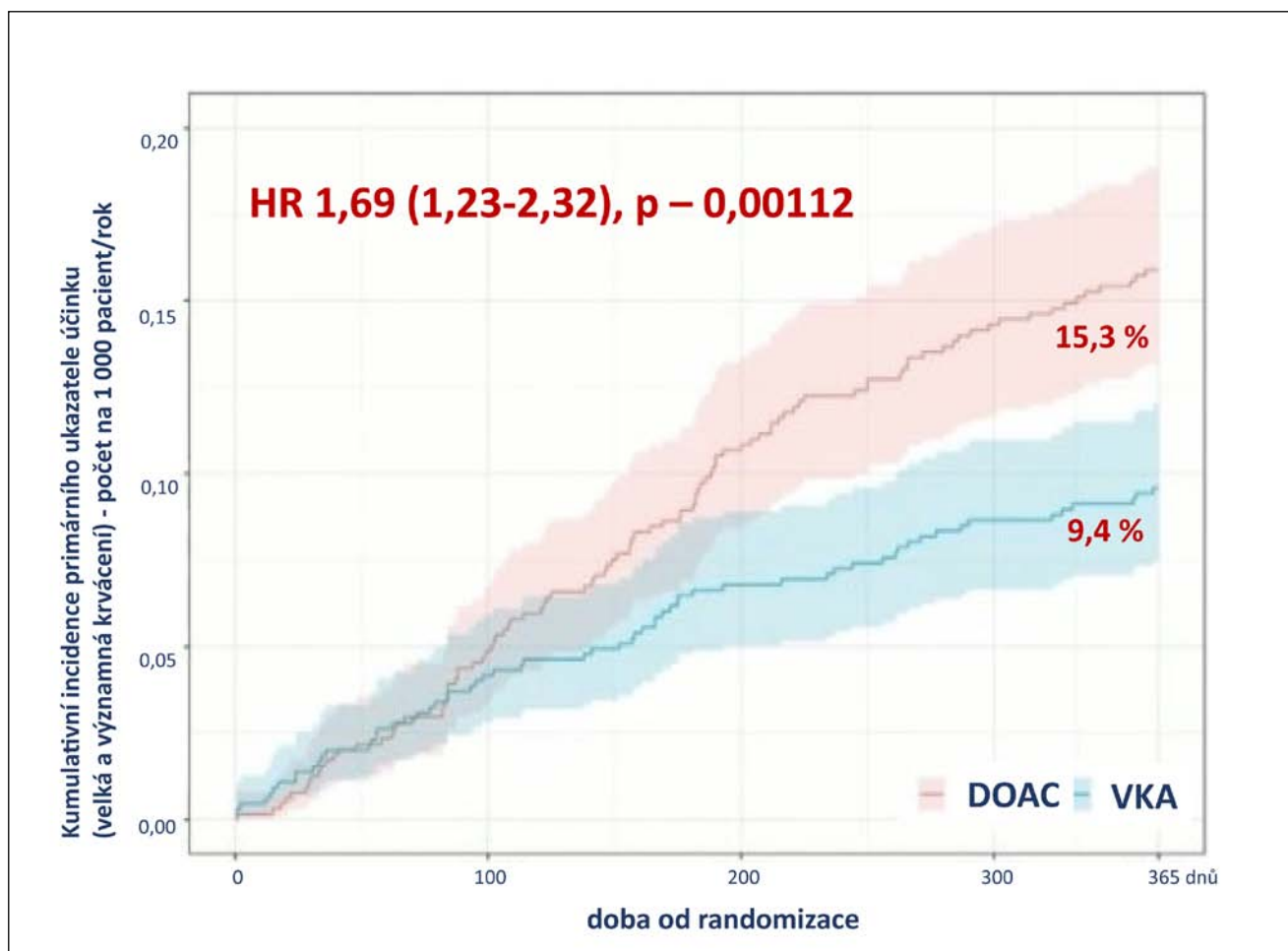
léčbě dabigatranem vzestup o 44 %, rivaroxabanem o 40 % a apixabanem naopak pokles o 49 %. Z pohledu vlivu rizikovitosti seniora je podstatné, že v žádném ukazateli nebyl rozdíl mezi vyšší indexu fragility v rámci jednotlivých DOAC či warfarinu. Je tak pravděpodobné, že rizikovost („fragilita“) seniorů nemá tak zásadní význam v bezpečnosti a účinnosti antikoagulační léčby.

Jaký je podíl nemocných v populaci s fibrilací síní se zvýšeným skóre křehkosti? Velká meta-analýza populace s fibrilací síní (data od téměř 1,2 mil. osob) doložila, že asi 40 % osob indikovaných k antikoagulační léčbě bylo ve skupině „křehkých“, tedy „frail“ a další velká část osob (35 %) byla klasifikovaná jako „pre-frail“ (4). Data svědčí, že dvě třetiny nemocných s fibrilací síní jsou ve skupině „frail“ a „pre-frail“, tedy s odpovídajícím rizikem, jako populace zařazená do studie FRAIL-AF.

Jak vysvětlit skutečnost, že setrvání na léčbě warfarinem bylo bezpečnější a stejně účinné v porovnání s převedením na DOAC? Jsem přesvědčen, že vysvětlení nutno hledat v možnosti monitorování účinnosti antikoagulační léčby antivitaminy K, tedy kontrolami INR. U seniorů s multimorbiditami, s polyfarmacií, s postižením renálních funkcí (nejen glomerulární filtrací, ale též tubulární sekrecí), s odchylkami hmotnosti, s nižší spoluprací a s dalšími faktory je možnost sledování antikoagulační aktivity nesporným přínosem. Tuto výhodu DOAC postrádají. Zcela jistě se tato skutečnost na příznivém výsledku podílela, nebyla-li rozhodující. Nepotvrdil se ani předpoklad, že „fragilní“ seniori budou mít kvalitu léčby antivitaminy K (měřeno TTR – Time in the Therapeutic Range) horší, než „fit“ populace. Ve studii FRAIL-AF byl čas v terapeutickém pásmu INR (TTR)



Obr. 1: Zvýšení výskytu velkých a významných krvácení, tromboembolických příhod, iktů a klinického přínosu (velkých a významných krvácení a tromboembolických příhod) po převedení z warfarinu na DOAC u nemocných s fibrilací síní a s vysokým rizikem příhody (tzv. fragilních pacientů) ve studii FRAIL AF



Obr. 2: Incidenční křivky s intervalem spolehlivosti primárního ukazatele efektu (velká a klinicky významná krvácení), udávaných jako počet příhod/1 000 pacientů/rok ve studii FRAIL-AF

významně, téměř o 10 % vyšší proti studiím s DOAC (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE a ENGAGE), viz *Tabulka 1*.

Jaké poselství vyplývá ze studie FRAIL-AF? Nemocní, konkrétně senioři s vyšším rizikem nežádoucích účinků léčiv (s „pre-frailitou“ či s „frailitou“) jsou-li dobře zavedeni na antikoagulaci warfarinem, z této strategie profitují více,

než kdyby byli převedeni na přímá antikoagulantia. Tedy, pokud je nemocný dobře kontrolován při léčbě warfarinem, nepřevádět! U nemocného se špatnou kontrolou INR je situace jiná, zde je namísto změnu strategie zvážit. Nálezy dvou dalších studií naznačují, že data budou pravděpodobně platná též u ostatní populace, tedy nejen u rizikových seniorů.

Tabulka 1: Srovnání populace velkých studií s antivitaminem K (VKA) a přímými antikoagulantii (DOAC) u fibrilace síní. Je patrný významně vyšší věk účastníků, vyšší riziko tromboembolie, kratší doba sledování a lepší kvalita kontroly léčby antivitaminem K (TTR - Time in the Therapeutic Range) ve studii FRAIL AF

	RE-LY <i>dabigatran</i>	ROCKET-AF <i>rivaroxaban</i>	ARISTOTLE-AF <i>apixaban</i>	ENGAGE-AF <i>edoxaban</i>	FRAIL-AF DOAC
Věk	72 ± 9	73 ± 7	70 ± 7	72 ± 6	83 ± 7
CHADS2 skóre ≥ 3 (%)	32	87	30	53	100 (CHADS2 4)
Primoindikace VKA (%)	50	38	43	41	0
Medián sledování (roky)	2,0	1,9	1,8	2,8	1,0
Medián TTR (%)	66	58	66	68	74

LITERATURA

- Joosten LPT, et al. Safety of switching from a VKA to a NOAC in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomised controlled trial, Hot Line 6, ESC Congress 2023, Amsterdam, Circulation 2023; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485>.
- John M. Mandrola. The Most Important Study From ESC: FRAIL-AF - Medscape - Sep 01, 2023.
- Kim DH, Pawar A, Gagne JJ et al, Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation : A Cohort Study, Ann Intern Med. 2021; 174(9): 1214–1223. doi:10.7326/M20-7141.
- Proietti M, Romiti GF, Raparelli V et al. Frailty prevalence and impact on outcomes in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 1,187,000 patients, Ageing Research Reviews 79, 2022, 101652.

Studie DICTATE-AHF s dapagliflozinem u akutního srdečního selhání

Studie DICTATE-AHF byla představena v Hot Line na kongresu ESC v Amsterdamu 28. 8. 2023

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.

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

Souhrn

Diabetes mellitus 2. typu (T2DM) a kardiovaskulární onemocnění jsou velmi častá společná onemocnění a jejich výskyt roste s věkem. Z kardiovaskulárních onemocnění u diabetiků je zájem soustředěn především na srdeční selhání. SGLT2inhibitory – glifloziny znamenají nový přístup k léčbě diabetes mellitus 2. typu a srdečního selhání.

První studie s dapagliflozinem DECLARE a empagliflozinem EMPA REG Outcome sledovaly diabetiky s kardiovaskulárním onemocněním či rizikovými faktory. Zásadní průlom v oblasti srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí udělaly studie s dapagliflozinem, DAPA HF a EMPEROR Reduced s empagliflozinem. Jasný prospěch gliflozinů u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí přinesla studie DELIVER s dapagliflozinem a EMPEROR Preserved s empagliflozinem. V oblasti akutního srdečního selhání byla zatím publikována studie SOLOIST se sotagliflozinem u diabetiků a EMPULSE s empagliflozinem.

Studie DICTATE-AHF měla za cíl potvrdit tuto indikaci původně pouze u diabetiků s akutním srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci. Později byl soubor rozšířen i na nediabetiky. Hlavním cílem byla diuretická odpověď, ale především stanovení bezpečnosti při časném podání dapagliflozinu u nemocných s akutním srdečním selháním. Dapagliflozin byl podáván do 24 hod. od přijetí do nemocnice u nemocných s hypervolemickým akutním srdečním selháním. Byl prokázán diuretický efekt, ale hlavně bezpečnost, která umožňuje včasné nasazení této léčby ovlivňující prognózu nemocných se srdečním selháním.

Klíčová slova: SGLT2 inhibitory – dapagliflozin – akutní srdeční selhání – diabetes mellitus – diuréza – bezpečnost

Glifloziny přinesly do léčby diabetes mellitus převratný mechanismus účinku, dlouho se totiž vůbec nevěřilo, že by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučováním cukru močí.

SGLT2 inhibitory, neboli glifloziny, mají za sebou zajímavou historii. V roce 1835 Petersen izoloval florizin z kůry jabloně, který byl používán především jako antimalarikum. Co se týče diabetu, naopak převládalo mínění, že by mohly glifloziny diabetes způsobovat, protože se v moči nemocných nalézal cukr, což mělo být známkou hyperglykémie.

Mechanismus účinku gliflozinů je jednoduchý. Glukóza se jako cenný zdroj energie kompletně vstřebává zpět do organismu. V ledvinách je za toto zpětné vstřebávání zodpovědný takzvaný ko-transportér SGLT2. SGLT2 „posílá“ zpět do oběhu 90 % glukózy, o vstřebání zbývajících množství se stará jeho „kolega“, ko-transportér SGLT1, který je přítomen i v jiných částech těla, především ve střevech. Glifloziny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem. Při léčbě se pak kromě glykémie snižuje i hmotnost pacienta a laicky řečeno pacient nadbytečný cukr vymočí.

Nežádoucí účinky gliflozinů jsou předmětem diskusí a především velkých klinických studií. Jde především o riziko močových a urogenitálních infekcí. Uroinfekce nejsou však významně častější ve srovnání s placebem, více se vyskytují u žen, hlavně v počátku léčby, nicméně dobře reagují na léčbu. Některé práce naznačují, že riziko infekcí snižuje pravidelná a dostatečná hygiena.

Jedna z prvních studií zkoušejících glifloziny u diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem, byla studie EMPAREG Outcome. Studie zařadila více než 7000 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě empagliflozinem nebo placebem. Délka sledování byla až 2 roky a poprvé se ukázala nejenom bezpečnost gliflozinů, ale i účinnost ve snížení rizika kombinovaného cíle: kardiovaskulární mortality, celkové mortality a hospitalizací pro srdeční selhání o 14 % (1).

Studie DECLARE zařadila 17 160 nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den. Dapagliflozin měl pozitivní efekt na různé kardiovaskulární rizikové faktory: pacienti na dapagliflozinu měli nižší glykovaný hemoglobin. Dapagliflozin splnil předdefinované kritérium pro noninferioritu pro MACE (velké kardiovaskulární příhody, kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a ische-

mická cévní mozková příhoda) (8,8 % vs. 9,4 %, $p < 0,001$ pro non inferioritu). Současně se ale ukázal renoprotektivní efekt (2).

Roky 2019 a 2020 jsou ve znamení studií s glifloziny u srdečního selhání, jako DAPA HF či EMPEROR Reduced. Velmi diskutovanou otázkou ale zůstává ovlivnění renálních funkcí a kombinace s diuretiky. Ani v jedné v obou uvedených studiích se srdečním selháním ke zhoršení renálních funkcí nedošlo. V obou studiích došlo k významnému snížení kombinovaného cíle: kardiovaskulární mortality nebo zhoršení srdeční selhání. (3)

Stejně pozitivní výsledky byly prokázány i u pacientů s HFpEF, tedy zachovalou ejekční frakcí, jak dokázaly studie EMPEROR Preserved a DELIVER (4, 5).

První studie u pacientů s akutním srdečním selháním a glifloziny byla studie SOLOIST HF, která potvrdila benefit sotagliflozinu u diabetiků (6). Studie EMPULSE hodnotila efekt empagliflozinu u nemocných s akutním srdečním selháním bez ohledu na přítomnost diabetu či hodnotu ejekční frakce. Došlo ke zlepšení primárního cíle: úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání či neplánovaná ambulantní kontrola, změna hodnoty v Kansaském dotazníku mezi vstupem a 90. dnem. Výsledek byl shodný i v podskupinách. Léčba byla dobře tolerována (7).

Studie DICTATE-AHF (Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure) zkoumala účinnost a bezpečnost dapagliflozinu, která byla zahájena během 24 hodin od prezentace v nemocnici na diuretickou odpověď u pacientů s hypervolemickým akutním dekompenzovaným srdečním selháním (ADHF). Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s diabetem 2. typu a odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace (eGFR) alespoň 30 ml/min/1,73 m², kteří byli přijati do nemocnice s ADHF a současnou nebo plánovanou léčbou intravenózními (IV) kličkovými diuretiky. V září 2021 byl protokol upraven tak, aby umožňoval zařazení pacientů s diabetem 2. typu nebo bez něj a snížil kritérium pro zařazení eGFR na 25 ml/min/1,73 m² vzhledem k novým bezpečnostním údajům v těchto skupinách. Hlavními vylučovacími kritérii byly diabetes 1. typu, systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg, sérová glukóza nižší než 80 mg/dl, použití intravenózní inotropní terapie a anamnéza diabetické ketoacidózy. Základní charakteristiku nemocných ukazuje *Tabulka 1*.

Během 24 hodin po hospitalizaci byli pacienti náhodně rozděleni v poměru 1:1 k perorálnímu podání dapagliflozinu 10 mg jednou denně nebo ke strukturované obvyklé péči až do 5. dne nebo propuštění z nemocnice. Koncentrace natri-

uretického peptidu, hmotnost ve stoje a kongesce byly hodnoceny na začátku. Standardizovaný protokol pro intravenózní dávkování diuretik a titraci každých 12–24 hodin byl použit pro obě ramena studie po celou dobu studie s cílem dosáhnout výdeje moči 3–5 l/den. Dávky kličkových diuretik byly titrovány na dávku nejméně 960 mg/den i.v. ekvivalentu furosemidu před přidáním thiazidového diuretika. Vzorek moči byl odebrán po počáteční i.v. dávce kličkového diuretika, ale před podáním dapagliflozinu, aby se změřila výchozí hodnota sodíku, draslíku a kreatininu v moči vyvolané diuretiky. 2. den byly provedeny časované, bodové odběry moči a 24hodinový odběr moči. Pátý den nebo při propuštění, podle toho, co nastalo dříve, byla stanovena koncentrace natriuretického peptidu, konečná hmotnost vестоje a hodnocení kongesce. Po propuštění z nemocnice byli pacienti sledováni, aby se zhodnotily výsledky 30 dní po propuštění (8).

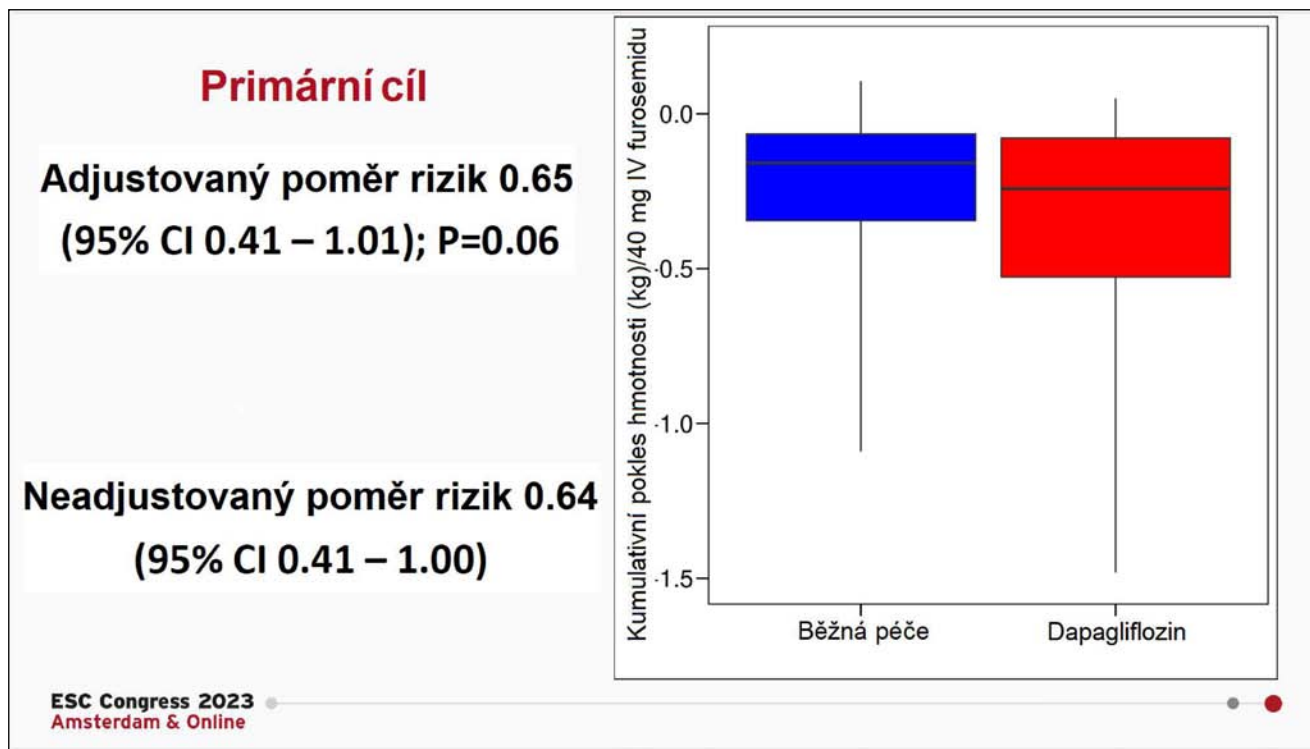
Primárním výsledkem byla diuretická účinnost (diuretická odpověď) vyjádřená jako kumulativní změna hmotnosti na dávku kličkového diuretika (i.v. a perorálně) od zařazení do 5. dne nebo propuštění, pokud bylo dříve. Primární výsledek byl porovnán napříč přiřazením léčby pomocí regresního modelu proporcionálních šancí upraveného o výchozí hmotnost. Po úpravě podle výchozí hmotnosti byl poměr šancí (OR) diuretické účinnosti s dapagliflozinem oproti strukturované péči 0,65, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,41 až 1,01, $p = 0,06$. V neupravené analýze byl OR 0,64, 95% CI 0,41 až 1,00, $p = 0,05$ (*Obr. 1*). Sekundární cílové parametry zhoršujícího se srdečního selhání v nemocnici a 30denní opětovné hospitalizace pro srdeční selhání nebo příčiny související s diabetem se nelišily mezi časným zahájením léčby dapagliflozinem ve srovnání s obvyklou léčbou.

Pokud jde o explorativní cílové parametry, dapagliflozin významně zvýšil jak 24hodinovou natriurézou ($p = 0,025$) (*Obr. 2*), tak 24hodinový výdej moči ($p = 0,005$) (*Obr. 3*) a snížil jak dobu do dokončení intravenózní diuretické léčby ($p = 0,006$), tak dobu do propuštění z nemocnice ($p = 0,007$) (*Obr. 4*). Časné zahájení léčby dapagliflozinem bylo bezpečné u všech diabetických a kardiorenálních hospitalizačních výsledků, bez rozdílů mezi léčebnými skupinami ve změně eGFR od začátku do konce studie, incidenci nežádoucích účinků, úmrtí na hospitalizaci, symptomatické hypotenzi, totální nebo závažné hypoglykemii, urogenitálních infekcích nebo těžké hypokalémii (*Tabulka 2*).

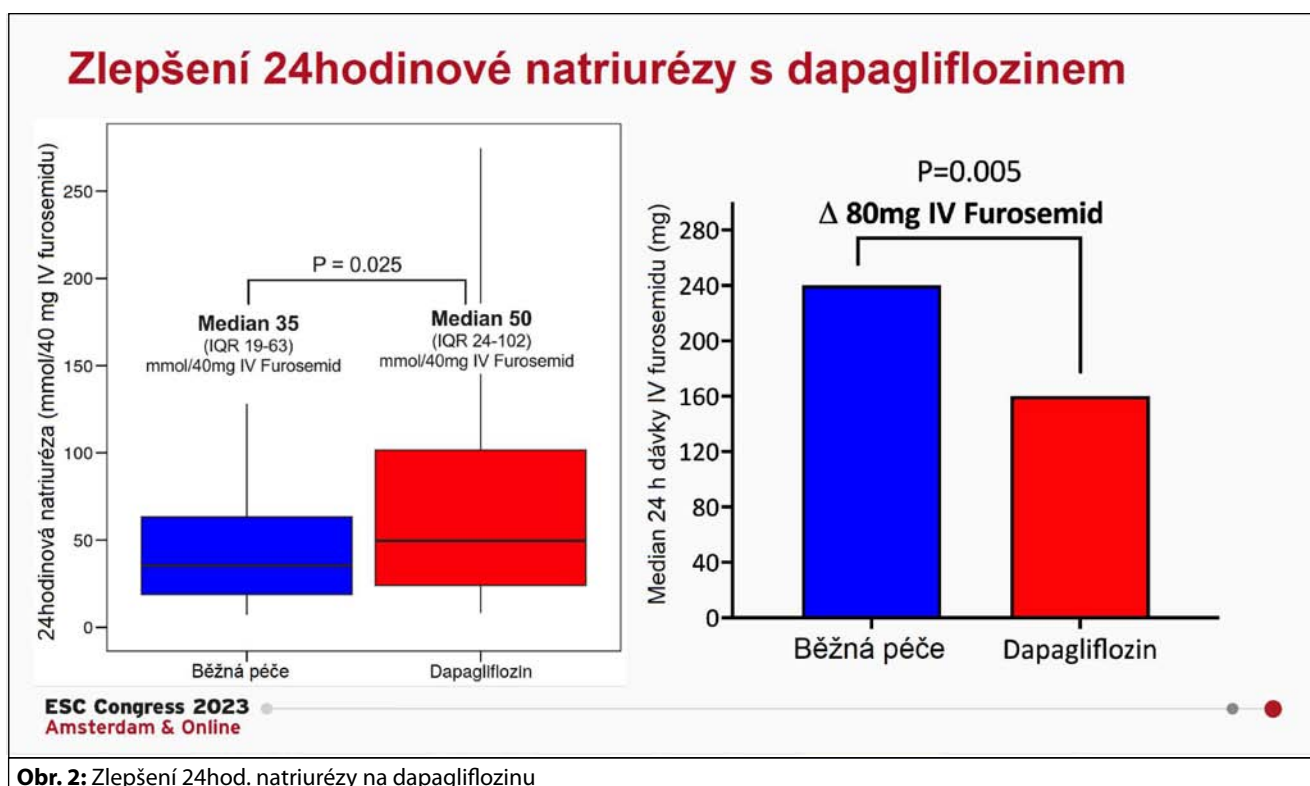
Autor studie, profesor Zachary Cox z Lipscomb University College of Pharmacy, Nashville, USA, řekl: „Ačkoli naše stu-

Tabulka 1: Základní charakteristika souboru

Charakteristika	Celková populace (n = 238)	Základní léčba (n = 119)	Dapagliflozin (n = 119)
Věk (roky)	65 (56–73)	64 (55–74)	65 (56–73)
Pohlaví muži	61 %	56 %	66 %
Bílá rasa	68 %	71 %	66 %
T2DM	71 %	71 %	71 %
LVEF ≤ 40%	52 %	55 %	48 %
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	53 (42–70)	54 (40–71)	51 (43–68)
iv furosemid (mg) před randomizací	80 (40–140)	80 (80–120)	80 (40–160)

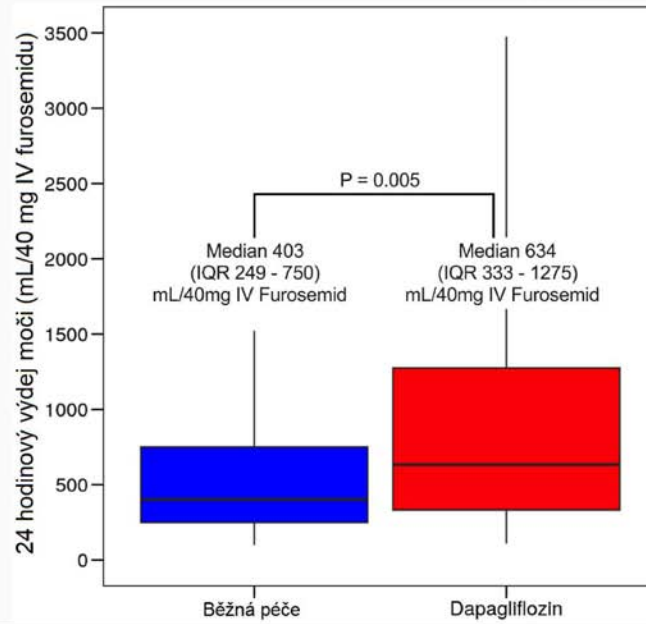


Obr. 1: Primární cíl: diuretická účinnost vyjádřená jako kumulativní změna hmotnosti na dávku kličkového diuretika



Obr. 2: Zlepšení 24hod. natriurézy na dapagliflozinu

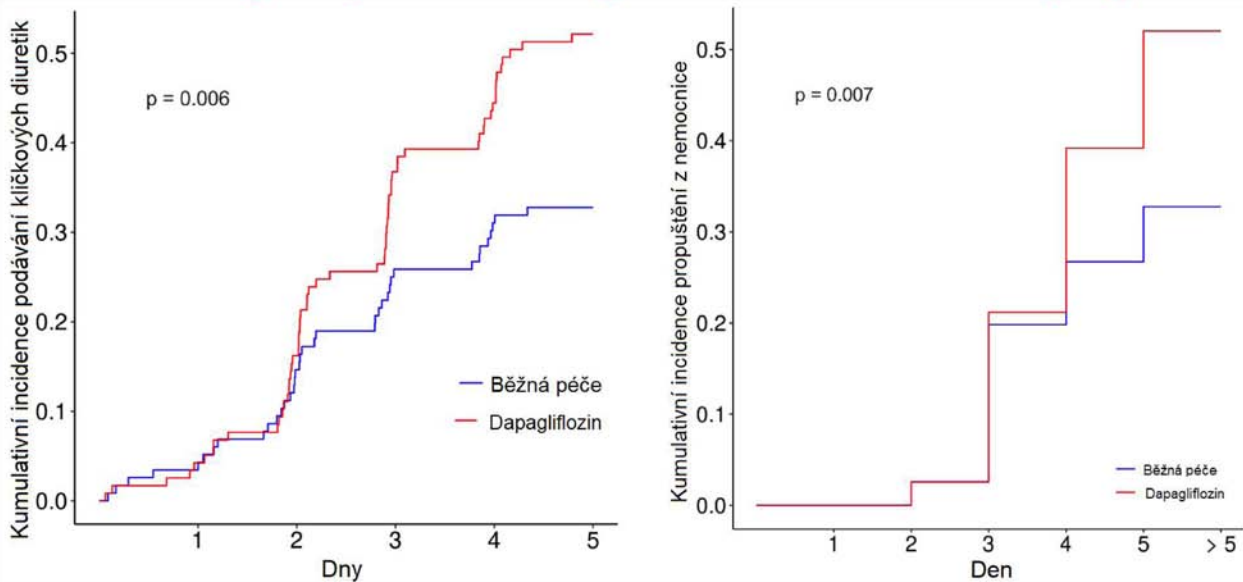
Zlepšená 24hodinová diuréza s dapagliflozinem



ESC Congress 2023
Amsterdam & Online

Obr. 3: Zlepšení 24hod diurézy na dapagliflozinu

Zkrácení doby do přechodu na perorální diuretikum a propuštění



ESC Congress 2023
Amsterdam & Online

Obr. 4: Doba do ukončení i.v. diuretické léčby a k propuštění

Tabulka 2: Bezpečnostní ukazatele a nežádoucí účinky		
	Základní léčba	Dapagliflozin
Ketoacidóza	0	0
Symptomatická hypotenze	4	2
Hypoglykémie	9	7
Prodloužení hospitalizace pro hypoglykemii	0	0
Infekce močových cest	1	0
Změna v eGFR (ml/min/1,73 m ²)	-3,0	-2,0

die neprokázala statistickou významnost pro její primární cílový parametr, souhrn údajů z této studie podporuje časné zahájení léčby dapagliflozinem u ADHF, aby se usnadnilo dekongesci a zároveň se rychle a bezpečně optimalizovala medikamentózní terapie dle doporučených postupů (GDMT). Naše zjištění o bezpečnosti u hospitalizovaných diabetiků, kardiovaskulárních a renálních výsledků by měla

povzbudit použití v nemocnici, což se může promítnout do zlepšení předepisování inhibitorů SGLT2, adherence a dlouhodobých přínosů.“ Hlavním nedostatkem studie DICTATE AHF je malý počet zařazených nemocných (238), každopádně nás ale její výsledky opravňují k podávání dapagliflozinu u nemocných a akutním srdečním selháním (9).

Závěr

Podávání inhibitoru sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2i) dapagliflozinu nevedlo ke statisticky významnému zlepšení diuretické účinnosti ve srovnání se strukturovanou obvyklou péčí u hospitalizovaných pacientů s akutním dekompenzovaným srdečním selháním (ADHF), jak vyplývá z prezentovaných výsledků v sekci Hot Line na kongresu ESC 2023 v Amsterdamu. Časné zahájení léčby dapagliflozinem nezhoršilo žádné předem stanovené bezpečnostní výsledky, což naznačuje, že dapagliflozin může být bezpečně zahájen po přijetí do nemocnice, aby se rychle optimalizovala medikamentózní terapie zaměřená na doporučené postupy (GDMT). Průzkumné analýzy ukázaly, že dapagliflozin zlepšil dekongesci a vedl k dřívějšímu propuštění z nemocnice.

LITERATURA

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.: EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al for the DECLARE-TIMI.: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2019; 380:347-357.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al.: SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819-829.
- Anker S., Butler J., Filippatos G et al.: Empagliflozin in a heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-1461.
- Solomon SD, McMurray, JJV., Claggett B. et al.: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022; 387:1089-1098.
- Bhat DL, Szarek M, Steg PG et al: Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. The SOLOIST study. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2030183.
- Voors AA., Angermann CE., Teerlink JR. et al.: The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine* 2022; 28:568-574.
- Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J* 2021; 232:116-124.
- Cox Z.: DICTATE-AHF. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure. Hot lines. ESC Congress 2023, Amsterdam.

Přetrvávající účinky empagliflozinu i po vysazení léku (data z programu EMPEROR)

prof. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

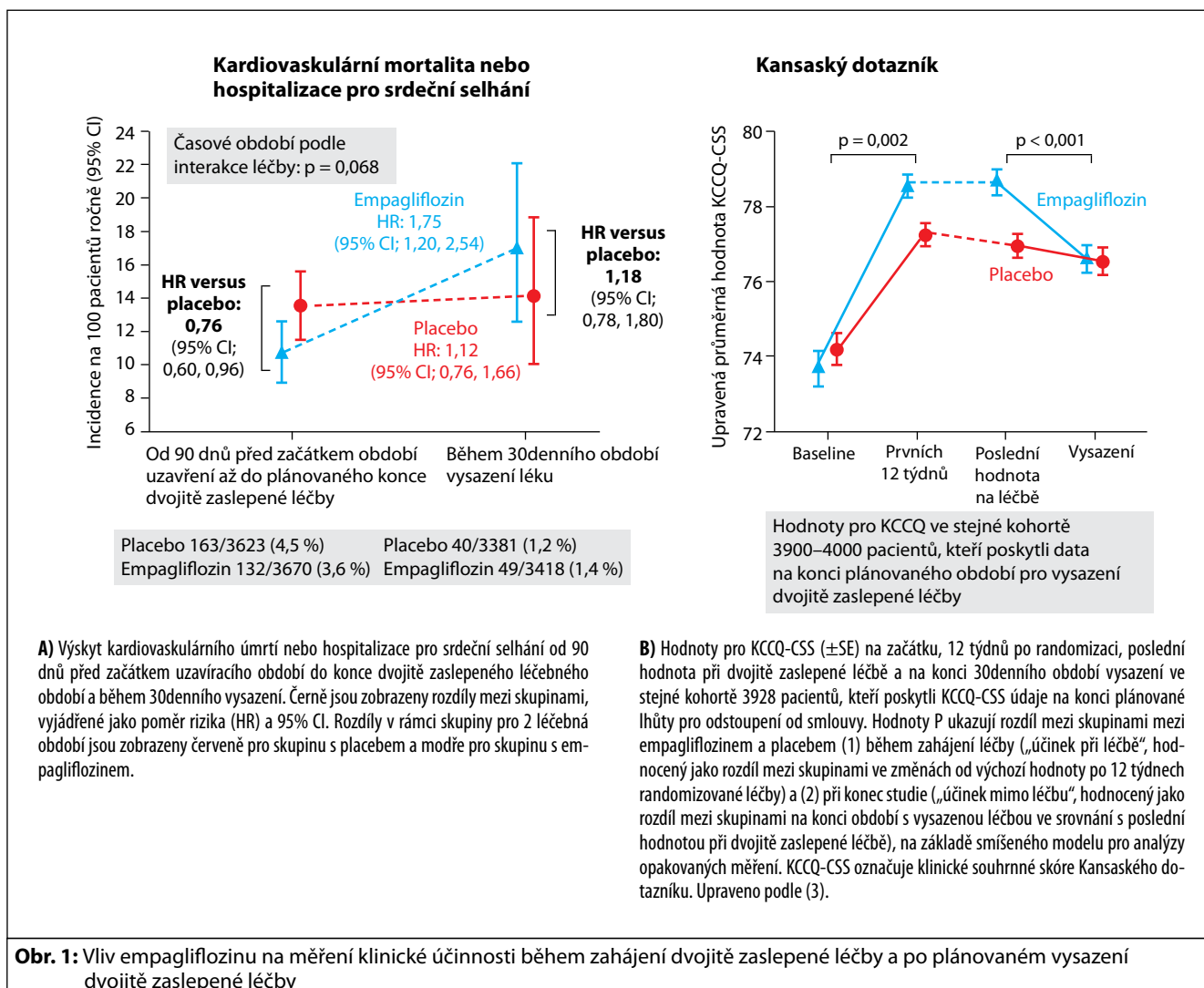
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN Praha

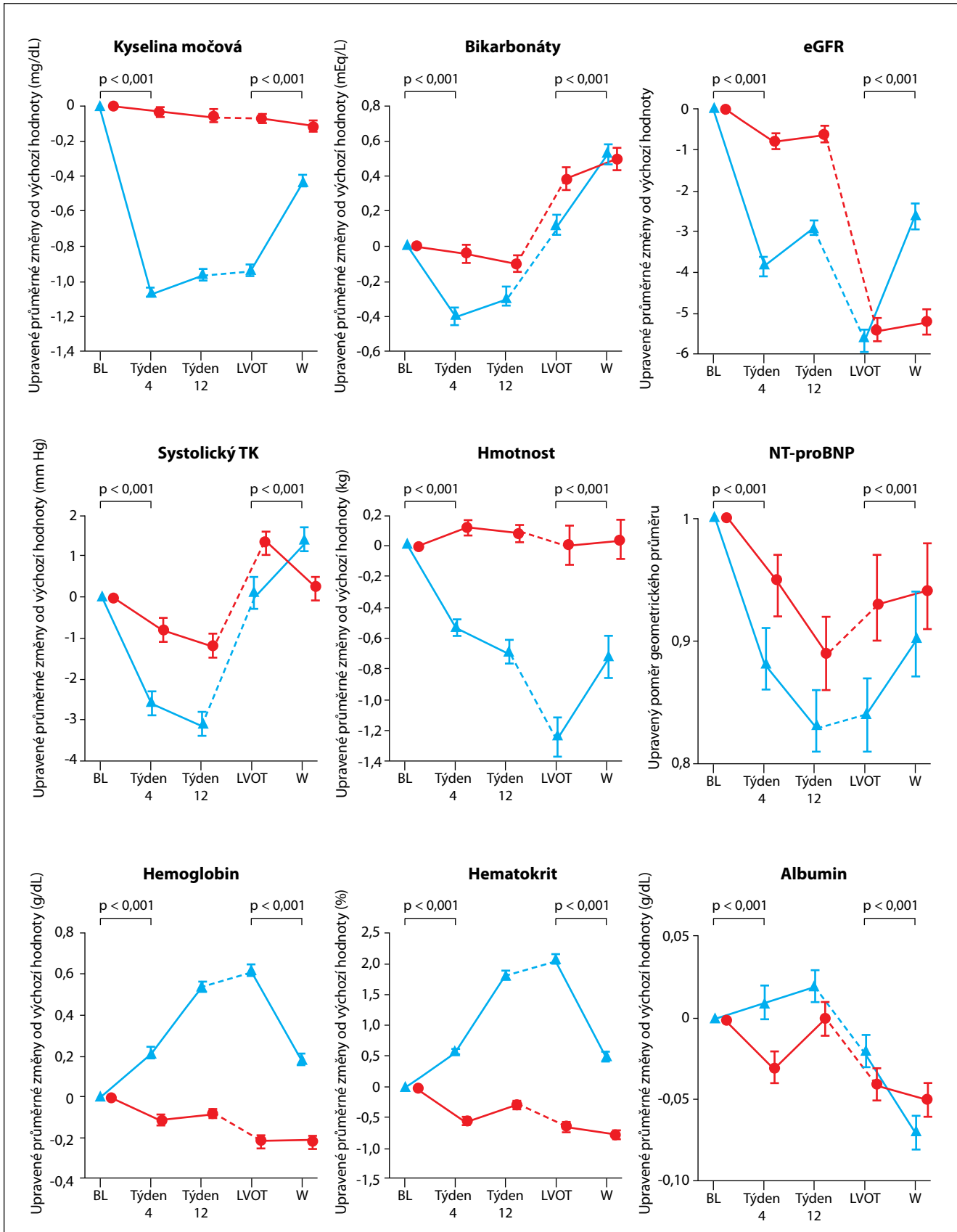
Klinické studie prokázaly účinnost inhibitorů renin-angiotenzinového systému, β -blokátorů, antagonistů mineralokortikoidních receptorů, inhibitorů neprilysinu a inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT2) u pacientů se srdečním selháním. Doporučenou praxí je udržovat tyto léky po neomezenou dobu u pacientů, kteří mohou terapii tolerovat, na základě předpokladu, že se farmakologická tolerance nevyvine během dlouhodobého podávání; přesto je tolerance běžná u mnoha léků na srdeční selhání. Absence změny klinických a fyziologických ukazatelů po vysazení léku by podpořila rozvoj tolerance.

Na rozdíl od jiných přelomových studií u srdečního selhání byl program EMPEROR (*Empagliflozin Outcome Trials in*

Chronic Heart Failure) s empagliflozinem navržen tak, aby všichni pacienti, kteří dokončili dvojité zaslepenou léčbu, podstoupili protokolem specifikované vysazení své studijní medikace, kterou dostávali 1 až 3 roky po dobu 30 dnů, což umožnilo srovnat pacienty, kterým byl vysazen inhibitor SGLT2, s pacienty, kterým bylo vysazeno placebo. Vyšetření po vysazení medikace byla provedena bez znalosti léčebného přiřazení pacienta.

V loňském zářijovém čísle časopisu *Circulation* byl publikován článek popisující osud 6799 pacientů s chronickým srdečním selháním, účastníků studií EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial* u pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí) (1) a EMPE-





Výchozí hodnoty (BL), 4 a 12 týdnů po randomizaci, poslední hodnota na dvojité zaslepené léčbě (LVOT) a na konci 30denního vysazení léčby (W) v kohortě 3981 pacientů, kteří poskytli údaje během vysazení léčby. Ukázány jsou upravené průměrné změny od výchozí hodnoty \pm SE pro všechny proměnné kromě NT-proBNP, pro kterou zobrazí se upravený poměr geometrického průměru (95% CI). Hodnoty P na levé straně každého grafu představují významnost změn mezi skupinami po 4 týdnech od výchozí hodnoty a hodnoty P na pravé straně každého grafu představují významnost změn mezi skupinami na konci vysazení ve srovnání s LVOT, na základě smíšeného modelu pro analýzy opakovaných měření. Pro NT-proBNP byly analýzy provedeny na logaritmovaných hodnotách. Přesný počet pacientů s dostupnými údaji pro každé fyziologické a laboratorní vyšetření se mírně lišil, ale obecně byl mezi 1850 až 2000 na každou návštěvu v každé léčebné skupině. BP ukazuje krevní tlak; eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; a NT-proBNP, N-terminál natriuretického peptidu typu B. Upraveno podle (3).

Obř. 2: Vliv empagliflozinu na fyziologická a laboratorní vyšetření při zahájení dvojité zaslepené léčby a po plánovaném vysazení dvojité zaslepené léčby

ROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial* u pacientů s chronickým srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí) (2), kterým bylo v rámci studie náhodně podáváno placebo nebo empagliflozin v dávce 10 mg/den po dobu 1 až 3 let a kteří byli prospektivně vyřazeni z léčby po dobu 30 dnů se zaslepeným předem stanoveným klinickým, fyziologickým a laboratorním hodnocením bezprostředně před a po vysazení léčby (3).

Od 90 dnů od začátku uzavření do konce dvojité zaslepené léčby bylo roční riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání nižší u pacientů léčených empagliflozinem než u pacientů léčených placebem (10,7 [95% CI, 9,0–12,6] oproti 13,5 [95% CI, 11,5–15,6] příhod na 100 pacientů ročně; poměr rizika 0,76 [95% CI, 0,60–0,96]). Když byly studované léky vysazeny na 30 dní, zvýšilo se roční riziko kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů, kterým byl vysazen empagliflozin, ale ne u těch, kterým bylo vysazeno placebo (17,0 [95% CI, 12,6–22,1] oproti 14,1 [95% CI, 10,1–18,8] příhod na 100 pacientů ročně pro empagliflozin a placebo). Poměr rizik pro změnu rizika u pacientů, kterým byl vysazen empagliflozin byl 1,75 (95% CI, 1,20–2,54), $p = 0,0034$, vzhledem k tomu, že změna rizika u pacientů, kterým bylo vysazeno placebo nebyla význam-

ná (poměr rizika 1,12 [95% CI, 0,76–1,66]); interakce mezi jednotlivými obdobími léčby, $p = 0,068$. Po vysazení kleslo klinické souhrnné skóre Kansaského dotazníku o $1,6 \pm 0,4$ u pacientů, kterým byl vysazen empagliflozin oproti těm, kterým bylo vysazeno placebo ($p < 0,0001$) (*Obr. 1*). Kromě toho bylo vysazení empagliflozinu doprovázeno zvýšením hladiny glukózy nalačno, tělesné hmotnosti, systolického krevního tlaku, odhadované rychlosti glomerulární filtrace, N-terminálu natriuretického peptidu typu B, kyseliny močové a sérového bikarbonátu a snížením hemoglobinu a hematokritu ($p < 0,01$ pro všechny sledované parametry). Tyto fyziologické a laboratorní změny byly inverzní k účinkům léku pozorovaným na začátku studií během zahájení léčby (o 1–3 roky dříve) u stejné kohorty pacientů (*Obr. 2*). Tato pozorování prokazují přetrvávající účinek empagliflozinu u pacientů se srdečním selháním i po letech léčby, který se po vysazení léku rychle rozplynul. Tato zjištění naznačují, že tolerance se během dlouhodobé léčby nevyvine a že náhlé vysazení empagliflozinu, byť jen na krátkou dobu, může mít vážné následky. Proximální tubulární účinek inhibitorů SGLT2 vyvolává kontraregulační útlumové antinatriuretické a antidiuretické mechanismy a náhlé vysazení může umožnit těmto mechanismům vyvolat rebound fenomén.

LITERATURA

1. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2020;383(15):1413–24.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2021;385(16):1451–61.
3. Packer M, Butler J, Zeller C, Pocock SJ, Brueckmann M, Ferreira JP, et al. Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2023;148(13):1011–22.

Léčba založená na RNA – nový způsob blokády systému renin angiotensin aldosteron?

prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze,

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Být je arteriální hypertenze jedním ze základních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo onemocnění ledvin, přesto byla v posledních 15–20 letech nabídka nových léků velmi skromná – jednu vlaštovku představoval aliskiren, přímý inhibitor reninu, jehož používání bylo nakonec ukončeno pro velký výskyt nežádoucích příznaků léčby. Nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon má sice také anti-hypertenzní efekt, ale v této indikaci zatím schválen není oproti esaxerenonu, které je schválen v Japonsku i pro léčbu hypertenze. Přímý inhibitor aldosteronsyntázy baxdrostat vypadá slibně, ale i v tomto případě musíme počítat ještě s dlouhou dobou, která bude muset uplynout do jeho případného uvedení do rutinní klinické praxe. Důležitost úspěšné léčby hypertenze podtrhuje fakt, že snížení systolického krevního tlaku (TK) o 10 mm Hg snižuje relativní riziko kardiovaskulárních příhod o cca 20 % (1). Další faktor, který je nutné brát v úvahu při léčbě hypertenze a může výrazně ovlivnit i úspěšnost její léčby, je počet předepisovaných tablet, a tedy adheřenci k léčbě.

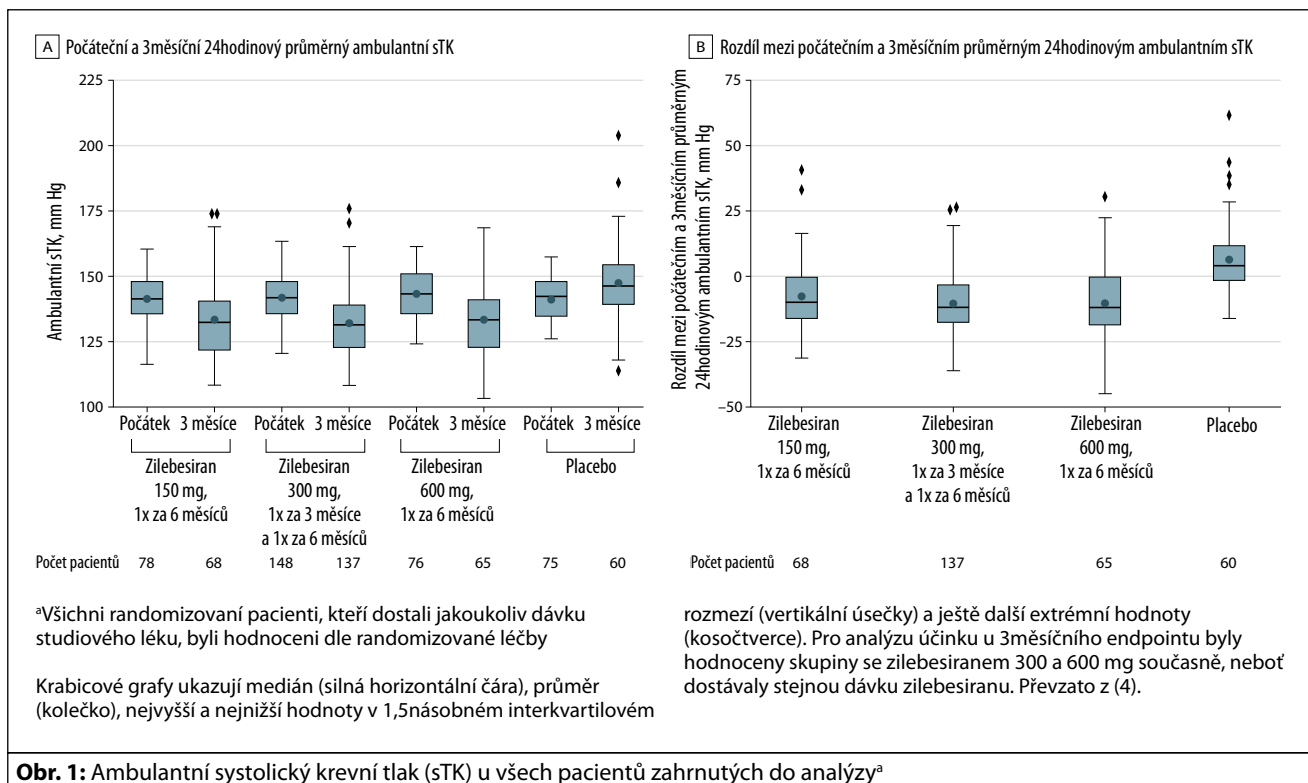
S ohledem na to, že systém renin angiotensin aldosteron (RAAS) představuje základní regulační okruh pro udržování stabilních hodnot krevního tlaku, většina dosud vyvinutých léků s tímto systémem nějakým způsobem interaguje. Zvýšená aktivita RAAS je ve svém důsledku spojena nejen se zvýšením hodnot TK, ale vede také ke tkáňové remodelaci a k poškození cílových orgánů. Hlavním efektem RAAS je angiotensin II, který vzniká působením angiotensin konvertujícího enzymu na angiotensin I. Jeho vznik je zase podmíněn působením reninu na angiotensiogen (AGT), který je produkován v játrech. Ideálním terapeutickým cílem by tedy mohlo být zabránění produkce AGT v játrech. Za tímto účelem je možné využít buď antisensních oligonukleotidů (ASO) nebo malé interferující RNA (siRNA). V obou případech dochází dle Watson-Crickových zákonů k párování bází s RNA, a tak k zabránění expresi cílových genů. Za normálních okolností je mediátorová RNA (mRNA) transportována do cytoplasmy a následně čtena ribozomy. ASO i dvouvláknová RNA jsou právě navrženy tak, aby měly opačnou orientaci k mRNA. ASO se dostávají do cílové buňky endocytózou a váží se ke své cílové mRNA v jádru nebo cytoplasmě, což vede k rozštěpení RNAázou H, všudypřítomným enzymem štěpícím RNA. Syntetická siRNA se skládá z dvouvláknové RNA tvořené typicky cca 20–24 páry bází a vniká do buňky endocytózou a následně se váže k RNA-indukovanému tlumicímu komplexu (RISC), který

obsahuje funkční jádro endonukleáz. Antisense vlákno je rozpoznáno jako vodící vlákno a následně vytvoří funkční RISC. Naopak opačné vlákno je odstraněno. RISC komplex se nakonec naváže na odpovídající vlákno mRNA s jeho následným rozštěpením.

Základní výhodou siRNA oproti ASO je možnost tvorby dep v jaterních endozomech umožňující podání v rozmezí až půl roku oproti ASO, u nichž je nutné podávání například v týdenních intervalech.

Většina léků založených na RNA vyžaduje intravenózní či subkutánní podání. Jako cílový orgán slouží játra i díky přítomnosti fenestrováných kapilár, které jsou více citlivé k systémově podávaným lékům. Játra mohou být také dobře cílena i díky přítomnosti receptoru pro N-acetylgalaktosamin (asialoglykoprotein), který se v jiných tkáních nevyskytuje. Jeho transportní kapacita do endosomu je obrovská, jež umožní vstup až miliónům siRNA za 15 min. První látkou, použitou ke snížení produkce AGT, byl v roce 2021 IONIS-AGT-LR_x, což je ASO snižující produkci AGT v játrech. Ve fázi 1 klinického zkoušení, která sledovala především efektivitu jednotlivých dávek IONIS-AGT-LR_x (5–80 mg), vedlo jeho podávání 1x týdně k významnému snížení produkce AGT. Nejvyšší dávky snížily AGT až o 60 %. Ve fázi 2 pak byl IONIS-AGT-LR_x již podáván v dávce 80 mg současně s antihypertenzní medikací a bylo dosaženo po 7. týdnu podávání snížení AGT o 54 % a systolického TK 12/6 mm Hg (i s ohledem na malý počet pacientů zařazených do studie (16) nebyl TK sledovaným primárním parametrem) (2). Zcela jistě velkým omezením IONIS-AGT-LR_x je subkutánní podávání 1x týdně. Stejně tak se zdá, že blokáda AGT je jen částečná a pokles hodnot TK spíše mírnější.

V roce 2023 pak byla publikována klinická studie fáze 1 se zilebesiranem, AGT-siRNA. Ta byla provedena již s vyšším počtem pacientů 107. Také zkoušela především vlastní efektivitu různých dávek zilebesiranu (10–800 mg) na produkci AGT, kde se ukázala lineární závislost mezi podanou dávkou a hladinou AGT. Vysoké dávky zilebesiranu vedly ke snížení hladiny AGT až o 90 % a ke snížení TK až o 23/11 mm Hg. Studie měla další větev B, která se zaměřila na souvislost efektu zilebesiranu s nízko- a vysokoslanou dietou. 1 týden nízkoslané diety následující po vysokoslané vedl k poklesu hodnot TK o 19/4 mm Hg. Naopak vysokoslaná dieta efekt zilebesiranu výrazně snížila. V další větvi pak byl studován možný synergický efekt podávání zilebesiranu a irbesartanu (3).

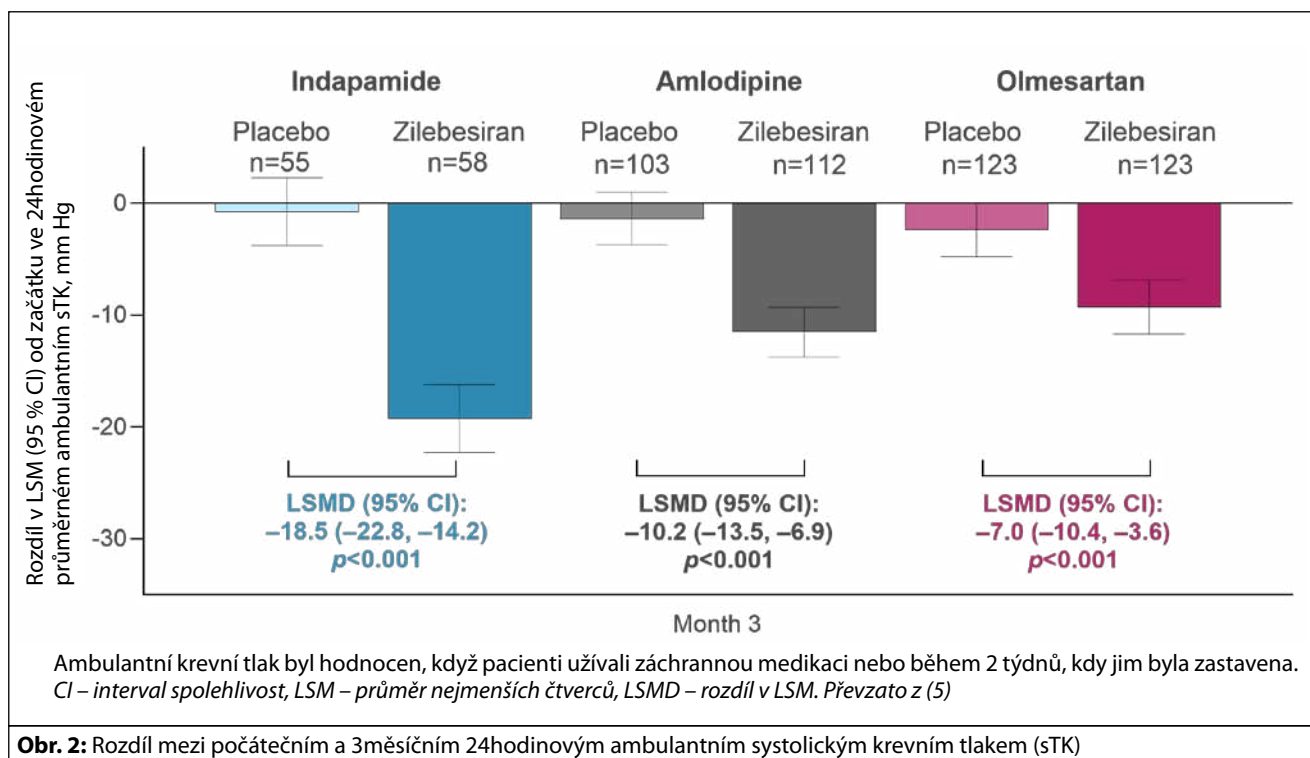


Na podzim 2023 byla prezentována a následně 16. února 2024 byla publikována studie KARDIA-1, jejímž cílem již bylo zjistit efektivitu různých dávek zilebesiranu (150, 300 a 600 mg) podávaných buď v 3měsíčním (300 mg) nebo 6měsíčním intervalu (150, 300 a 600 mg) (do každé větve bylo randomizováno 79 pacientů a dalších 79 pacientů pak do placebové větve). Kritériem zařazení do studie byla lehká až středně významná hypertenze a možnost vysazení antihypertenzní medikace na 2 až 4 týdny. Konce studie dosáhlo v každé větvi průměrně o 10 pacientů méně. Primárním sledovaným parametrem studie byly již změny v hodnotách systolického TK ve srovnání s placebem při 24hod. monitorování TK (AMTK). Ve všech větvích se zilebesiranem bylo dosaženo poklesu hodnot systolického TK cca o 7 mm Hg ve srovnání se vstupními hodnotami TK (naopak po 3 měsících došlo ke zvýšení hodnot systolického TK cca 7 mm Hg – Obr. 1). Podobných výsledků bylo dosaženo nejen pro klinický TK po 3 měsících (Obr. 1) nebo souhrnně za 6 měsíců (zde byl již nejnižší pokles TK ve větvi se 150 mg podávaných 1x za 6 měsíců), stejně tak i pro hodnoty diastolického TK. Působení zilebesiranu na hladinu AGT bylo promptní a dosahovalo stále 90 % ve srovnání s počátečními hodnotami ještě 6 měsíců ve větvích s 6měsíčním intervalem podání.

Terapie zilebesiranem byla vcelku dobře snášena – u 6,3 % pacientů s vyskytly komplikace v místě vpichů a u 5,3 % mírná hyperkalemie. V jedno případně se vyskytla hypotenze vyžadující infusní terapii. Nedošlo k významným změnám v parametrech renálních funkcí nebo glykemie (4). 7. dubna 2024 pak byla zveřejněna firmou Alnylam další studie se zilebesiranem – KARDIA-2. Ta byla provedena u pacientů s neléčenou arteriální hypertenzí, kteří byli nejdříve randomizováni na terapii indapamidem 2,5 mg (130 pacientů), amlodipinem 5 mg (241 pacientů) a olmesartanem 40 mg (301 pacientů) 1x denně (randomizace probíhala v poměru 4:7:10). Ta byla podávána minimálně

4 týdny, kdy byla její efektivita zhodnocena ambulantním monitorováním TK. Pokud byly hodnoty systolického TK ≥ 130 -160 mmHg a současně byla adherence k terapii ≥ 80 %, byl pacientům podán zilebesiran 600 mg podkožně nebo placebo. Primárním endpointem byla hodnota 24hodinového ambulantního systolického TK za 3 měsíce, mezi sekundární endpointy patřila hodnota 24hodinového ambulantního systolického TK za 6 měsíců nebo počet pacientů, kteří dosáhli poklesu systolického TK za 6 měsíců bez užívání další antihypertenzní medikace. Sledován byl i pokles AGT. Nejvýraznějšího poklesu hodnot systolického TK za 3 měsíce dosáhla kombinace zilebesiranu s indapamidem ve srovnání se samotným indapamidem (12,1 mm Hg), v případě amlodipinu a zilebesiranu pak 9,7 mm Hg a olmesartanu a zilebesiranu 4 mm Hg (Obr. 2). Prakticky u všech pacientů byl po 6 měsících AGT nedetekovatelný. 64 % pacientů s indapamidem a zilebesiranem udrželo po 6 měsících 24hodinový ambulantní systolický TK < 130 mm Hg nebo byl pokles systolického TK ≥ 20 mm Hg ve srovnání se počátkem studie (39,8 % pacientů s amlodipinem a zilebesiranem a 26,5 % s olmesartanem a zilebesiranem). I v této studii byl zjištěn častější výskyt hypotenze, hyperkalemie či vzestup glomerulární funkce u pacientů se zilebesiranem (5).

Celkově se dá tedy shrnout, že terapie cílená na potlačení produkce jaterního AGT pomocí siRNA může být jistým příslibem. Jejím nespornou výhodou je dlouhodobost účinku, což může zvýšit adherenci k léčbě. Na druhé straně i tato výhoda se může stát velmi rychle i velkou nevýhodou v situacích, kdy je nutné antihypertenzní medikaci vysadit – může to být i jen sezónní kolísání hodnot TK (typicky horké léto) či všechny druhy postižení, jež jsou spojena s dehydratací a následným selháním ledvin a hyperkalemií. V jednodušších případech může pomoci jen nálož tekutin či podání fludrocortisonu (6). V preklinických studiích bylo zkoušeno již antidotum proti siRNA – Riversir, jež může



vést k normalizaci hodnot cíleného proteinu (v tomto případě by to byl angiotensinogen) (7). Zcela jistě tedy musíme vyčkat ještě na další, a především delší studie, které budou muset potvrdit nejen dlouhodobou účinnost zilebesiranu, ale také jeho bezpečnost. Byla již zahájena další

studie fáze 2 klinického zkoušení zilebesiranu KARDIA-3, která bude hodnotit jeho efekt u pacientů s hůře kontrolovanou hypertenzí s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
2. Morgan ES, Tami Y, Hu K et al. Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-L(Rx): Results of Phase 1 and Phase 2 Studies. *JACC Basic Transl Sci* 2021;6:485-496.
3. Desai AS, Webb DJ, Taubel J et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *The New England journal of medicine* 2023;389:228-238.
4. Bakris GL, Saxena M, Gupta A et al. RNA Interference With Zilebesiran for Mild to Moderate Hypertension: The KARDIA-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331:740-749.
5. Bakris GI, Desai AS, Aswad A et al. Zilebesiran in Combination with a Standard-of-care Antihypertensive in Patients with Inadequately Controlled Hypertension: Primary Results from the Phase 2 KARDIA-2 Study. *The American College of Cardiology Annual Scientific Session & Expo*, 2024.
6. Addison ML, Ranasinghe P, Webb DJ. Novel Pharmacological Approaches in the Treatment of Hypertension: A Focus on RNA-Based Therapeutics. *Hypertension* 2023;80:2243-2254.
7. Zlatev I, Castoreno A, Brown CR et al. Reversal of siRNA-mediated gene silencing in vivo. *Nat Biotechnol* 2018;36:509-511.

Finerenon: nové možnosti léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., MUDr. Roman Dvořák

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

Souhrn

Finerenon je nový selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů. Inhibuje nadměrnou aktivaci těchto receptorů, která u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a kardiovaskulárním (KV) onemocněním spouští zánět a fibrózu a vede k progresi renálních a KV onemocnění. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně podávaná per os. Nejčastějším nežádoucím účinkem finerenonu je hyperkalemie. Nevykazuje však antiandrogenní nežádoucí účinky. V programu klinických studií finerenon prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu.

Klíčová slova: finerenon, diabetes mellitus 2. typu, chronické onemocnění ledvin, hyperkalemie

Diabetes mellitus (DM) je jednou z hlavních příčin konečného stadia onemocnění ledvin. Rozvoj chronického onemocnění ledvin navíc dále zvyšuje již tak výrazně zvýšené KV riziko pacientů s diabetem. Albuminurie i zhoršená funkce ledvin predikuje mortalitu související s KV onemocněním. Multifaktoriální patogeneze CKD související s DM zahrnuje strukturální, fyziologické, hemodynamické a zánětlivé procesy. V současné době je zapotřebí interdisciplinární koncepce léčby, která by zabránila další progresi CKD a snížila riziko kardiovaskulárních příhod. Základem je kombinovaná léčba hypertenze, diabetu a hypolipidemická terapie, která brání progresi diabetického onemocnění ledvin. Dalším efektivním nástrojem ke zlepšení nefroprotektce u CKD je přídatná léčba nesteroidním antagonistem mineralokortikoidních receptorů (1). V minulosti byly do klinické praxe zavedeny dvě látky steroidní povahy, antagonistující mineralokortikoidní receptor. Prvním byl spironolakton jako diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. Na něj navázal selektivní derivát eplerenon. Obě látky prokázaly příznivý efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v kombinaci léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Jejich nevýhodou byl vysoký výskyt epizod hyperkalemie, který vedl k nutnosti přerušování léčby. Dalším nežádoucím účinkem byl výskyt steroidních nežádoucích účinků, zejména gynekomastie. Novou třídou antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou látky nesteroidní chemické struktury. Jejich vývoj měl za cíl lepší bezpečnost a účinnost v léčbě kardioresnálních onemocnění. Finerenon je prvním zástupcem této skupiny, který se dostává do klinické praxe (2).

Mechanismus účinku finerenonu

Finerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru, třetí generace. Jedná se o nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou. Jeho přiro-

zeným agonistou je aldosteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání. Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem, než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených do patofyziologie zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání. Chronické onemocnění ledvin a další kardioresnální onemocnění jsou spojeny s nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru, který je jednou z příčin zánětu a fibrotizace ve tkáních ledvin a kardiovaskulárního systému (2, 3). Finerenon je schopen zablokovat genovou expresi prozánětlivých a profibrotických faktorů zapojených v trvalém poškození těchto tkání. Tento mechanismus účinku ovlivňuje jeden z hlavních patofyziologických mechanismů progresu chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Finerenon jako první účinná látka významně ovlivňuje mechanismus progresu poškození ledvin – zánět a fibrotizaci tkání. Finerenon je tedy v současné době indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů (4).

Klinické studie s finerenonem

V randomizované, dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze III FIDELIO-DKD (n = 5674) u pacientů s diabetem 2. typu a CKD (poměr albuminu ke kreatininu v moči (UACR) 30 až < 300 mg/g, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 25 až < 60 ml/min a diabetická retinopatie nebo UACR 300 až 5 000 mg/g a eGFR 25 až < 75 ml/min snížil finerenon incidenci složeného KV parametru, který zahrnoval úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Po mediánu sledování 2,6 roku vedl finerenon k poklesu rizika těchto příhod o 16 % (p = 0,034), a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění při vstupu do studie. Ve stejné

studii byl zároveň hodnocen renální složený parametr, který zahrnoval trvalý pokles eGFR od vstupu do studie o ≥ 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Během 2,6 roku sledování se tento složený renální parametr vyskytl u 17,8 % pacientů s finerenonem a u 21,1 % pacientů s placebem ($p = 0,001$). Analýza podskupin v této studii ukázala, že finerenon vykazuje příznivé účinky na renální i KV parametry a snižuje poměr albumin : kreatinin v moči nezávisle na současném podávání GLP-1 agonistů (5, 6, 7). Studie FIGARO-DKD byla studie fáze III s trochu odlišnou populací pacientů ($n = 7437$). Randomizovaní pacienti měli o něco mírnější stupeň CKD, UACR 30 až < 300 mg/g a eGFR 25 až 90 ml/min nebo poměr albuminu ke kreatininu v moči 300 až 5 000 a eGFR > 60 ml/min. Obdobně jako v předešlé studii byli léčeni blokádou systému renin-angiotenzin, která byla před randomizací upravena na maximálně tolerovanou dávku. Hodnotil se stejný kombinovaný KV i renální parametr jako ve studii FIDELIO. Během sledování v délce průměrně 3,4 roku se vyskytla primární KV příhoda u 12,4 % ve skupině s finerenonem a u 14,2 % pacientů ve skupině s placebem (poměr rizik = 0,87; $p = 0,03$), přičemž nejvýraznější přínos byl způsoben především snížením výskytu hospitalizace pro srdeční selhání (poměr rizik 0,71). Léčba finerenonem vedla rovněž k nižšímu výskytu progresu CKD, ke které došlo u 9,5 % pacientů léčených finerenonem a u 10,8 % v placebové větvi (poměr rizik = 0,87; 95 % CI 0,76–1,01). Incidence přerušení léčby v souvislosti s hyperkalemií byla očekávaně mírně vyšší u finerenonu (1,2 %) než u placeba (0,4 %) (8).

Souhrnná analýza FIDELITY

FIDELITY byla předem specifikovaná metaanalýza kombinující data na úrovni jednotlivých pacientů z FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD. Jejím cílem bylo vyhodnotit vztah mezi stadiem CKD a účinností finerenonu na kompozitní kardio-renální a renální cíle. Do analýzy bylo zahrnuto více než 13 000 pacientů. Primárním cílovým parametrem této analýzy byl čas do prvního výskytu kompozitu kardiovaskulární smrti, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání a jeho vztah ke kategoriím eGFR a UACR. Sekundárním cílem byl čas do prvního výskytu kompozitu selhání ledvin, snížení eGFR o 57 % nebo více od výchozího stavu trvajících po dobu nejméně čtyř týdnů nebo úmrtí na podkladě onemocnění ledvin a jeho vztah ke kategoriím eGFR a UACR. Kompozitní kardiovaskulární cílový parametr se vyskytl u 825 (12,7 %) pacientů užívajících finerenon a 939 (14,4 %) pacientů, kteří dostávali k jinak standardní léčbě placebo. Finerenon snížil riziko sledovaných kardiovaskulárních příhod u tohoto výsledku o 14 % ve srovnání placebem (poměr rizik HR 0,86; 95 % interval spolehlivosti (CI) 0,78–0,95; $p = 0,0018$, NNT po dobu 3 let = 46). Primárního cíle bylo dosaženo zejména redukcí hospitalizací pro srdeční selhání a snížením kardiovaskulární morbidit. Výsledek byl nezávislý na vstupní úrovni UACR, eGFR a na léčbě GLP-1 nebo SGLT2 inhibitory. Kompozitní renální cíl se vyskytl u 360 (5,5 %) pacientů užívajících finerenon a 465 (7,1 %) pacientů, kteří dostávali placebo. Riziko tohoto výsledku bylo o 23 % nižší u finerenonu než u placeba (HR 0,77, 95 % CI 0,67–0,88, $p = 0,0002$). Všechny složky kompozitního výsledku ledvin byly významně nižší u fine-

renonu než u placeba, kromě úmrtí z renálních příčin, ke které došlo zřídka na to, aby bylo možné provést mezi skupinami validní porovnání. Pokud jde o bezpečnost výsledky byly mezi léčebnými rameny obecně podobné. Hyperkalemie byla sice častější u finerenonu (14,0 %) než u placeba (6,9 %), ale trvalé přerušení léčby v důsledku hyperkalemie nebylo časté (1,7 % ve skupině s finerenonem proti 0,6 % ve skupině s placebem) (9). Hyperkalemie byla častější u enerenonu (14,0 %). Léčba finerenonem snižuje riziko komplikací také u diabetiků s mírným až středně závažným onemocněním ledvin. Souhrnná analýza FIDELITY pak ukazuje, že finerenon ve srovnání s placebem a jinak standardní farmakoterapií snížil riziko kardiovaskulárních komplikací a progresu onemocnění ledvin v celém spektru CKD. Kardiovaskulární přínos léčiva byl konzistentní napříč kategoriemi eGFR a UACR, což naznačuje uplatnění finerenonu již v časných stádiích onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu (Obr. 1). Pokud by se pozitivní účinky finerenonu podařilo přenést i na pacienty s nediatetickým CKD (což zkoumá probíhající studie FIND) (10), mohla by se trojkombinační léčba sestávající z blokátoru RAAS, MRA a inhibitoru SGLT2 stát novým standardem léčby CKD.

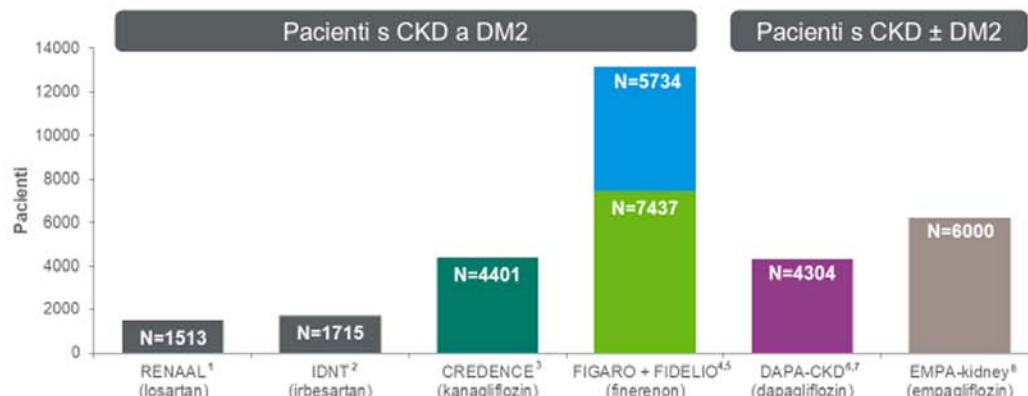
Dávkování

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu, jednou denně, per os. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalémie. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci sérového draslíku $\leq 4,8$ mmol/l. Při hodnotách kalémie mezi 4,8 a 5,0 mmol/l lze zvážit zahájení léčby při dalším sledování kalémie během prvních 4 týdnů. Nad tuto hodnotu již léčba nemá být zahajována. Pokud jde o renální funkce, při hodnotě eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² se léčba zahajuje dávkou 20 mg jedenkrát denně. Při hodnotách < 60 ml/min/1,73 m² volíme zahajovací dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR < 25 ml/min/1,73 m² není doporučeno léčbu zahajovat. Po prvních 4 týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalémii a eGFR k rozhodnutí, zda lze v léčbě pokračovat, respektive zda je možné dávku zvýšit na 20 mg. Pokračování léčby je možné při eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² a při kalémii $\leq 5,5$ mmol/l. Pokud je hladina kalémie $\leq 4,8$ mmol/l, zvyšuje se nebo ponechává na dávce 20 mg. Pokud je hladina sérového draslíku mezi 4,8 a 5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalémii ($> 5,5$ mmol/l), může se začít znovu po jejím poklesu $\leq 5,0$ mmol/l dávkou 10 mg jednou denně (11).

Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu, který je závislý na dávce, byla hyperkalemie. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % léčených finerenonem. Další časté poruchy iontové rovnováhy byly hyponatremie a hyperurikemie. Na dávce závislé a reverzibilní byly i hypotenze a pokles glomerulární filtrace. Méně častý byl pokles sérového hemoglobinu a hematokritu a anemie. Vyskytnout se mohou i alergické reakce. Finerenon má absenci antian-drogenních nežádoucích účinků, jako jsou gynekomastie nebo erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen. Z interakcí je nejvýznamněj-

Finerenon se sledoval v rámci rozsáhlého programu s CKD a DM 2. typu 1-8



Klinické studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD společně zahrnují dostatečné množství pacientů na to, aby bylo možné rozsáhlé sledování účinku finerenonu na ledviny a KV výsledky v rámci celého spektra závažnosti CKD a DM2^{4,5}

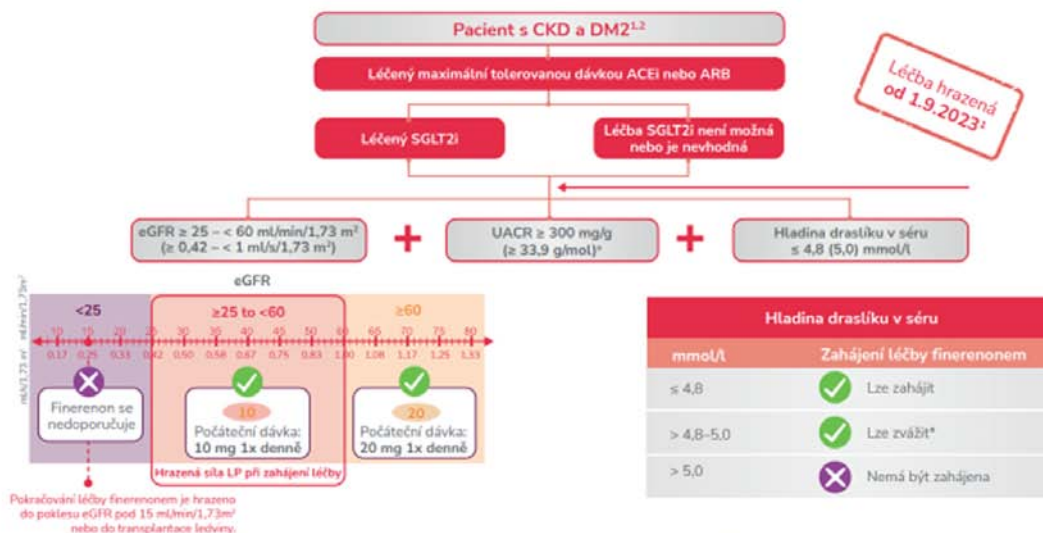
Vzhledem k rozdílným vstupním charakteristikám pacientů není možné porovnávat výsledky jednotlivých studií.

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu
 1. Brenner B, a kol. *N Engl J Med* 2001;345:861-869. 2. Lewis EJ, a kol. *N Engl J Med* 2001;345:861-869. 3. Perkovic V, a kol. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
 4. Bakris GL, a kol. *Am J Nephrol* 2019;50:333-344. 5. Rukoppe LM, a kol. *Am J Nephrol* 2019;50:345-356. 6. Heerspink HJL, a kol. *Nephrol Dialy Transplant* 2020;35:274-282.
 7. AstraZeneca <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/CTD03036150> [Datum náhledu: 24. června 2020]. 8. Boehringer Ingelheim, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/CTD03584111> [Datum náhledu: 24. června 2020]

Obr. 1:

Profil pacienta vhodný na zahájení léčby finerenonem

(v souladu s indikačním omezením úhrady přípravku Kerendia[®])



Pokračování léčby finerenonem je hrazeno do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73m² nebo do transplantace ledviny.

* Zahájení léčby finerenonem lze zvážit při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů záležitosti na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru.

* V registrační studii FIDELIO-DKD byli pacienti vybráni na základě pokračování perzistentní albuminurie, UACR > 30 mg/g - 5 000 mg/g (3,29 g/mol - 565 g/mol).

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; UACR/UACR, poměr albuminu ke kreatininu v moči; ACEI, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; SGLT2i, inhibitory sodno-glukozového kotransportéru typu 2; LP, ledvinový přípravek.

Upraveno dle: 1. www.usk.cz; 2. SPC přípravku Kerendia[®], dostupné z: https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia_SPC.pdf; 3. Bakris GL, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenon on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(27):2219-2228.

Obr. 2:

ší potence hyperkalemizujícího účinku finerenonu jinými léky. Není vhodné současné užívání jiných antagonistů aldosteronu (spironolaktonu nebo eplerenonu), nedoporučuje se ani kombinace s klasickými kalium šetřícími diuretiky (amilorid, triamteren). Současné podávání silných inhibitorů cytochromu P450 je přímo kontraindikováno. Nejčastěji v úvahu připadají klaritromycin, itrakonazol a ritonavir. Stejně tak se nedoporučuje užívat grapefruitovou šťávu (11).

Přípravek Kerendia (finerenon) má od 1. 9. 2023 stanovenou úhradu. Jaká jsou omezení úhrady přípravku?

Finerenon je hrazen jako přídatná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin stupně 3 a 4 a odhadovanou glomerulární filtací (eGFR) v rozmezí 25 až 60 ml/min/1,73 m² a albuminurií (alespoň 33,9 gr/mol., odpovídá 300 mg/g kreatininu) kteří jsou:

1. léčení maximální tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem

2. léčení maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a gliflozinem (Obr. 2).

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 15ml/min/1,73 m² nebo do transplantace ledviny.

Závěr

Finerenon je lék, který odlišným způsobem ovlivňuje hyperaktivitu mineralokortikoidního receptoru a tím příznivě zasahuje do patofyziologie kardiorenálních onemocnění. V dosud nejrozsáhlejšímu programu klinických studií finerenon přesvědčivě prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu. Na základě úspěchu studie FIDELIO-DKD by měly být realizovány studie zaměřené i na nediabetické pacienty. V budoucnu lze předpokládat rozšíření jeho indikací i na další onemocnění.

LITERATURA

1. Vachek J, Tesař V. Finerenon. Vniř Lék 2023; 69(3): E20-E23.
2. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroid mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. J Nephrol. 2022; Nov 23 doi: 10.1007/s40620-022-01492-w. Epub ahead of print. PMID: 36422853. J Nephrol. 2022; Nov 23 doi: 10.1007.
3. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury. From Hans Seley to the Present. Am J Nephrol 2021; 52: 209-216.
4. Urbánek K. Finerenon: farmakologický profil. Klin Farmakol Farm 2023; 37(1): 29-32.
5. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenon. Nephrol Dial Transplant 2022; 37(6): 1014-1023.
6. Bakris G, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy. A Randomised Clinical Trial. JAMA 2015; 314(9): 884-894.
7. Bakris G, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229.
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2021; 385(24): 2252-2263.
9. Bakris G, Riulope L, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD and FIGARE-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELIO-DKD examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Kidney Int. 2023 JAN; 130(1): 196-206.
10. A trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney disease (FIND-CKD). Available from <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>.
11. SPC Kerendia. Verze z 1. 3. 2023, dostupné na www.sukl.cz.

Registr primárního aldosteronismu v České republice

MUDr. Thi Minh Phuong Nikrýnová Nguyen

III. interní klinika 1. LF a VFN v Praze

Úvod

Primární aldosteronismus (PA) je charakterizován nesupresibilní hypersekrecí hormonu aldosteronu kůrou nadledvin. Tato nadprodukce je vedoucí příčinou mezi sekundárními formami arteriální hypertenze. Výskyt pacientů s PA se pohybuje mezi 5 % až 10 % všech pacientů s arteriální hypertenzí, přičemž prevalence roste s tíží arteriální hypertenze, u rezistentních forem dosahuje až přes 20 %. (1, 2) V České republice bylo v roce 2021 léčeno pro hypertenzi 1,9 milionu osob (3), což by potencionálně mohlo znamenat až 190 tisíc osob s PA. I přes relativně vysokou prevalenci však zůstávají tito pacienti nadále poddiagnostikováni.

Dále je známo, že pouze asi třetina hypertoniků v České republice dosahuje cílových hodnot krevního tlaku (< 140/90 mm Hg). (3) Přitom pacienti s PA mají vyšší kardiovaskulární morbiditu a mortalitu než pacienti s esenciální hypertenzí stejného věku, pohlaví a se srovnatelnou tíží hypertenze (4). Specifická terapie PA vede nejen ke snížení až normalizaci krevního tlaku a tím i ke snížení počtu užívaných antihypertenziv, normalizaci hypokalémie a zlepšení renálních funkcí, ale zejména redukuje pacientovo celkové kardiovaskulární riziko.

Registr primárního aldosteronismu

Česká společnost pro hypertenzi se rozhodla ve spolupráci s agenturou CZECRIN spustit pilotní projekt Registru primárního aldosteronismu v České republice. Vedoucím projektu je prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. Sběr dat započal v červnu loňského roku a probíhá na území celé České republiky ve spolupráci mezi šesti již existujícími hypertenzními centry v Praze, Brně, Plzni, Olomouci a Ostravě (Obr. 2).

Cílem nově vzniklého registru primárního aldosteronismu bude prospektivně posoudit a zhodnotit metody detekce, resp. diagnostické přístupy u pacientů s PA, dále prospektivně posoudit výskyt KV komplikací a celkového zdravotního rizika u těchto pacientů. V neposlední řadě bude cílem také prospektivně posoudit úspěšnost léčby pacientů s PA, a to jak terapie farmakologické, tak chirurgické.

Vstupní kritéria

Do registru budou zahrnuti všichni pacienti s nově diagnostikovaným PA starším 18 let od června 2023. Diagnóza PA byla stanovena na základě hladin aldosteronu, reninu (resp. plasmatické reninové aktivity) a jejich poměru (aldosteron renin ratio, ARR) nebo na základě konfirmačního testu s fyziologickým roztokem. Podmínkou pro zařazení pacienta do registru je samozřejmě podepsaný informovaný souhlas a následná pseudonymizace dat pacienta. Výhodou registru je jistě skutečnost, že není vyžadováno žádné přídatné vyšetření, snahou je zahrnout skutečně všechny nově dia-

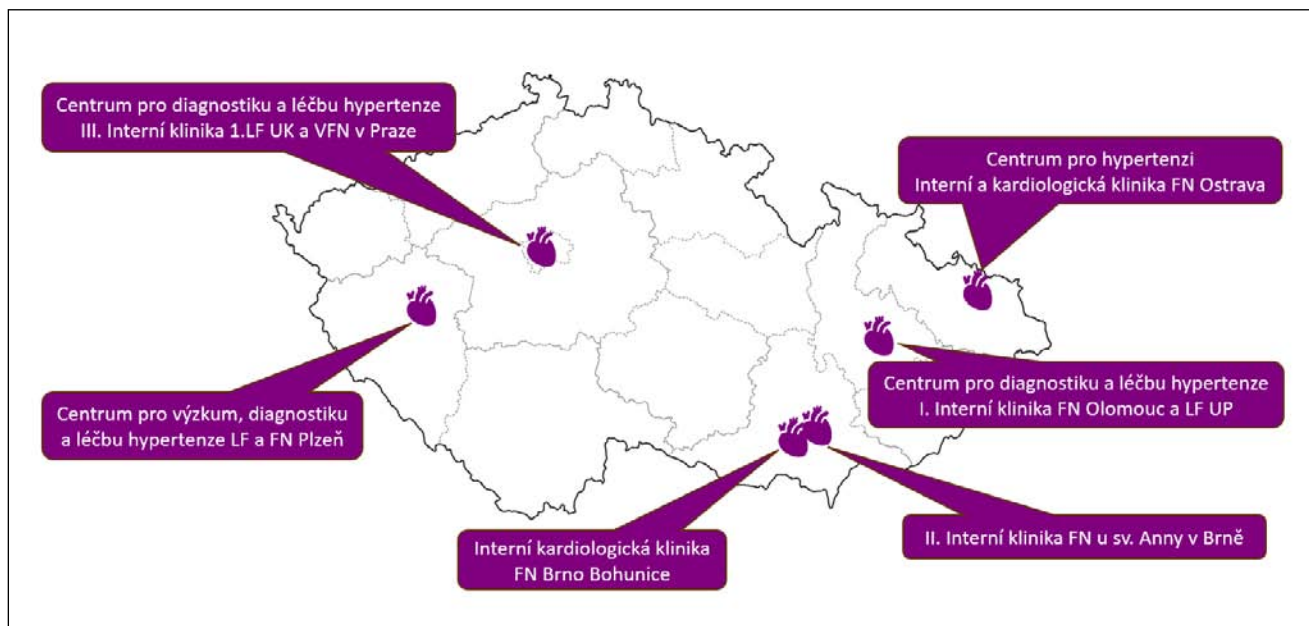
gnostikované případy PA. Relevantní data jsou zaznamenána nejdříve v momentu stanovení diagnózy a následně po 1 roce od zahájení farmakologické terapie, resp. po 1 roce od chirurgického řešení, resp. adrenalectomie. Data pacientů jsou čerpána ze zdravotnických zpráv pacientů v nemocničních informačních systémech a do systému registru je zadávají ošetřující lékaři z participujících hypertenzních center. Od spuštění projektu se zatím podařilo zařadit celkem 41 pacientů. Sběr dat by měl trvat po dobu pěti let.

Zkoumané ukazatele

Mezi ukazatele, které sledujeme, patří jednak údaje demografické (věk v době stanovení diagnózy, pohlaví), dále anamnestické (výskyt hypertenze v rodině, výskyt kardiovaskulárních či jiných orgánových komplikací jako jsou ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, srdeční selhání, diabetes mellitus, renální insuficience, dyslipidémie či syndrom obstrukční spánkové apnoe). Zaměřujeme se jak na symptomatiku pacienta (únava, křeče, nykturie, dušnost), tak i na objektivní stav, zejména na hodnoty krevního tlaku – měřeného v ambulanci i dle 24hodinového monitorování (ABPM). Za laboratorních testů jsou předmětem zájmu zejména hladiny hormonů reninu a aldosteronu, resp. ARR, včetně stanovení po podání fyziologického roztoku, nedílnou součástí je i hodnocení mineralogramu, renálních funkcí či lipidogramu. Ze zobrazovacích metod je jistě v popředí CT nadledvin, nicméně stran komorbidit jsou sledovány i echokardiografické parametry funkce levé komory či přítomnost aterosklerotických změn na duplexní sonogra-



Obr. 1: Spolupráce České společnosti pro hypertenzi s agenturou CZECRIN



Obr. 2: Participující hypertenzní centra v České republice

Record ID	Vyšetření před léčbou													
	Datum návštěvy	Demografické ukazatele	Anamnéza	Symptomy	Fyzikální vyšetření	Laboratorní vyšetření	Endokrinologické vyšetření	EKG	Echokardiografie	Sono karotid	Zobrazovací metody	Katetrizace nadledviných žil/AVS	Chirurgická léčba	Medikamentózní léčba
105-1	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-2	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-3	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-4	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-5	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-7	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-8	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-9	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-10	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-11	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-12	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-13	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-14	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-15	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-16	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-17	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
105-18	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Obr. 3: Ukázka rozhraní Registru primárního aldosteronismu v ČR v databázi CZECRIN

fi karotického povodí. Pokud pacient podstoupí separované odběry z nadledviných žil, zadáváme i výsledek tohoto vyšetření. Při indikaci adrenalectomie sledujeme výskyt případných komplikací chirurgického výkonu a dále definitivní histologickou diagnózu. Pokud je indikována medikamentózní terapie, sledujeme, jaká antihypertenziva a v jaké dávce pacient užívá. Náhled do rozhraní registru ukazuje Obr. 3.

Závěrem

Primární aldosteronismus zůstává relativně častou a stále poddiagnostikovanou příčinou arteriální hypertenze. Věříme, že projekt registru pacientů s PA na území České repub-

liky přispěje k racionalizaci přístupu k detekci, diagnostice a léčbě pacientů s PA a zároveň pomůže zhodnotit jejich komorbiditu a celkové zdravotní riziko u těchto pacientů.

Poděkování

Chtěla bych poděkovat Mgr. P. Jobánkové, dr. J. Unar Vinlerové z CZECRIN za trvající podporu a velmi dobrou spolupráci a dále každému participujícím hypertenzním center za překonání administrativních překážek a zahájení práce na registru: prof. J. Filipovský, dr. J. Orct (Plzeň), prof. M. Souček, dr. F. Šustr (Brno, FNUSA), dr. P. Vysočanová (Brno Bohunice), dr. E. Kociánová (Olomouc), prof. J. Václavík, dr. Z. Ramík (Ostrava).

LITERATURA

1. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies--a review of the current literature. *Horm Metab Res.* 2012 Mar;44(3):157-62. doi: 10.1055/s-0031-1295438. Epub 2011 Dec 1. PMID: 22135219.
2. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, Vaidya A. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020 Jul 7;173(1):10-20. doi: 10.7326/M20-0065. Epub 2020 May 26. PMID: 32449886; PMCID: PMC7459427.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2022;2: 1-25.
4. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1243– 1248.

Výroční konference České společnosti pro hypertenzi (ČSH) poprvé v Praze

Ve dnech 5.–7. října 2023 proběhla v Praze jubilejní XXXX. výroční konference ČSH a XXXII. Konference České asociace Preventivní kardiologie ČKS pořádaná ve spolupráci s Českou asociací Srdečního selhání ČKS.

Jak jsme již informovali dříve, z technických důvodů jsme byli nuceni opustit místo tradiční organizace konferencí ČSH v Českém Krumlově. Za místo pořádání konference v Praze jsme zvolili kongresový hotel Vienna House Diplomat. Tato volba se ukázala být rozumnou, neboť tento kongresový hotel nabízí velmi dobré zázemí pro pořádání podobných akcí s dostatečně velkými sály i výstavními prostory. Možnost ubytování na místě pro účastníky je jistě bonusem navíc. Někteří účastníci možná namítnou, že akci chyběl půvab a genius loci Českého Krumlova. Mají možná pravdu, ale v Českém Krumlově bohužel chybí kongresový hotel, vhodný pro pořádání podobných akcí. Osobně se domnívám, že technicko-organizační předpoklady pořádání konference v hotelu Vienna House Diplomat jsou rozhodujícím faktorem.

Konference probíhala v tradičních dnech (čtvrtek ráno až sobota poledne) a zúčastnilo se jí více než 400 osob. Zaznělo více než 70 sdělení z oblasti arteriální hypertenze, preventivní kardiologie a srdečního selhání. Jsme rádi, že konferencí ČSH se nadále – již tradičně – účastní i obě asociace ČKS (Preventivní kardiologie a Srdeční selhání). Problematika vysokého krevního tlaku je totiž úzce propojena s prevencí kardiovaskulárních chorob i srdečním selháním. Prakticky všechny úspěšné léky používané v terapii srdečního selhání jsou současně i antihypertenzivy!

ČSH připravila několik následujících bloků: *Hypertenze a fibrilace síní, Aktuální témata u hypertenze, Erektální dysfunkce a hypertenze, Hypertenze – rizikové faktory a rizikovní pacienti, Endokrinní hypertenze a metabolické faktory, Všechno, co jste chtěli vědět o CMP a báli jste se zeptat.*

Zorganizovali jsme i diskusní blok pro a proti na téma renální denervace. Je jen škoda, že díky vzdálenému připojení jednoho speakera nemohla být diskuse živější.

Ve slavnostním bloku ČSH proběhlo vyhlášení vítězů publi-

kační soutěže ČSH pro mladé autory (podpořeno společností Servier) s přednáškami dr. J. Klímové a dr. P. Kaly. Nově byla vyhlášena cena ČSH bez rozdílu věku (podpořeno společností Zentiva) s přednáškou vítěze (prof. R. Cífková).

V závěrečné části slavnostního bloku vystoupil renomovaný expert, „kanadský Čech“ z Montrealu prof. Pavel Hamet s přednáškou *Vyhodnocení klinické užitečnosti Multi PRS v pragmatické studii předpovědi komplikací diabetu*. Následovala přednáška dr. J. Tremblay ze stejného montrealského pracoviště na téma *Polygenetické rizikové skóre na předpověď kardio-renálních komplikací diabetiků typu 2*.

Další témata kongresu tvořily bloky měření TK, hypertenze a srdeční selhání a patogenetické aspekty. Jsme rádi, že pozvání na náš kongres tradičně přijala i Slovenská společnost pro hypertenze a zorganizovala zajímavý 60minutový blok věnovaný diagnostice a léčbě hypertenzních pacientů na Slovensku.

Česká asociace Preventivní kardiologie ČKS prezentovala dva zajímavé bloky na téma sportovní kardiologie a zvláštností rizikových faktorů KVO u žen. Česká asociace Srdečního selhání zorganizovala dva bloky věnované přehledným či výsledkovým sdělením.

Součástí celé konference byla i firemní symposia – ve směs v poledních časech – které zorganizovaly společnosti Servier, Zentiva a Pro.Med.CS.

Rád bych poděkoval všem řečníkům i účastníkům konference a doufám, že za dva roky se v Praze na stejné akci potkáme znovu.

Na závěr bych chtěl poděkovat za podporu i všem participujícím partnerům, pořádající agentuře Galen symposion i technikům za bezproblémový průběh konference. Mně jako organizátorovi nepřísluší hodnotit kvalitu odborného či společenského programu atd. Jsem však přesvědčen, že velmi dobrá navštívenost jednotlivých bloků s živou diskusí mluví sama za sebe. Jsem osobně navíc rád, že se naší konference zúčastnil velký počet mladých lékařek a lékařů.

prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.



27. kongres o ateroskleróze

V pořadí 27. kongres o ateroskleróze proběhl na začátku prosince 2023 v Hradci Králové a přilákal stovky zájemců o komplexní problematiku aterosklerotických cévních procesů a moderních trendů v léčbě dyslipidemií. Nechyběly prezentace originálních prací, přednášky genetiků ani sekce zahraničních hostů.

Záštitu nad kongresem převzala mgr. Pavlína Springerová, primátorka města, MUDr. Aleš Herman, ředitel Fakultní nemocnice Hradec Králové a prof. Jiří Mandák, Ph.D., děkan Lékařské fakulty UK v Hradci Králové. Pozvání do bloku zahraničních hostů tentokrát přijaly italské autority oboru, prof. Giuseppe Danilo Norata z University of Milan a prof. Alberto Zambon z University of Padua School of Medicine. První odborný blok nejvýznamnější odborné akce ČSAT byl věnován genetice dyslipidemií a pozornost byla věnována částici Lp(a), jejíž vysoké koncentrace jsou kauzálním rizikovým faktorem KV onemocnění. Prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc. popsal řadu úskalí při stanovování koncentrací Lp(a) v laboratořích a zdůraznil, že z hlediska přesnosti je výhodnější stanovovat hodnoty Lp(a) v molárních, nikoli hmotnostních jednotkách. Nechyběly přednášky prezentující původní práce (např. vliv očkování proti COVID-19 na periferní cirkulaci pacientů s akutním koronárním syndromem nebo aktivita hypokretin/orexinového systému a prognóza pacientů po infarktu myokardu). Na program v roce 2023 participovala Česká angiologická společnost, která nastolila témata jako možnosti zobrazení cévního systému, současný stav konzervativní léčby tepenných onemocnění

nebo kdy indikovat pacienta k intervenční léčbě ICHDK a co od ní očekávat. Pozvání do bloku zahraničních hostů tentokrát přijaly italské autority oboru, prof. Giuseppe Danilo Norata z University of Milan a prof. Alberto Zambon z University of Padua School of Medicine. Prof. Norata se věnoval novým cíleným lékům pro snižování vysokých hodnot Lp(a), s nimiž se dokončují klinické studie třetí fáze. Jak zástupce monoklonálních protilátek, tak zástupce tzv. siranů zatím vykazují slibné výsledky z pohledu efektivity i bezpečnosti léčby. Prof. Zambon se věnoval hypolipidemickým strategiím u pacientů s diabetem 2. typu. V dalších blocích se upřela pozornost k novinkám v oblasti nových hypolipidemik, jako je např. kyselina bempedová, která najde své místo především u pacientů netolerujících statiny (ale nejen tam), inklisiran (první rok klinických zkušeností) a inhibitory PCSK9, o kterých již v době konání kongresu bylo známo, že je k 1. lednu 2024 budou moct začít předepisovat ambulantní specialisté. Poslední dopoledne kongresu bylo tradičně věnováno novým klinickým studiím představeným na důležitých zahraničních kongresech (sekce hot-lines). Za všechny je možné zmínit jednu z nejvýznamnějších, studii SELECT s agonistou GLP-1 receptoru, antidiabetikem semaglutidem. Studie SELECT zařadila osoby bez diabetu, ale s nadváhou či obezitou a velmi vysokým KV rizikem (většina pacientů byla po infarktu myokardu případně ischemické CMP nebo měli periferní aterosklerózu). Autoři porovnávali subkutánní podávání 2,4 mg semaglutidu 1krát týdně a podávání placeba jako



Zleva: prof. Giuseppe Danilo Norata, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., prof. Alberto Zambon

„on top“ terapie v sekundární KV prevenci, přičemž primárním cílem byl 3bodový MACE (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Celkem 17 604 nediabetiků s nadváhou (preobezitou) nebo obezitou a anamnézou KV onemocnění bylo sledováno po dobu 3–5 let. V léčebné větvi byl ve srovnání s větví placebovou zaznamenán pokles MACE o více než 20 %, což činí semaglutid prvním antiobezitikem s prokázaným benefitem na incidenci KV příhod a s obrovským potenciálem v preventivní kardiologii.

V centru zájmu zánět

První přednášku kongresu proslovil předseda ČSAT, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. Ve svém sdělení se věnoval trendům a novinkám, které v oboru vytyčil uplynulý rok. Zmínil například, že úroveň kalcifikace věnčitých tepen, posuzovaná pomocí zobrazovacích metod, je jediná metoda, doporučovaná posledními evropskými guidelines Evropské kardiologické společnosti (ESC) k možné reklasifikaci KV rizika. „Dokonce na mezinárodních fórech zaznívá názor, že nulové kalciové skóre koronárních tepen je, bez ohledu na výskyt dalších, běžných rizikových faktorů, vhodný prediktivní marker nízkého kardiovaskulárního rizika, a to i u osob, které mají vypočítané kardiovaskulární riziko velmi vysoké,“ uvedl. Jinak řečeno, pokud mají pacienti s velmi vysokým KV rizikem kalciové skóre koronárních tepen nulové, mají riziko budoucí příhody podstatně menší nežli ti, kteří mají kalciové skóre nad 100.

Přítomnost kalcia v cévách je ale jenom jedna z forem projevů aterosklerózy. To, co je nacházeno v organismu univerzálně, od úplně počátečních, až po konečné fáze aterosklerotického procesu, je zánět. Zánětu je věnována v současné době velká pozornost, například i kongres *American Heart Association* v roce 2023 přinesl v této oblasti mnohé zajímavé analýzy. Ukázaly např., že LDL cholesterol (LDL-C) nepredikuje riziko zdaleka tak dobře, jako vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hsCRP) u pacientů s velmi vysokým KV rizikem léčených statiny k cílovým hodnotám. Platí to i u nemocných, u nichž se podaří dosáhnout cílových hodnot LDL-C podle výše jejich KV rizika, tedy např. pod 1,8 mmol/l. „Pokud mají tyto osoby sice cílové hodnoty LDL cholesterolu, ale současně stále zvýšené koncentrace hsCRP, zůstává jejich KV riziko vyšší, přesněji na podobné úrovni jako u osob, u nichž tak dobré kontroly LDL cholesterolu dosahováno není a kteří mají rovněž zvýšenou aktivitu vaskulárního zánětu,“ vysvětlil prof. Vrablík a dodal, že naopak platí, že osoby, které mají vaskulární zánět pod dobrou kontrolou, mají KV riziko podstatně nižší, přibližně poloviční. „Neznamená to, že bychom se měli přesat věnovat koncentracím aterogenních lipidů, ale měli bychom častěji zvažovat také použití protizánětlivých terapií, které budou mít synergické efekty a budou působit antiateroskleroticky ruku v ruce s osvědčenými hypolipidemickými postupy,“ uzavřel prof. Vrablík. Je zajímavé dodat, že ačkoli je ve vývoji celá řada nových protizánětlivých terapií, benefity plynou i z nových indikací „starých“ molekul, v tomto případě kolchicinu. Kolchicin se přirozeně vyskytuje v jedovatém krokusu, látka se používá především k léčbě akutních záchvatů dny – nyní však americká FDA schválila

kolchicin v nízkých dávkách pro profylaxi KV onemocnění. Základem pro současné schválení nízkých dávek jsou slibné výsledky studie LoDoCo2, z níž vyplývá, že u pacientů po infarktu myokardu by mohlo dojít k významnému snížení počtu KV příhod, a to proto, že kolchicin významně snížil CRP. Nízká dávka kolchicinu 0,5 mg byla v USA schválena pod názvem Lodoco. Lze jej použít u dospělých pacientů se stávajícím aterosklerotickým onemocněním nebo s více rizikovými faktory KV onemocnění.

SCORE2-Diabetes – nový nástroj k posouzení KV rizika diabetiků

Stanoviska k výši KV rizika pacientů s diabetem se v čase měnily, tendenci poslední doby bylo vyvinout nástroj, který by dokázal jemněji stratifikovat KV riziko u této podskupiny pacientů – v roce 2023 tak evropské doporučené postupy (*Marx N et al. Eur Heart J 2023*) nabídly klinické praxi tabulky SCORE2-Diabetes, které postihují nejen tradiční rizikové faktory, ale i tři diabetes-specifické rizikové faktory. Takto získaný odhad desetiletého KV rizika slouží nejen k optimalizaci hypolipidemické léčby, ale napomáhá i správné volbě léčby antidiabetické. Jak uvedl prof. MUDr. David Karásek, Ph.D. z FN Olomouc, doporučení ESC z roku 2023 přinesla dělení diabetiků na populaci s nízkým, středním, vysokým a velmi vysokým KV rizikem. Velmi vysoké KV riziko mají pacienti v sekundární prevenci a s orgánovými komplikacemi. Ostatní lze rozdělit do rizikových skupin podle SCORE2-Diabetes. „Nástroj je vhodné používat u nemocných, kteří nemají ICHS nebo kardiovaskulární onemocnění a jsou v primární prevenci a nemají specifické diabetické komplikace,“ zdůraznil prof. Karásek. Tabulky se dělí podle pohlaví a pacienti posuzují dále podle kouření, systolického krevního tlaku, celkového a HDL cholesterolu a podle tří diabetes-specifických faktorů jako je věk v době stanovení diabetu, hodnota glykovaného hemoglobinu a eGFR. Podstatné je, že od vypočtené hodnoty (která může být kladná i záporná), se odečítá vlastní KV riziko podle regionu, v němž posuzovaný člověk žije – ČR je regionem s vysokým KV rizikem. Nemocní s hodnotami do 5 % jsou v nízkém KV riziku, s 5–10 % ve středním riziku, s 10–20 % ve vysokém riziku a nad 20 % ve velmi vysokém KV riziku. „Je třeba dodat, že pod pětiprocentní riziko je možné se dostat jen ve věku mezi 40 až 55 lety a diabetik v Česku jinak nemůže dosáhnout nízkého rizika, pouze středního, vysokého či velmi vysokého,“ poznamenal prof. Karásek. Na výpočet SCORE-2 Diabetes existuje on-line kalkulačka pro chytré telefony, který umožňuje rychlý výpočet rizika. „Hodnocení rizika dle SCORE2-Diabetes pomáhá lépe, jemněji stratifikovat desetileté kardiovaskulární riziko diabetiků, protože vychází jak z tradičních rizikových faktorů, tak ze tří diabetes-specifických rizikových faktorů. Výsledek má v klinické praxi význam pro léčbu dyslipidemie, ale i pro výběr antidiabetické léčby – u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem můžeme například zvolit inhibitory SGLT2 nebo agonisty GLP-1, které mají kardioprotektivní účinky,“ uzavřel prof. Karásek.

Mgr. Kristýna Čillíková
manažerka komunikace ČSAT

27. ročník Letní školy Evropské společnosti pro hypertenzi ESH 2023

MUDr. Matěj Zítek

III. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Letní škola hypertenze je každoroční událost, kterou pořádá Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) a je velmi oblíbená mezi mladými lékaři. V roce 2023 se konal již 27. ročník, který proběhl ve dnech 24.–29. září. Za pořádající zemi byla vybrána jedna z nejoblíbenějších cestovatelských destinací, Itálie. Přesněji se jednalo o lokalitu hodinu vzdálenou od známé metropole Milána. Villa Cagnola v regionu Varese se rozprostírá na kopci s rozsáhlou zahradou a krásným výhledem na jezero Lago di Varese. Vzdělávací centrum v podobě nynějšího sídla Institutu náboženských studií, kde se škola konala, má bohatou historii a bylo založeno v polovině 20. století.

Naštěstí již dávno pominula doba covidových opatření a dorazilo 50 účastníků ze 34 zemí z celého světa. Organizací programu se ujala zkušená koordinátorka z minulého ročníku prof. Jana Brguljan a za italskou část měl záštitu nad akcí prof. Gianfranco Parati, specialista v interní medicíně a kardiologii s domovským pracovištěm v Miláně. Celý odborný program byl věnován představení nových Guidelines ESH 2023. Přednášky světových expertů v oblasti arteriální hypertenze kladly důraz na jednotlivé detaily nových doporučení a vysvětlovaly nové přístupy autorů k problematice arteriální hypertenze. Bylo možné tak v krátkém čase poznat jednotlivé autory těchto nových rozsáhlých doporučení. Za Českou republiku nemohla chybět

ani přednáška prof. Renaty Cífkové o arteriální hypertenzi v těhotenství a její přínos v nových doporučení ESH.

Kromě teoretické části byla podstatná část programu věnována elektronické posterové sekci, kde každý z účastníků mohl prezentovat svoji oblast výzkumu. Za Českou společnost pro hypertenzi byl vyslaný Matěj Zítek z III. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice, který prezentoval poster s názvem *Selected hemodynamic characteristics of Pheochromocytoma and Paraganglioma*. Během praktické části byla v menších skupinách postupně probrána nová technika měření krevního tlaku, hodnocení rychlosti pulzní vlny a jejího využití v praxi a v neposlední řadě specializované echokardiografické vyšetření u pacientů s arteriální hypertenzí.

I když byl odborný program rozsáhlý a vyplňoval v podstatě celé dny, našel se v programu i čas k výletu. Nejzajímavějším byla prohlídka kláštera Santa Catarina, který se nachází na kamenném útesu pouhých 16 metrů nad hladinou Lago Maggiore. Následně prohlídka pokračovala vyhlídkovou plavbou po jezeru, které se rozprostírá mezi Itálií a Švýcarskem. Svou rozlohou dosahuje od úpatí Alp až po Pádskou nížinu a je druhým největším jezerem v Itálii a taktéž nejhlubším jezerem Švýcarska.

Celá akce měla bezproblémový průběh a představovala příjemný společenský zážitek, a to díky vstřícnosti organizu-



Letní škola hypertenze ESH 2023



Výlet do kláštera Santa Catarina

jící společnosti, a také všem účastníkům, kteří mohli sdílet své zkušenosti nejen vědecké, ale také pracovní nejen napříč celou Evropou. Tato událost představuje významnou příležitost pro lékaře zaměřené na arteriální hypertenzi a poskytuje jim platformu pro vzdělávání a profesní růst.



Prezentace e-posteru – MUDr. Matěj Zítek, III. IK VFN

Mladý kolektiv plný nápadů a nadšení z vědecké práce dokázal rozjasnit šedé všední pracovní dny a přinést novou perspektivu k dalšímu vzdělávání a osobnímu rozvoji. Nakonec bych rád poděkoval České společnosti pro hypertenzi za nominaci a možnost získat nová životní přátelství.

Profesorka Hana Rosolová slaví významné životní jubileum



Paní profesorka se narodila před 70 lety dne 12. května v Plzni. Zde také absolvovala gymnázium a Lékařskou fakultu UK a v roce 1979 nastoupila jako sekundární lékařka do Léčebny tuberkulózy a respiračních nemocí v Janově u Rokycan. Toto zaměstnání jí dalo možnost poznat zdravotnickou práci tak, jak se provozuje v rutinním zařízení, mimo kliniku,

kde se musela starat o velmi různorodé pacienty a musela se samostatně rozhodovat. Po pěti letech, v roce 1984, byla poslána na studijní pobyt na interní kliniku v Plzni. Již během práce v janovské léčebně se věnovala vědecké práci – studovala např. vztah ischemické choroby srdeční a chronické bronchitidy nebo hladiny cholesterolu u osob s karcinomem plic. Na klinice se seznámila s koncepcí tehdy vznikajícího oboru preventivní kardiologie a zakladatel tohoto oboru, profesor Jaroslav Šimon, v ní záhy objevil velký pracovní potenciál a zasloužil se o její přijetí na kliniku. Byla k tomu příhodná situace, neboť v roce 1985 se měla do té doby jednotná interní klinika rozdělit na dvě pracoviště a bylo zapotřebí nabírat nové pracovníky s perspektivou akademické kariéry.

V roce 1985 se Hana Rosolová stala odbornou asistentkou nově vzniklé II. interní kliniky FN a LF v Plzni a tomuto pracovišti zůstala věrná po celý život. Její zdravotnická práce byla velmi rozmanitá: 15 let působila jako vedoucí lůžkového oddělení, mnoho let sloužila na jednotce intenzivní péče a od začátku se věnovala práci v ambulanci, jmenovitě v Centru preventivní kardiologie, které založil prof. Šimon a jež paní profesorka vede od roku 2001. Postupem času se zaměřila zejména na lipidologii a pracoviště se mj. účastní projektu MedPed, zaměřeného na záchyt a dispenzarizaci nemocných s familiární hypercholesterolemii. Také její pedagogická práce je pestrá. Vyučuje pregraduální studenty, a to jak v češtině, tak v angličtině, přičemž je zaměřena především na oblast kardiiovaskulární medicíny a metabolismu. Zavedla volitelný předmět Základy preventivní kardiologie pro české i anglicky mluvící studenty. Pracovala jako členka Oborové komise doktorandského studia pro obor preventivního lékařství, hygieny a mikrobiologie, Oborové komise vnitřního lékařství na Lékařské fakultě v Plzni a je členkou doktorské komise (DrSc.) Univerzity Komenského v Bratislavě. Stala se garantem přípravy lékařů ke kardiologické atestaci na I. a II. interní klinice FN v Plzni a vedla Oborovou komisi pro kardiiovaskulární a cerebrovaskulární nemoci Interní grantové agentury MZČR.

Paní profesorka se stala výraznou osobností díky svým vědeckým aktivitám. Rozhodující v tomto ohledu byly dva

momenty: jednak mohla navázat na dlouholetou výzkumnou činnost prof. Šimona, jednak v roce 1993 absolvovala výzkumnou stáž v USA na Stanfordské univerzitě u profesora Reavena, který je otcem koncepce metabolického syndromu. Problematice kardiiovaskulární prevence a metabolického syndromu zůstala věrná po celý svůj profesní život a v těchto oblastech pak řešila řadu grantů. V 90. letech se věnovala diagnostice inzulinové rezistence a zavedla provádění inzulinového supresního testu, který je jednodušší a přitom srovnatelný se složitými clampovými metodami. Byla u zrodu evropských epidemiologických kardiiovaskulárních studií EuroAspire, které pokračovaly na našem pracovišti řadu let. Po roce 2000 sledovala úroveň léčby chronického srdečního selhání v rámci evropské studie European Heart Failure Study a dále souvislost mezi ischemickou chorobou srdeční a diabetem 2. typu ve studii *Diabetes and the heart*. Ve spolupráci s pracovištěm Psychiatrické kliniky FN v Plzni se věnovala také souvislosti lehkých depresivních syndromů s poruchami glukózového metabolismu. Dalšími tématy zájmu byl homocystein a vaskulární nemoci, vliv biochromu na inzulinovou rezistenci a další. Zapojovala se do mezinárodních výzkumných studií biologické léčby závažné hypercholesterolemie aplikací specifické protilátky, PCSK9 inhibitory. V současné době se podílí na mezinárodní studii léčby vysoké hladiny lipoproteinu malé a – Lp(a) – olpasiranem.

Její aktivity vyústily v řadu významných publikací, které mají velkou citovanost. Za některé z nich byla oceněna Reinšovou a Prusíkovou cenou. V roce 2004 byla jmenována profesorkou vnitřního lékařství Univerzity Karlovy v Praze a obhájila také titul doktora věd na Univerzitě Komenského v Bratislavě. Byla jmenována Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) a oceněna diplomem European Society of Hypertension (Diploma of Clinical Hypertension Specialist).

Paní profesorka je aktivní v řadě odborných společností, a to českých i mezinárodních. Především 15 let vedla pracovní skupinu Preventivní kardiologie České kardiologické společnosti, do jejíhož výboru byla také zvolena jako jedna z prvních žen. Před 10 lety se stala její čestnou členkou. Dále byla dlouholetou členkou výboru České společnosti pro hypertenzi a v současné době je zástupkyní předsedy České společnosti pro aterosklerózu a byla také zvolena členkou výboru České internistické společnosti. Je členkou společnosti European Association of Preventive Cardiology and Rehabilitation (EAPCR), European Society of Hypertension a European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine (EPMA). Pracovala a pracuje v redakčních radách řady odborných časopisů (*European Heart Journal 1999–2003*, *Farmakoterapie*, *Vnitřní lékařství*, *Cor et Vasa*, *EPMA – Journal of the European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine*).

Hana Rosolová je známa jako výborná přednášečka, která dovede srozumitelným způsobem rozebrat danou proble-

matiku, a to nejen na poli odborníků v kardiovaskulární medicíně, ale přednáší např. také na diabetologických fórech a praktickým lékařům, čímž se jí daří propojovat důležitá odborná témata široce interdisciplinárně.

V r. 2008 založila Český institut metabolického syndromu (ČIMS), obecně prospěšnou společnost, která sdružuje přední české odborníky různých oborů zabývající se problematikou prevence kardiovaskulárních chorob a diabetu 2. typu. V rámci této společnosti organizuje akce jak pro odbornou, tak laickou veřejnost, které slouží ke zlepšování informovanosti i realizaci prevence nemocí, na které stále umírá většina populace. V rámci ČIMS realizovala Evropský projekt ke zlepšení vzdělanosti a také dovednosti pedagogických pracovníků základních škol v oblasti primární prevence aterosklerózy, kardiovaskulárních chorob, cukrovky a častých nádorů. Zlepšení vzdělanosti učitelů v této oblasti může významně ovlivnit myšlení dětí, a přispět tak ke zlepšení jejich postoje k vlastnímu zdraví a následně ke zlepšení ochrany veřejného zdraví.

I přes vysoké pracovní nasazení si paní profesorka udělá čas pro své koníčky. V mládí navštěvovala klavírní a baletní školu, nyní rekreačně sportuje (golf, kolo, lyže), k dalším zálibám patří četba a v posledních letech se s přítelem intenzivně věnují chalupaření. Má dceru Hanku, která kráčí v jejích šlépějích, neboť před několika lety úspěšně ukončila studium na Lékařské fakultě UK v Plzni a složila atestaci z plicního lékařství. S manželem Danielem vychovávají dvě děti, Ellinku a Patrika. Oba vnoučci představují pro Hanku Rosolovou velké štěstí a nový zdroj životní energie.

Milá Hanko, dovolu, abych Ti popřál jménem České společnosti pro hypertenzi i jménem pracovníků II. interní kliniky v Plzni vše nejlepší k Tvému životnímu jubileu, zejména aby ses nadále věnovala odborné práci s plným nasazením jako dosud, abys byla zdráva a spokojena v osobním životě.

*prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.
přednosta II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň*

Profesor Aleš Linhart šedesátníkem



Zdá se to neuvěřitelné, ale je tomu tak – profesor MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA, oslavil 3. dubna své šedesáté narozeniny. Musím konstatovat, že jeho věk kalendářní nekorresponduje s věkem biologickým a energie má stále na rozdávání.

Aleš se narodil v lékařské rodině, oba rodiče byli zaměstnání ve Všeobecné fakultní nemocnici a současně vyučovali na fakultě všeobecného lékařství Uni-

verzity Karlovy (dnešní 1. LF UK). Otec se věnoval chirurgii (prof. Otto Linhart, CSc., později přednosta II. chirurgické kliniky) a matka interně (odborná asistentka na II. interní klinice). S Alešem patrně neměli žádné větší starosti, neboť byl premiantem – maturoval s vyznamenáním a fakultu všeobecného lékařství UK ukončil rovněž s vyznamenáním. Za své studijní výsledky obdržel Cenu ministra školství pro studenty s nejlepším prospěchem.

Po promoci v roce 1988 nastoupil jako sekundární lékař na II. interní kliniku 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice. Je obdivuhodné, že této klinice zůstal věrný po celý svůj profesní život. Jeho odborný růst zásadně ovlivnil tříletý studijní pobyt ve Francii, kde v roce 1993 po dobu 5 měsíců stážoval nejprve u prof. Laurenta v nemocnici Henriho Mondora (Creteil) na oddělení funkční diagnostiky a dále na oddělení hemodynamiky a intervenční kardiologie. Ve stejném roce se zúčastnil Letní školy hypertenze, pořádané Evropskou společností pro hypertenzi, shodou náhod rovněž ve Francii. Hlavním lokálním organizátorem tohoto kurzu byl prof. Joel Menard, který se později stal Alešovým hlavním školitelem v průběhu ročního stipendia v pařížské nemocnici Broussais (1994). V rámci stipendijního pobytu se věnoval výzkumu aterosklerózy a arteriální hypertenze, podílel se na klinických konzultacích u hypertoniků. Velmi ho zaujalo echokardiografické sledování profesionálních cyklistů Tour de France. Odtud patrně pochází i jeho záliba v cyklistice. Pod vedením prof. Menarda absolvoval v letech 1995–1996 i předatestační přípravu v kardiologii. V rámci svého pobytu ve Francii získal i dva diplomy z echokardiografie (1993–1994 základní univerzitní diplom a 1994–1995 interuniverzitní nástavbový).

Po návratu z Francie pokračuje v práci na II. interní klinice 1. LF UK a VFN, záhy se stává vedoucím echokardiografické laboratoře a posléze zástupcem přednosta pro vědu a výzkum (1999). Postupně složil atestaci I. stupně z vnitřního lékařství (1992), z kardiologie (1996) a z angiologie (2005). Kandidátskou disertační práci na téma *Některé metabolické a kardiovaskulární charakteristiky normotenzních mužů s pozitivní rodinnou anamnézou arteriální hypertenze* obhájil již v roce 1995. Výsledky výzkumu u hypertoniků i nemocných s různými typy poškození myokardu shrnul v habili-

tační práci s názvem *Strukturální změny levé komory srdeční a velkých tepen v odpovědi na fyziologické a patologické podněty* (2001). Ve stejném roce obhájil i doktorskou disertační práci. Profesorem v oboru vnitřní lékařství byl jmenován v roce 2004, tzn. ve 40 letech! O rok později se stává nejmladším přednostou II. interní kliniky – kardiologie a angiologie. Spolu s prof. Michalem Aschermannem se zasadil o transformaci obecně zaměřené interní kliniky ve specializované kardiovaskulární pracoviště, které je součástí Komplexního kardiovaskulárního centra VFN.

Z akademických funkcí je třeba zmínit, že profesor Linhart v současné době již podruhé zastává funkci proděkana pro zahraniční styky (první období 2005–2012, druhé období 2019 – dosud).

Profesor Linhart je znám jako brilantní řečník s obrazově skvěle dokumentovanými přednáškami. Rád si vybírá nová nebo kontroverzní témata. Jeho přednášky v angličtině nebo francouzštině jsou pohlazením na duši. Není proto žádným překvapením, že se významně angažuje v Evropské kardiologické společnosti, kde v letech 2017–2018 zastával funkci předsedy Working Group on Pericardial and Myocardial Diseases.

Z domácích odborných společností se nejvíce angažoval v České kardiologické společnosti, kde v letech 2019–2023 zastával funkci předsedy. Musel se vypořádat s řadou omezení v době pandemie COVID-19. Úspěšně převedl prezenční formu výročního sjezdu ČKS v online verzi. Významně se angažoval v pracovních skupinách pro echokardiografii (Česká asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod), plicní cirkulaci, choroby myokardu a perikardu a v poslední době i České asociaci preventivní kardiologie (dříve pracovní skupina).

V letech 2020–2024 byl členem výboru České společnosti pro hypertenzi.

Je autorem nebo spoluautorem více než 400 článků uvedených na PubMed, jeho aktuální H-index je 42.

Je téměř neuvěřitelné, co vše stihnul vykonat za 60 let života. Kromě své práce a rodiny má rád Francii, Šumavu a historii. Miluje cyklistiku, je spoluzakladatelem Veloklubu lékařů českých. Je rovněž spoluzakladatelem portálu *6000 kroků denně* propagujícího přínos chůze pro zdraví.

Milý Aleši, přeji Ti za výbor České společnosti pro hypertenzi hodně zdraví, úspěchů v další práci a radosti ze života. Na kole tisíce kilometrů bez nehod!

Renata Cífková



Odešel velký vizionář a bojovník doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D.



V těchto dnech jsme se s hlubokým zármutkem rozloučili s dlouholetým přítelem, skvělým kolegou a hlavně skromným vědcem a vizionářem doc. Tomášem Károu. Byl mimo jiné také členem ČSH s aktivními příspěvky v oblasti hypertenze. Byl také významným spoluautorem publikace *Klinická patofyziologie hypertenze* (Grada 2002).

Tomáš Kára se narodil 15. října

1967 v Brně. Vystudoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity, kde se zasloužil o rozvoj Spolku mediků LF MU jako jeden z jeho prezidentů. Od roku 1996 pracoval ve Fakultní nemocnici u svaté Anny, poté působil na klinice kardiovaskulárních onemocnění v Mayo Clinic v Rochesteru v USA. V roce 2000 stál v čele týmu odborníků, který získal mezinárodní vědecké ocenění Severoamerické společnosti pro kardiostimulaci a elektrofyziologii za popis mozkové poruchy řízení krevního oběhu. Práci pak obhájil před odbornou porotou ve Washingtonu, kde jej oslovili vědci z Mayo Clinic, kam vzápětí nastoupil jako odborný asistent kliniky kardiovaskulárních onemocnění. V roce 2007 zde habilitoval a ve stejném roce obdržel prestižní ocenění Mayo Clinic Outstanding Research Award. V letech 2004–2012 pomohl zajistit stáže na Mayo Clinic pro více než stovku českých, nejen brněnských lékařů. Podílel se na vývoji nového typu srdečního stimulátoru a dalších dvou technologií pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění.

V období pandemie vyvíjel nové metody, které významně zlepšily úspěšnost léčby pacientů se středně těžkou a těžkou pneumonií způsobenou onemocněním COVID-19. Je autorem mnoha odborných statí. Dne 30. ledna 2024 obdržel Cenu města Brna za rok 2023 v kategorii lékařské vědy a farmacie z rukou primátorky města Markéty Vaňkové. Docent Kára úžasně bojoval s osudem, s nemocí a stále aktivně spolupracoval s Mayo Clinic a ještě v loňském roce měl výrazný podíl na překladu knihy *Jak žít déle a cítit se mladší*, kterou s kardiologickým týmem věnoval svým pacientům. Docent Kára zemřel po dlouhodobém boji s rakovinou v úterý 26. března 2024. Bylo mu 56 let. Byl dlouholetým lékařem I. interní kardiologické kliniky FNUSA a LF MU, poté působil v brněnské Nemocnici Milosrdných bratří. Na Lékařské fakultě MU působil do roku 2014 jako externí vyučující pro I. interní kardiologickou kliniku FNUSA. Jeho největší zásluha byla ve vybudování Mezinárodního centra klinického výzkumu ve fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Toto centrum zahrnuje kardiologickou a neurologickou výzkumnou aktivitu, vedle klinické léčebně preventivní péče taky výuku studentů lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

Budíž nám jeho odkaz motivací jak pro každodenní medicínskou práci, tak i pro úsilí o další rozvoj brněnské a české kardiologie, stejně jako inspirací pro výzkumnou i pedagogickou činnost.

Tomáši, za vše Ti moc děkujeme a nezapomeneme.

Jiří Vítovec a Miroslav Souček

DOVOLUJEME SI VÁS POZVAT NA

XLI. KONFERENCI
ČESKÉ SPOLEČNOSTI
PRO HYPERTENZI

XXXIII. KONFERENCI
PRACOVNÍ SKUPINY
PREVENTIVNÍ
KARDIOLOGIE ČKS

BLOK ČESKÉ
ASOCIACE SRDEČNÍHO
SELHÁNÍ ČKS

2. – 5. 10. 2024
Hotel Galant, Mikulov



WORLD CONGRESS
OF INTERNAL MEDICINE
THE 37TH WCIM 2024
PRAGUE
CZECH REPUBLIC



WWW.WCIM2024.COM

30. 10. – 2. 11.
2024

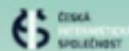
Kongresové
centrum
Praha

XXXI.
KONGRES

ČESKÉ INTERNISTICKÉ
SPOLEČNOSTI ČLS
J. E. PURKYNĚ

Účastníci
Kongresu ČIS
mají přístup
na WCIM

WWW.KONGRESCIS.CZ



28.
kongres

o ateroskleróze

12.-14. 12. 2024

HOTEL INTERNATIONAL BRNO



ČESKÁ SPOLEČNOST
PRO ATEROSKLERÓZU

www.athero.cz
www.kongrescsat.cz

Indapamid PMCS®

2,5 mg tablety

Antihypertenzivum základní třídy s vazodilatačním, diuretickým a kardioprotektivním účinkem.*



vyroben v České republice



vazodilatační



mírný diuretický



kardioprotektivní



dlouhodobě působící

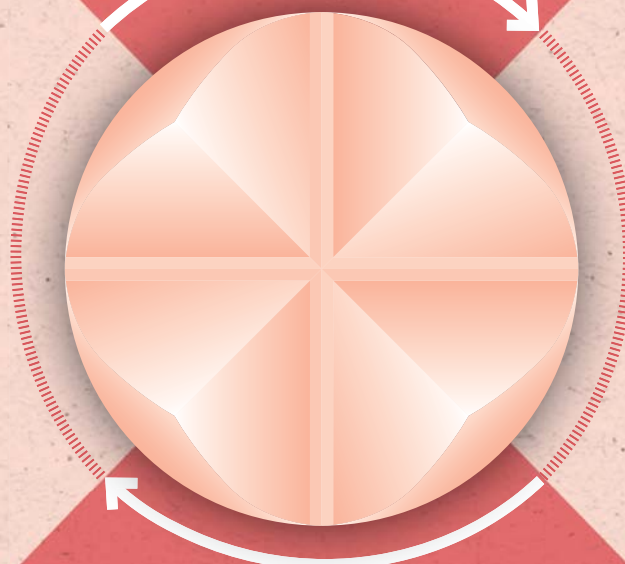


metabolicky neutrální



čtvrtitelné tablety

individuální přístup



Zkrácené informace o léčivém přípravku Indapamid PMCS 2,5 mg tablety, Indapamid PMCS 1,25 mg tablety, Indapamid PMCS 0,625 mg tablety. Složení: Indapamidum 2,5 mg nebo 1,25 mg nebo 0,625 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Esenciální hypertenze u dospělých. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na indapamid a jiné sulfonamidy nebo na pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie. **Nežádoucí účinky:** Hypokalemie, hypersenzitivní reakce u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, makulopapulární vyrážky, zvracení, fotosenzitivita. **Interakce:** Nedoporučuje se kombinace s lithiem (v případě nutnosti monitorovat hladiny lithia v plazmě). Zvýšenou opatrnost vyžaduje kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsades de pointes* (např. antiarytmika, antipsychotika). Používejte látky, které nemají nevýhodu vzniku *torsades de pointes* při hypokalemii. Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie vyvolaná indapamidem zvyšuje toxické účinky digitalisu. Nesteroidní antiflogistika a vysoké dávky kyseliny salicylové mohou snížit antihypertenzní účinek indapamidu. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku zvyšují riziko hypokalemie. Imipraminová antidepresiva, neuroleptika a baklofen mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie) nebo při městnavém srdečním selhání). Opatrnosti je třeba při kombinaci s alopurinolem, kalium šetřícími diuretiky, metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem, kortikosteroidy a tetrakosaktidem (systémovým). **Upozornění:** Indapamid, jako další sulfonamidy, může způsobit choroidální efuzi s defektem zorného pole, vedoucí k přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Je nutné pravidelné sledování natremie, které musí být častější u starších pacientů a pacientů s cirhózou. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u některých vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu dalších 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 potřeba provádět častější kontroly kalemie a případně ji korigovat, stejně jako u pacientů užívajících látky způsobující *torsades de pointes*. U pacientů užívajících srdeční glykosidy je nutné sledovat kalemii, magnezemii a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s hypomagnezemií může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků, zvláště u nemocných s hypokalemii. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Přípravek se nemá podávat během těhotenství a kojení. Přípravek obsahuje laktózu. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka je 2,5 mg užitá nejlépe ráno. Při nedostatečné účinnosti se doporučuje dávku dále nezvyšovat a přidat jiné antihypertenzivum. V kombinaci se obvykle podávají nižší dávky indapamidu (0,625 mg; 1,25 mg). Tablety se užívají před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. Balení: 30, 50, 60 nebo 100 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Datum revize textu:** 2. 2. 2024. 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.

* A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990; 65(17): 11H–27H.

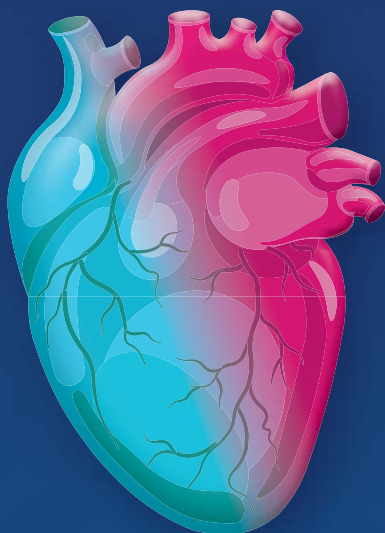
0110512874



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 ČSH 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- to moderate hypertension. An Italian multicenter study. Am J Med 1988; 84(1B): 59–64. 6. Cibíčková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529–532.

0112012794

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4
Česká republika, www.promed.cs

35 years
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Zkrácené 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 ledvin, těžká encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční porucha žlučových cest. **Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství.** Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravkem obsahujícím 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, nauzeo, 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 seřticí diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). **Kombinace, které nejsou doporučeny:** Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolaktan, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného 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 současné 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 aloprinolem. **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 ledvinou hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnost. 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, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natriemii 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 vysoce rizikových 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 hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie 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 eufuzi 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 nebo 100 tablet po 80 mg (telmisartanum) / 2,5 mg (indapamidum). **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.