

ISSN 0042-773X (print)  
ISSN 1801-7592 (online)

[www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu)

# Vnitřní lékařství



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



časopis České internistické společnosti  
a Slovenskej internistickej spoločnosti  
The Journal of the Czech Society of Internal Medicine  
and the Slovak Society of Internal Medicine

ročník 65  
prosinec 2019  
číslo 12

## Lipidy a ateroskleróza

## 65 let ve službách interní medicíny

Indexováno v | Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index  
Medicus | Bibliographia medica Českoslovacica | Bibliographia  
medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical  
Abstracts | INIS Atomindex



# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2019

abbvie

ALEXION

ALFASIGMA

AMGEN<sup>®</sup>  
Cardiovascular

aspEN  
CZECH REPUBLIC

AstraZeneca

BAYER Bayer

Boehringer  
Ingelheim

Dr.Max<sup>+</sup>

EGIS

GEDEON RICHTER

HERBACOS RECORDATI

KRKA

MSD

Mylan  
Better Health  
for a Better World

NOVARTIS

novatin

novo nordisk<sup>®</sup>

Pfizer

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Roche

SANOFI

SERVIER

STADA  
Arzneimittel

## Vážení a milí čtenáři,



otevíráte poslední číslo dalšího, již 65. ročníku časopisu Vnitřní lékařství, a to nám připomíná několik věcí. Předně, rok se s rokem sešel a ten s letopočtem 2019 bude brzy minulostí. Závěr roku patří bilancování a přeje společenským i odborným setkáváním. Jednou z posledních takových příležitostí tradičně bývá Kongres o ateroskleróze, k němuž tematicky směřujeme i závěrečné číslo aktuálního ročníku časopisu Vnitřní lékařství. Že ateroskleróza do časopisu Vnitřní lékařství patří, asi není třeba nikoho přesvědčovat: málokterá problematika je tak mezioborová a je otázkou, zdali existuje problém, s nímž by se internista ve své praxi potkával častěji. Proto jsme rádi, že se i letos podařilo sestavit „aterosklerotické“ číslo časopisu Vnitřní lékařství atraktivně a vysoce aktuálně, a věřím, že se vám bude líbit.

Těšit se můžete na novinky z oblasti farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění se zvláštním zřetelem k asi nejrychleji se rozvíjejícímu segmentu – oblasti diabetologie a novým možnostem antidiabetických strategií ke snížení rizika (makro)vaskulárních komplikací. Méně běžným tématem v této podkapitole bude přehled o ateroskleróze u diabetu 1. typu, tématu se vzrůstající důležitostí s ohledem na zlepšené možnosti léčby a delší dožití diabetiků 1. typu. V čísle najdete také pojednání o tyreopatiích souvisejících s léčbou kardiovaskulárních onemocnění, za které jsme velmi rádi, protože připomíná velmi častou problematiku klinické praxe a shrnuje aktuální poznatky a přístupy. Nebude chybět ani epidemiologické okénko v podobě zprávy slovenských kolegů o úrovni managementu dyslipidemií v běžné ambulantní praxi. Nemůžeme se přirozeně vyhnout ani recentně publikovaným doporučeným postupům pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií. V aktuálním čísle časopisu naleznete jednak kompletní Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu shrnující obsáhlý dokument evropských kolegů do několika stran, ale i zasvěcený komentář z pera prof. Richarda Češky. Letošní „aterosklerotické“ číslo je prostě natolik obsáhlé, že možná bude k jeho prostudování potřeba několik dlouhých zimních večerů.

Věřím spolu se všemi, kteří se na přípravě časopisu podíleli, že vám časopis Vnitřní lékařství zimní večery příjemní a že v něm najdete, co očekáváte, a ještě mnohem více.

S přáním krásného adventního času a co nejmenší progresu aterosklerózy v roce 2020

Praha, listopad 2019

**prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

spolueditor tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství

✉ [michal.vrablik@vfn.cz](mailto:michal.vrablik@vfn.cz)

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

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

# PŘEŽIL KV PŘÍHODU.\* DÁLE HO LEČME PŘÍPRAVKEM PRALUENT<sup>1</sup>!



PRALUENT přidáním k maximálně tolerované dávce statinu pomáhá snižovat riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázaným aterosklerotickým KV onemocněním.<sup>1</sup> PRALUENT prokázal významné snížení MACE (primární cílový ukazatel) a jako jediný inhibitor PCSK9 je spojen se snížením úmrtnosti z jakékoliv příčiny (sekundární cílový ukazatel) ve studii s KV cílovými ukazateli.<sup>1,2\*</sup>

**Zvolte PRALUENT pro Vaše pacienty ve vysokém KV riziku s aterosklerotickým onemocněním.<sup>1</sup>**

## Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

## Praluent 75 mg injekční roztok v předplněném peru, Praluent 150 mg injekční roztok v předplněném peru

**Složení:** Alirocumabum 75 mg nebo 150 mg v 1 ml roztoku. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie: Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením; v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinu, samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění:** Přípravek Praluent je indikován k léčbě dospělých s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory: v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu a jinou hypolipidemickou léčbou či bez ní, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá počáteční dávka přípravku Praluent je 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávána jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny podávána subkutánně. Pro podání dávky 300 mg je zapotřebí podat následně 2 injekce s obsahem 150 mg do dvou rozdílných míst aplikace. Subkutánní podání do stehna, břicha nebo horní části paže. Bezpečnost a účinnost přípravku Praluent u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. U starších pacientů není nutná úprava dávky. U pacientů s mírnou nebo se středně závažnou poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná úprava dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Před zahájením léčby je nutno vyloučit sekundární příčiny hyperlipidemie nebo smíšené dyslipidemie. Přípravek Praluent má být u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a jater používán s opatrností. Pokud se vyskytnou známky a příznaky závažných alergických reakcí, léčba přípravkem Praluent musí být ukončena a musí být zahájena vhodná symptomatická léčba. **Interakce:** Alirokumab je biologický léčivý přípravek, nepředpokládá se jeho farmakokinetický vliv na jiné léčivé přípravky a na izoenzymy cytochromu P450. Statiny a jiná hypolipidemická terapie zvyšují produkci PCSK9, což vede ke zvýšení clearance touto cestou a ke snížení systémové expozice alirokumabu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Používání přípravku Praluent se nedoporučuje během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu alirokumabem. Není známo, zda se alirokumab vylučuje do lidského mateřského mléka, je nutné rozhodnout, zda v tomto období přerušit kojení nebo přerušit používání přípravku Praluent. Nejsou k dispozici žádné údaje o nepříznivých účincích na plodnost u lidí. **Účinky na schopnost**

**řítit a obsluhovat stroje:** Praluent nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Lokální reakce v místě vpichu, onemocnění podobající se chřipce, příznaky onemocnění horních cest dýchacích, svědění, kopřivka, numulární ekzém, ve 3. fázi klinického výzkumu se u 4,8 % pacientů léčených alirokumabem vyvinula ADA odpověď vyžadující léčbu. **Předávkování:** Nutná symptomatická léčba. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Mimo chladničku max. 30 dní, chránit před světlem, při teplotě do 25 °C. **Balení:** 1, 2 nebo 6 předplněných per. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie; F - 75008 Paris; Francie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1031/001-12. **Datum revize textu:** 11. 3. 2019.

Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Použití léčivého přípravku je s ohledem na veřejný zájem koncentrováno do specializovaných pracovišť, která jej účtují jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou. V takovém případě je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222, www.sanofi-aventis.cz.

\*Definováno jako hospitalizace pro akutní koronární syndrom (infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris).

<sup>1</sup>Pouze nominální statistická významnost podle hierarchické shlukové analýzy (HR 0,85, 95% CI: 0,73, 0,98).

**KV** = kardiovaskulární;

**LDL-C** = cholesterol v lipoproteinech s nízkou hustotou; **IM** = infarkt myokardu; **PCSK9i** = inhibitor proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

**Literatura:** 1. Souhrn údajů o přípravku PRALUENT, datum poslední revize textu 11. 3. 2019. 2. Schwartz et al. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107.

# Obsah | Content

## úvodník | leader

**Úvodník** | M. Vrablík 739

## doporučené postupy | guidelines

**Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019** | Opinion of the Board of the Czech Society for Atherosclerosis on the 2019 ESC/EAS Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia | M. Vrablík, J. Piřha, V. Blaha, R. Cífková, T. Freiburger, D. Karásek, P. Kraml, H. Rosolová, V. Sořka, T. Štulc, Z. Urbanová 743

**Poznámky k novému „Doporučení pro léčbu dyslipidemií. Ovlivnění lipidů ke snížení kardiovaskulárního rizika“** | Notes on the new “Recommendations for the treatment of dyslipidemia. Influencing of lipids to reduce cardiovascular risk” | R. Čeřka 755

## původní práce | original contributions

**Manařment hyperlipidémie na Slovensku: observačná štúdia** | Hyperlipidemia management in Slovakia: observational study | Ľ. Fábryová, A. Nemcová 761

## přehledné referáty | reviews

**Vaskulární věk** | Vascular age | O. Petrák, R. Čeřka 770

**Ateroskleróza u pacientů s diabetem 1. typu** | Atherosclerosis in patients with type 1 diabetes | D. Karásek 775

**Hypertriglyceridemie a riziko aterosklerózy** | Hypertriglyceridemia and atherosclerosis risk | R. Poledne, J. Kovář 783

**Vyhlařování aterosklerózy nejen v dolních končetinách** | Extermination of atherosclerosis not only in lower extremities | J. Piřha, V. Boháčová 788

**Ateroskleróza a betablokáda: zapomenutá možnost?** | Atherosclerosis and beta-blockade: A forgotten option? | M. Vrablík, E. Tůmová 795

**Farmakologicky indukované tyreopatie u pacientů s kardiologickým onemocněním** | Pharmacologically induced thyreopathy in patients with cardiovascular disease | T. Brutvan, J. Krátký, J. Jeřková 802

**Význam fixních kombinací na poli kardiovaskulární prevence aneb možnost léčit dvě diagnózy jednou tabletou** | Importance of fixed-dose combinations in cardiovascular prevention: the possibility of treating two diagnoses with a single pill | E. Tůmová, M. Vrablík 809

## z odborné literatury | from scholarly literature

**Fábryová Ľ, Holéczy P (eds) et al. Diabezita: Diabetes a obezita – nerozlučné dvojíčky. Facta Medica, Brno 2019** | M. Haluzík 814

**advertorial**

**Biologický přípravek NUCALA (mepolizumab) významně snižuje exacerbace těžkého eozinofilního astmatu: výsledky předběžné analýzy 2leté celosvětové prospektivní observační studie REALITI-A prezentované na kongresu Evropské respirační společnosti (European Respiratory Society)**

815

materiály dostupné on-line | materials available on-line ([www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu))

Vnitř Lék 2019; 65(12, Suppl 2)

**Sborník abstrakt, 23. kongres o ateroskleróze, 5.–7. 12. 2019, Plzeň**



Toto vydání časopisu vychází za laskavé podpory



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

Michal Vrablík<sup>1</sup>, Jan Piřha<sup>2,3</sup>, Vladimír Blaha<sup>4</sup>, Renata Cífková<sup>5</sup>, Tomáš Freiburger<sup>6</sup>, David Karásek<sup>7</sup>, Pavel Kraml<sup>8</sup>, Hana Rosolová<sup>9</sup>, Vladimír Soška<sup>10</sup>, Tomáš Štulc<sup>1</sup>, Zuzana Urbanová<sup>11</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>3</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>4</sup>III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>5</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>6</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

<sup>7</sup>III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

<sup>8</sup>II. Interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

<sup>9</sup>II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>10</sup>Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

<sup>11</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

## Úvod

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

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

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

## Stanovení kardiovaskulárního rizika

Pro stanovení kardiovaskulárního (KV) rizika se v nových guidelines objevují tabulky SCORE extendované do věku

70 let a omezené výší hodnot celkového cholesterolu použitého při výpočtu na 7 mmol/l. Osoby s hladinou celkového cholesterolu  $\geq 8$  mmol/l (LDL-C  $\geq 4,9$  mmol/l) musí být považovány za možné nositele familiární hypercholesterolemie, kteří jsou automaticky klasifikováni jako vysoce riziková. Pro Českou republiku jsou doporučeny tabulky pro vysoce rizikové populace (tab. 1). V brzké době se dočkáme národně specifických tabulek pro Česko. Výhodné je použití elektronické verze SCORE, která je snadno dostupná z [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).

Nová doporučení se vrací k hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Zdůrazňují roli vyšetření kalciového skóre koronárních tepen (CAC), které má být zváženo (při dobré dostupnosti) ke zpřesnění rizika u osob ve střední rizikové kategorii. Podobně lze použít vyšetření karotických nebo femorálních tepen pomocí duplexního ultrasonografického vyšetření. Jednoznačný nález aterosklerotického plátu je důvodem k reklasifikaci nemocného do úrovně velmi vysokého rizika. **Schéma 1** uvádí rozdělení kategorií kardiovaskulárního (KV) rizika s výčtem jednotlivých klinických situací rozhodných pro kategorizaci pacienta. Nově se v textu guidelines objevuje kategorie nemocných s rekurentní atherotrombotickou příhodou do 2 let po první události při zavedené léčbě. Tito nemocní mají být považováni za **extrémně rizikové** a vyžadují maximální intenzitu intervence.

Důležité je připomenout, že riziko zvyšují další modifikující faktory (sociální deprivace, psychiatrické komorbidity, hypertrofie levé komory srdeční, nealkoholová jaterní steatóza, fibrilace síní a další, viz rámeček 4 originálního dokumentu) [1]. Tyto modifikátory rizika

nabývají na důležitosti zejména u osob ve střední rizikové kategorii, u kterých mohou usnadnit rozhodování o volbě hypolipidemické strategie.

K otázce vlivu HDL-cholesterolu (HDL-C) na modifikaci celkového rizika ASKVO (aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění) přispěly nové epidemiologické i genetické studie. Nadále platí, že nízká hladina HDL-C významně zvyšuje KV-riziko. Doporučení ESC/EAS 2019 poprvé uvádějí, že koncentrace HDL-C > 2,1 mmol/l u mužů a > 2,3 mmol/l u žen nejsou spojeny s redukcí rizika a mohou jej dokonce zvyšovat.

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

### Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

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

Poprvé se v doporučených postupech objevuje „povinné“ vyšetření koncentrace **lipoproteinu(a)** u všech osob alespoň jedenkrát v životě. Pacienti s koncentracemi Lp(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l) mají celoživotní riziko

shodné s nemocnými s familiární hypercholesterolemií. Zjištění vysoké koncentrace Lp(a) může sloužit ke změně kategorie rizika.

Další obecná doporučení o vyšetřování krevních lipidů a lipoproteinů zůstávají nezměněna. Pro určení míry KV-rizika pomocí SCORE zůstává hlavním parametrem hladina **celkového cholesterolu**. LDL-C je nadále hlavním léčebným cílem, determinantem rizikivosti i screeningovým parametrem; může být nahrazen koncentrací **apoB**. Zejména nízká hladina **HDL-C** modifikuje dále riziko a má být vyšetřena v rámci screeningu i před zahájením léčby. Navíc zjištění HDL-C potřebujeme pro určení hladiny **non-HDL-cholesterolu**, indikovaného ve stejných situacích jako hodnocení apoB.

### Změny v doporučení pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů

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

### Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Základním léčebným cílem zůstává i v poslední verzi doporučených postupů **LDL-cholesterol (LDL-C)**, sekundárními léčebnými cíli jsou koncentrace **apoB**

Schéma 1. Kategorie KV-rizika. Upraveno podle [1]

velmi vysoké riziko	vysoké riziko	střední riziko	nízké riziko
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinicky nebo zobrazovací metodou prokázané KVO aterosklerotické etiologie (ASKVO); ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK; za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen &gt; 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonografií</li> <li>▪ DM s orgánovým postižením anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF; časně vzniklý DM1T s dobou trvání &gt; 20 let</li> <li>▪ CKD 4. a 5. stupně (eGFR &lt; 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ vypočtené riziko fatální KV-příhody pomocí SCORE ≥ 10 %</li> <li>▪ FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména T-C &gt; 8 mmol/l, LDL-C &gt; 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg</li> <li>▪ pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů</li> <li>▪ pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem</li> <li>▪ CKD 2. a 3. stupně (eGFR &gt; 0,5 a &lt; 1,0 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ vypočtené riziko fatální KV-příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a &lt; 10 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mladí pacienti (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním diabetu &lt; 10 let, bez dalších rizikových faktorů</li> <li>▪ vypočtené riziko fatální KV-příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a &lt; 5 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vypočtené riziko fatální KV-příhody pomocí SCORE &lt; 1 %</li> </ul>

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění AKS – akutní koronární syndrom TK – krevní tlak CABG – coronary artery bypass graft/aortokoronární bypass CKD – chronic kidney disease/chronické onemocnění ledvin CT – computed tomography/výpočetní tomografie KVO – kardiovaskulární onemocnění DM – diabetes mellitus eGFR – estimated glomerular filtration rate/odhadovaná glomerulární filtrace FH – familiární hypercholesterolemie LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol IM – infarkt myokardu PCI – perkutánní koronární intervence SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation T-C – celkový cholesterol TIA – transitorní ischemická ataka



**a non-HDL-C.** S ohledem na kumulaci nových dokladů z intervenčních studií se opět významně posouvají doporučené cílové hodnoty ve všech rizikových kategoriích kromě osob s nízkým rizikem, které zůstávají beze změn. Jejich přehled uvádí **tab. 2**.

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

Snížení cílových hodnot vždy vyvolává diskuse, a proto považujeme za účelné shrnout nejdůležitější důkazy shromážděné od publikace předchozí verze doporučených postupů, které představují základní „důkazní materiál“ podporující nové cíle léčby (**tab. 3**).

**Sekundárním cílem** zejména u osob s hypertriglyceridemií je **non-HDL-C**, jehož cílová hodnota je

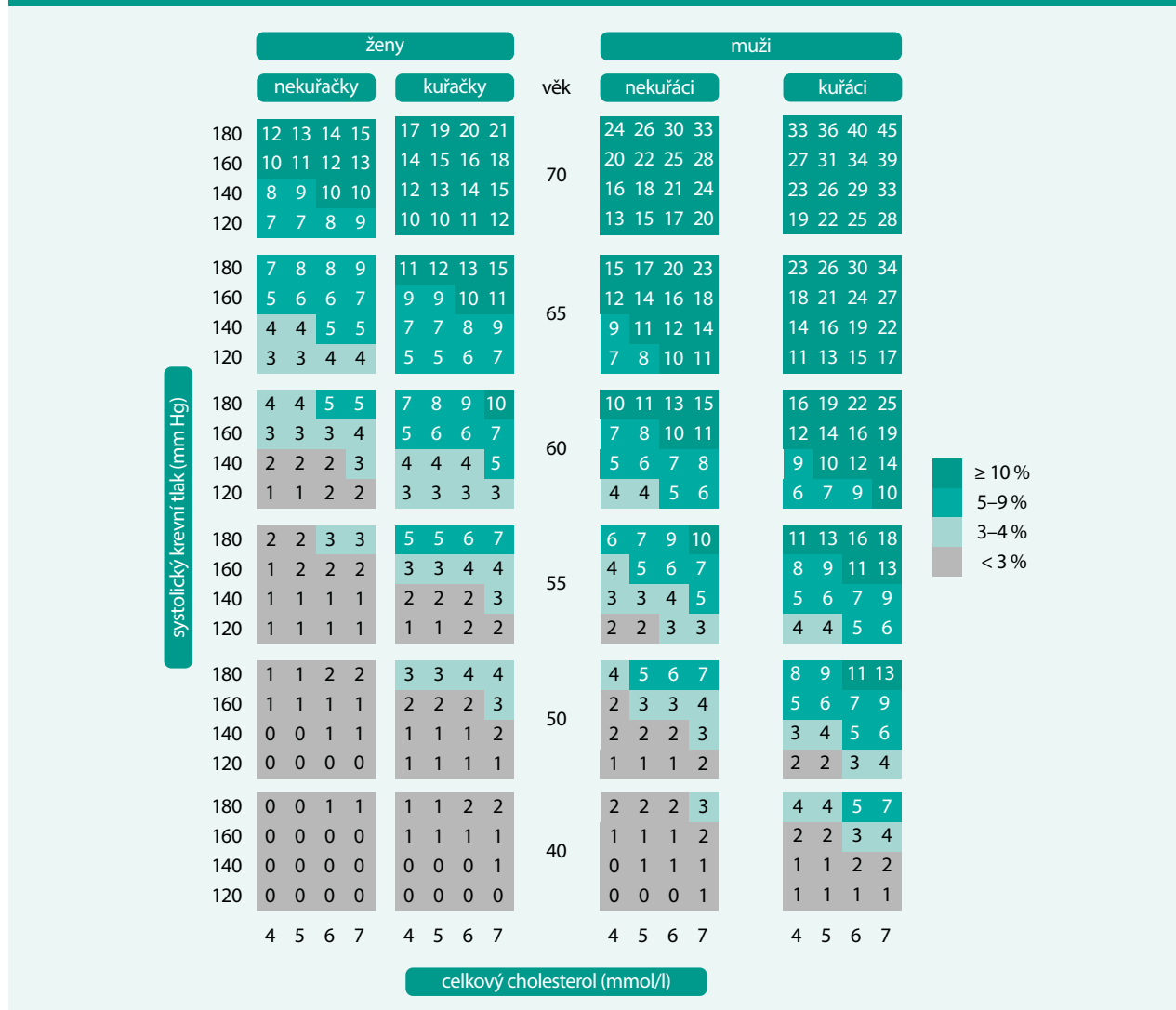
o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL-C v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty **apoB**, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena na hodnotu < 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika < 0,8 g/l a u osob se středně zvýšeným rizikem < 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice dále považovány za důležité modulatory rizika, ne však za léčebné cíle. Oba tyto parametry uspokojivě zohledňuje cílová hodnota non-HDL-C či apolipoproteinu B.

**Tab. 4** shrnuje změny cílových hodnot oproti doporučeným postupům z roku 2016.

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

Všechny posuny cílových hodnot vyústí v nutnost používání intenzivní statinové terapie většinou v kombinaci s ezetimibem u širšího spektra nemocných. Nových cílových hodnot bude u některých pacientů možno dosaho-

**Tab. 1. Tabulka SCORE pro regiony s vysokým KV-rizikem**



vat pouze při využití nových léčebných možností (např. inhibitory PCSK9).

### Změny životního stylu v léčbě DLP (nefarmakologická opatření)

V oddíle komentovaných doporučených postupů ESC/EAS věnovaném režimovým opatřením v léčbě DLP nedošlo k zásadním změnám proti předchozí verzi. Nefarmakologická opatření nadále představují základ léčby dyslipidemie i intervence rizika ASKVO. Optimalizace tělesné hmotnosti, nekuřáctví a dostatečná pohybová aktivita jsou stále nejdůležitějšími požadavky. Doporučení ke změně diety mají vycházet z regionálních zvyklostí. Za nejdůležitější z hlediska **snížení LDL-C a celkového cholesterolu** (Total Cholesterol – T-C) nadále považují autoři doporučených postupů eliminaci konzumace transmastných kyselin a snížení podílu nasycených tuků na < 7 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení ne-

nasycenými tuky. Pro **snížení triglyceridů** je rozhodující redukce nadměrné tělesné hmotnosti a omezení konzumace alkoholu, pro zvýšení HDL-C eliminace transmastných kyselin a zvýšení fyzické aktivity. Středná konzumace alkoholu definovaná jako spotřeba < 10 g alkoholu denně pro muže i ženy není doporučena, ale může být tolerována u osob, které již alkohol konzumují a nemají hypertriglyceridemii. Komentovaná doporučení ESC/EAS z roku 2019 rozebírají i otázku **tzv. funkčních potravin neboli nutraceutik** se zvláštním vlivem na hladiny krevních lipoproteinů a možným příznivým efektem na lipidogram i riziko ASKVO (např. polikosanol, rostlinné steroly, omega-3 mastné kyseliny, berberin, extrakt z červené fermentované rýže a další). Fytosteroly a extrakty z červené fermentované rýže obsahující monakolin K mohou být zváženy u osob nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při režimových opatřeních za předpokladu, že se nequalifikují pro farmakoterapii statinem.

Tab. 2. Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apoB

riziko	nízké	středně zvýšené	vysoké	velmi vysoké	extrémní*
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,0
non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

Tab. 3. Přehled hlavních důkazů pro snížení cílové hodnoty LDL-C na 1,4 mmol/l v kategorii velmi vysokého KV-rizika

studie	dosažené koncentrace LDL-C placebo vs aktivní léčba (mmol/l)	sledované ukazatele	RR (95% IS) při snížení LDL-C o 1 mmol/l
CTT metaanalýza (vysoce intenzivní vs standardní statin; subpopulace < 2,0 mmol/l) [12]	1,71 vs 1,32	IM, úmrtí z koronárních příčin, CMP, koronární revaskularizace	0,71 (0,56–0,91)
IMPROVE-IT2 (ezetimib plus statin vs statin) [13]	1,80 vs 1,40	KV úmrtí, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,94 (0,89–0,99)
FOURIER3 (evolokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs vysoká dávka statinu ± ezetimib) [14]	2,37 vs 0,78	KV úmrtí, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,85 (0,79–0,92)
ODYSSEY OUTCOMES4 (alirokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs vysoká dávka statinu ± ezetimib) [15]	2,61 vs 1,37	IM, úmrtí z koronárních příčin, CMP, nestabilní AP	0,85 (0,78–0,93)

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

Tab. 4. Změny cílových hodnot

kategorie rizika	LDL-cíl	
	2016	2019
velmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l nebo > 50% snížení, pokud je LDL-C 1,8–3,5 mmol/l	< 1,4 mmol/l a > 50% snížení
vysoké riziko	< 2,6 mmol/l nebo > 50% snížení, pokud je LDL-C 2,6–5,2 mmol/l	< 1,8 mmol/l a > 50% snížení
střední riziko	< 3,0 mmol/l	< 2,6 mmol/l
nízké riziko	< 3,0 mmol/l	< 3,0 mmol/l

## Farmakoterapie dyslipidemií

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

**Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice)** své místo v doporučených postupech mají nadále, přestože v klinické praxi v našich podmínkách se s nimi setkáváme velmi omezeně. Hlavní limit použití představuje gastrointestinální intolerance. Pryskyřice mají však nadále své místo v léčbě zejména u osob se statinovou intolerancí či u pacientů nedosahujících cílových hodnot LDL-C při další léčbě, případně u žen s familiární hypercholesterolemií v období těhotenství a laktace. Nejvýhodnější (a nejlépe tolerované) jsou vysoce polymerní pryskyřice (kolesevelam), v ČR je aktuálně dostupný pouze cholestyramin.

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

**Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 (PCSK9i)**, monoklonální protilátky specificky blokující interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem, dostávají v guidelines verze 2019 vyšší úroveň doporučení. Alirokumab a evolokumab mají být zváženy, pokud nelze

dosáhnout stanovených cílových hodnot při použití maximálně tolerované dávky statinu v kombinaci s ezetimibem. Použití v klinické praxi v Česku se řídí nejen doporučeními odborných společností, ale významně jej ovlivňují i podmínky úhrady stanovené Státním ústavem pro kontrolu léčiv. V detailu odkazujeme na publikované dokumenty k tomuto tématu [4,5].

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

## Farmakoterapie hypercholesterolemie

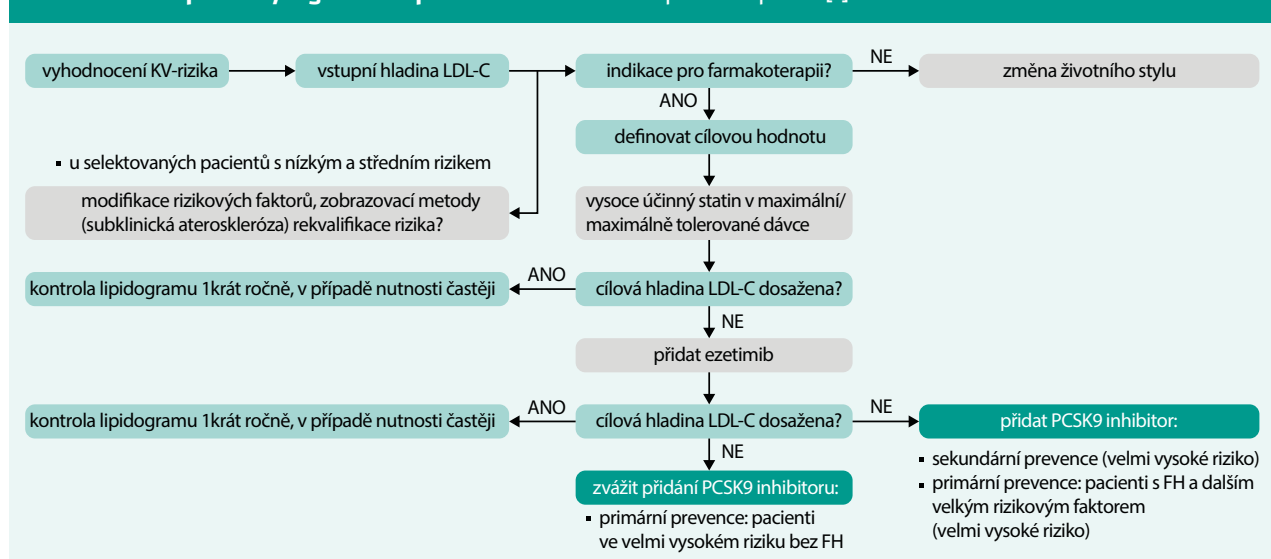
Základní volby farmakologické léčby k ovlivnění hypercholesterolemie zůstávají neměnné. Účinné statiny titrované k dosažení cílové hodnoty LDL-C představují základní stupeň farmakoterapie, k níž přidáváme ezetimib, případně PCSK9 inhibitor. Algoritmus snižování LDL-C uvádí [schéma 2](#).

## Farmakoterapie hypertriglyceridemie

Nadále rozlišujeme dvě hlavní klinické indikace ke snižování hladin triglyceridů. U významné hypertriglyceridemie s hladinami TG > 10 mmol/l je třeba snížením hladin omezit riziko akutní pankreatitidy. Přes nesporně zásadní roli nefarmakologického přístupu při léčbě této dyslipidemie je léčivem první volby v této situaci fenofibrát, případně v kombinaci s vysokými dávkami (3–4 g denně) omega-3 mastných kyselin. Ty se nově objevují v doporučeních pro management hypertriglyceridemie u (velmi) vysoce rizikových, protože derivát eikosapentaenové kyseliny (ikosapent ethyl) v dávce 4 g denně ve studii REDUCE-IT přinesl další významné snížení rizika právě u takových pacientů.

Farmakologická léčba mírně a středně zvýšených hladin triglyceridů do 10 mmol/l má být zvážena v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika. Lékem volby jsou statiny. V při-

**Schéma 2. Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-C. Upraveno podle [1]**



padě trvající elevace triglyceridů s hodnotami > 2,3 mmol/l lze zvážit jejich kombinaci s fenofibrátem.

### Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie

- u vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií > 2,3 mmol/l lze jako lék první volby ke snížení rizika ASKVO zvolit statin
- u vysoce a velmi vysoce rizikových nemocných s TG 1,5–5,6 mmol/l i při léčbě statiny by mělo být zváženo přidání omega-3 mastných kyselin (ikosapent ethyl 2 × 2 g denně)
- u osob s přetrvávající hladinou TAG > 2,3 mmol/l při dosažení LDL-C cíle může být zváženo přidání fenofibrátu k zavedené terapii statinem

Na rozdíl od verze doporučených postupů ESC/EAS 2016 nenajdeme v aktuálních guidelines specifický odstavec o léčbě zaměřené na zvyšování hladin HDL-C. Randomizované studie s inhibitory CETP (které zvyšují hladiny HDL-C až 2násobně) nepřinesly očekávané přídatné snížení rizika ASKVO a nebudou uvedeny do klinického použití. Další úrovně důkazů z epidemiologických a mendeliánských randomizačních studií rovněž nepodporují koncept zvyšování HDL-C jako směr k další redukci rizika ASKVO.

### Léčba DLP ve specifických skupinách pacientů

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

### Familiární dyslipidemie

Tento oddíl doporučených postupů pojednává o nejčastějších dobře definovaných formách familiárních dyslipidemií. Největší prostor se dostává familiární hypercholesterolemii, jejíž diagnostiku a vedení léčby shrneme níže.

### Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie

- Na FH bychom měli myslet u pacientů s ICHS vzniklou u mužů mladších 55 let a žen mladších 60 let, u osob, u jejichž příbuzných se KVO manifestovalo předčasně, nebo u jejichž příbuzných se objevily šlachové xantomy, a u osob s velmi zvýšeným LDL-C (u dospělých > 5 mmol/l, u dětí > 4 mmol/l).
- Je doporučeno potvrdit diagnózu FH klinickými kritérii, a pokud je to možné, také diagnostikou DNA.
- Pokud je diagnostikován první případ v rodině, je doporučen kaskádový rodinný screening.
- Je doporučeno, aby pacienti s FH a dokumentovaným ASKVO nebo s alespoň jedním dalším velkým ri-

zиковým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a ostatní jako vysoce riziková.

- Cílovými hodnotami pro léčbu nemocných s FH ve velmi vysokém riziku je LDL-C < 1,4 mmol/l a současně snížení koncentrace LDL-C nejméně o 50 %. Pokud není možno dosáhnout cílových hodnot, je třeba snažit se o maximální snížení LDL-C pomocí vhodných lékových kombinací.
- Léčba pomocí PCSK9 inhibitorů je doporučena u velmi vysoce rizikových pacientů s FH, u nichž léčba maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem nevedla k dosažení cílové hodnoty LDL-C.
- U dětí je doporučeno vyšetřování od věku 5 let, nebo při suspektní homozygotní formě FH i dříve.
- Děti s FH by měly být podrobně poučeny o nutnosti dodržovat vhodnou dietu a léčeny statiny od věku 8–10 let. Cílovými hodnotami pro léčbu dětí ve věku nad 10 let je LDL-C < 3,5 mmol/l.

Diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemií se věnují samostatné dokumenty pro dospělé i dětské pacienty s FH vypracované ČSAT [7,8]. Familiární hypercholesterolemie představuje také jedinou situaci, v níž v dětském věku rutinně indikujeme hypolipidemickou farmakoterapii. Ta by měla být vždy vedena zkušeným specialistou, v České republice je možné využít síť pediatrických pracovišť projektu MedPed (seznam na <www.athero.cz>). Centra projektu MedPed slouží i ke konzultacím diagnostiky a léčby pacientů s familiárními dyslipidemiemi.

### Ženská populace

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

### Léčba dyslipidemie u žen

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

### Pacienti vyššího věku

Guidelines ESC/EAS 2019 definují tuto skupinu věkem > 65 let. Od publikace přechodících doporučení máme

k dispozici některé nové epidemiologické studie i souhrnné metaanalýzy sledující nemocné vyššího věku. Připomeňme, že více než 80 % zemřelých na ASKVO je ve věkové kategorii > 65 let. V souvislosti s prodlužující se délkou života se významně zvyšuje počet osob s IM ve věku > 85 let. Konečně, absolutní riziko pacientů vyššího věku je větší, a proto léčba přináší větší absolutní benefit. Z těchto důvodů nacházíme v guidelines jednoznačnější doporučení k vedení hypolipidemické terapie v nejvyšších třídách.

### Doporučení pro léčbu dyslipidemií u osob starších 65 let

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

### Pacienti s diabetes mellitus

Pacienti s DM 1. a 2. typu (DM1T, DM2T) mají zvýšené riziko ASKVO. I proto je farmakologická léčba DLP zpravidla nezbytná. Její principy se nemění.

### Doporučení pro léčbu dyslipidemie u diabetes mellitus

- U pacientů s DM2T ve velmi vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-C nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-C < 1,4 mmol/l.
- U pacientů s DM2T ve vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-C nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l.
- Statiny jsou doporučeny u pacientů s DM1T ve vysokém nebo velmi vysokém riziku.
- Před zahájením kombinačních hypolipidemických režimů je doporučeno intenzifikovat terapii statinem.
- Není-li dosaženo cílové koncentrace LDL-C, měla by být zvážena kombinace statinu s ezetimibem.
- Terapie statinem může být zvážena u pacientů s DM1T i DM2T ve věku > 30 let se známkami orgánového poškození a hladinami LDL-C > 2,5 mmol/l, za předpokladu, že není plánována gravidita.

Aktuální verze guidelines zdůrazňuje specifika dyslipidemie vznikající v kontextu inzulínové rezistence (zmožnění na triglyceridy bohatých a vysoce aterogenních lipoproteinových částic, snížení koncentrací HDL-C, změny postprandiálního metabolismu lipoproteinů). Proto je DLP provázející diabetes, prediabetes a metabolický syndrom zvláště významným faktorem negativně ovlivňujícím riziko ASKVO. I u pacientů s DM1T se

zvyšuje prevalence metabolického syndromu s negativním dopadem na KV-prognózu nemocných. Navíc díky zlepšené péči se více nemocných s DM1T dožívá vyššího věku, v němž stoupá i význam ASKVO.

### Pacienti po akutním koronárním syndromu a podstupující perkutánní koronární revaskularizaci

Nemocní po akutním koronárním syndromu (AKS) jsou ohroženi jeho recidivou a mají velmi vysoké riziko aterosklerotické komplikace i v jiném povodí. Proto zasluhují maximální pozornost a intenzitu léčby dyslipidemie. Zásadní principy přístupu k pacientům se nezměnily, a proto můžeme nadále odkazovat na dokument ČSAT ve spolupráci s Pracovní skupinou akutní a intervenční kardiologie ČKS z roku 2012 [9]. Nově celkový přístup k nemocným po prodělané akutní koronární příhodě shrnuje dokument vypracovaný skupinou expertů zastupujících české odborné společnosti [10].

Skupina nemocných s anamnézou AKS byla v poslední době intenzivně zkoumána a data získaná ve studiích zahrnujících tyto pacienty umožnila lepší pochopení významu rychlého a intenzivního snižování aterogenních lipoproteinů po AKS. Poslední takovou práci představuje studie EVOPACS s evolokumabem nasazovaným u pacientů do 72 hod po AKS za hospitalizace (téměř dvě třetiny ze zahrzených dostali studijní léčbu do 24 hod od manifestace AKS). Dle očekávání byly splněny primární lipidové sledované cíle (významně výraznější pokles LDL-C ve větvi statin + evolokumab ve srovnání s větvi statin + placebo) Zajímavější data můžeme očekávat od zobrazovacích podstudií dokumentovaných pokročilými zobrazovacími metodami, které by měly ukázat, jaký vliv na složení aterosklerotických lézí akutní výrazné snížení hladin aterogenních lipoproteinů má [11].

### Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s velmi vysokým rizikem a AKS

- U všech nemocných s AKS je nezávisle na vstupních hodnotách LDL-C doporučeno brzy po přijetí zahájit léčbu vysokými dávkami statinu, nebo v ní dále pokračovat, pokud nejsou kontraindikace nebo anamnéza intolerance.
- Koncentrace lipidů by měly být vyšetřeny znovu za 4–6 týdnů po AKS k ověření, zda bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C < 1,4 mmol/l a současně snížení alespoň o 50 % a zda se neobjevily nežádoucí účinky. Dávka hypolipidemik by měla být upravena dle výsledku.
- Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu během 4–6 týdnů cílových hodnot LDL-C, je indikována kombinace s ezetimibem.
- Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu v kombinaci s ezetimibem během 4–6 týdnů cílových hodnot LDL-C, je doporučeno zahájit léčbu inhibitory PCSK9.
- U pacientů s prokázanou statinovou intolerancí nebo kontraindikací statinů by měla být zvážena terapie ezetimibem.

- U pacientů, u nichž není dosaženo kontroly LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem a vznikne u nich AKS, má být zvážena časná indikace PCSK9 inhibitoru, je-li to možné, ještě za hospitalizace.
- U pacientů podstupujících elektivní PCI nebo PCI v kontextu AKS by mělo být zváženo podání vysoké dávky statinu.

### Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

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

### Doporučení pro hypolipidemickou terapii u pacientů po prodělané ischemické CMP

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

### Pacienti se srdečním selháním a chlopenními vadami

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

Ani nové studie s PCSK9i nepřinesly nové informace. V některých z nich se sice ukázala možnost asociace mezi osou PCSK9i – LDL-receptor a výskytem aterosklerotických příhod u pacientů se srdečním selháním, ale vliv na průběh srdečního selhání zjištěn nebyl. I u PCSK9i tedy platí, že nejsou indikovány z indikace ovlivnění průběhu srdečního selhání.

Malý benefit podávání omega-3 mastných kyselin v kontextu srdečního selhání nebyl v poslední době dále rozpracován, a proto tuto možnost nová doporučení vypouštějí.

### Doporučení pro léčbu dyslipidemií u srdečního selhání nebo chlopenních vad

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

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

### Pacienti s autoimunitními chorobami

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

### Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

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

### Doporučení pro léčbu dyslipidemií u pacientů se středně těžkým nebo těžkým CKD

- Pacienti s CKD stadia 3 musí být posuzováni jako nemocní s vysokým a nemocní s CKD stadia 4–5 s velmi vysokým rizikem ASKVO.
- Léčba statiny, nebo kombinací statin/ezetimib je indikována u těch nemocných s CKD, kteří nejsou zařazeni v dialyzačním programu.
- U dialyzovaných pacientů bez ASKVO by léčba statiny neměla být zahajována.
- U nemocných léčených statiny, nebo kombinací statin/ezetimib již před zařazením do dialýzy, by se mělo v léčbě pokračovat, zejména pokud tito nemocní mají anamnézu ASKVO.

### Pacienti po orgánové transplantaci

Nemocní po transplantačních výkonech mají zvýšené riziko ASKVO v důsledku primárního onemocnění i nezbytné léčby po transplantaci. Nutnost imunosupresivní a další konkomitantní medikace činí vedení léčby DLP obtížnější; sama tato léčba může alterovat metabolismus sérových lipoproteinů. Přesto by měla být vyvíjena maximální snaha o dosažení uspokojivé kontroly lipidogramu s využitím hypolipidemické terapie.

### Doporučení pro léčbu dyslipidemií u transplantovaných nemocných

- U transplantovaných pacientů by měl být jako lék první volby zvážena statin. Léčbu je třeba zahájit nízkými dáv-

kami a poté opatrně titrovat. Pozornost je třeba věnovat lékovým interakcím, zejména s cyklosporinem.

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

### Pacienti s nekoronární aterosklerózou (aterosklerotickým postižením periferních tepen)

Nemocní s aterosklerotickým postižením periferních tepen (karotid, abdominální aorty, končetinových tepen, renálních tepen) mají velmi vysoké KV-riziko, a proto management dyslipidemie musí být u těchto pacientů maximálně intenzivní. Po postižení periferních tepen je třeba pátrat u všech pacientů s velmi vysokým rizikem. Principy hypolipidemické intervence se neliší od ostatních skupin v této kategorii rizika, stejné jsou i léčebné cíle. Nově doporučení výslovně uvádějí, že terapie u nemocných s nekoronární aterosklerózou má být vedena maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem a případně s PCSK9i tak, aby bylo dosaženo cílové hladiny LDL-C.

### Pacienti s pozitivitou HIV

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

### Pacienti s psychiatrickými onemocněními

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

### Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními

- Těžká psychiatrická onemocnění modifikují celkové riziko ASKVO.

- Postup ovlivnění KV-rizika u nemocných s psychiatrickými onemocněními se neliší od postupu u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem ASKVO.

- U pacientů s psychiatrickými onemocněními je třeba věnovat pozornost zejména adherenci k úpravám životního stylu a farmakologické léčbě.

### Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky

Podobně jako v předchozích verzích doporučených postupů i nyní musíme předeslat, že doporučení pro monitoring pacientů během hypolipidemické léčby vychází z konsenzu expertů, neboť nemáme k dispozici studie, které by posuzovaly různé vhodné strategie monitorace pacientů. Na druhé straně, tato sekce doporučení nedoznala podstatných změn a vychází z postupů osvědčených klinickou praxí. Na tomto místě je třeba připomenout, že přes nutnou individualizaci sledování pacientů se zohledněním jejich charakteristik (komorbidity, konkomitanti medikace, výskyt nežádoucích účinků apod) se v praxi setkáváme spíše s vyšší četností kontrol a širším panelem rutinně testované „bezpečnostní“ laboratoře. Připomeňme, že statiny (ale i ezetimib či PCSK9i) mají mimořádně příznivý bezpečnostní profil a stabilizované pacienty můžeme testovat ne častěji než jednou ročně (tab. 5).

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

### Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních příhod intervencí dyslipidemie

V poslední době se do klinického použití dostávají hypolipidemické intervence spojené s vysokými náklady na léčbu (např. PCSK9i, lomitapid, anti-sense terapie). Proto se i verze doporučených postupů k managementu dyslipidemií 2019 k této otázce vyjadřuje ve zvláštním a nově zařazeném oddíle. Z originálního textu vybíráme přehled shrnující klíčová fakta k tématu.

### Klíčová fakta k nákladové efektivitě prevence KVO hypolipidemickou intervencí

- Prevence KVO změnami životního stylu, léky nebo obojím je nákladově efektivní v mnoha scénářích, včetně populačních přístupů a akcí zaměřených na osoby se zvýšeným rizikem KVO.

- Nákladová efektivita závisí na několika faktorech, včetně rizika KVO před léčbou a hladinách LDL-C, nákladech na léčbu a využívání preventivních strategií.
- Intervence posilující prevenci KVO jsou nákladově efektivnější u jednotlivců a populací s vyšším rizikem KVO.
- Pro analýzy nákladové efektivity jsou důležité informace o dlouhodobé prognóze onemocnění a účincích léčby; posílení důkazů ke zpřesnění takových údajů se doporučuje.

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

### Adherence k režimovým i farmakoterapeutickým postupům

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

#### Nejdůležitější pravidla pro zvýšení adherence

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

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

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

1. **Cholesterol a riziko.** Prospektivní, randomizované a mendeliánské randomizační studie ukázaly, že vysoká hladina LDL-C je příčinou ASKVO. V celém rozsahu koncentrací LDL-C platí princip „čím níže, tím lépe“, přinejmenším do úrovně 1 mmol/l. Snížení rizika ASKVO dosažitelné redukcí LDL-C (např. statinem, ezetimibem nebo PCSK9i) závisí na absolutním snížení LDL-C, přičemž každá redukce o 1 mmol/l odpovídá poklesu rizika ASKVO asi o pětinu.
2. **PCSK9i.** Velké studie ukázaly, že PCSK9i dále snižují riziko ASKVO, pokud jsou přidávány k terapii založené na statinu. Jejich použití zatím zůstává omezeno na pacienty v nejvyšším riziku ASKVO.
3. **Použití zobrazovacích metod pro stratifikaci rizika.** Stanovení kalciového skóre koronárních tepen (CAC-skóre) pomocí CT může být užitečné při rozhodování o léčbě u nemocných ve středním riziku ASKVO. Výsledek CAC-skóre může být užitečný při diskusi s pacientem, který nedosahuje cílové hodnoty LDL-C při režimových opatřeních a je zvažována farmakologická léčba. Podobně lze využít dokumentaci jednoznačného aterosklerotického plátu při ultrasonografickém vyšetření karotid nebo femorálních tepen.
4. **Použití apolipoproteinu B při stratifikaci rizika.** Apolipoprotein B může být lepším ukazatelem expozice jednotlivce aterogenním lipoproteinům, a proto může být jeho použití zvláště užitečné při posuzování rizika u osob, u kterých měření LDL-C vede k podcenění tohoto rizika (osoby s vysokými TAG, DM, obezitou nebo velmi nízkou koncentrací LDL-C).
5. **Použití lipoproteinu(a) při stratifikaci rizika.** Jednorázové stanovení Lp(a) může pomoci identifikovat osoby s velmi vysokou koncentrací Lp(a), které mohou mít značné celoživotní riziko ASKVO. Může být také nápomocný při další stratifikaci rizika u pacientů s vysokým rizikem ASKVO, u pacientů s předčasnou manifestací ASKVO v rodinné anamnéze, a napomoci určit léčebné strategie u osob, u nichž se odhad rizika pohybuje na rozhraní rizikových kategorií. Měl by být vyšetřen u všech osob alespoň 1krát v životě.
6. **Zpřísnění léčebných cílů.** Základním požadavkem u pacientů s nejvyšším rizikem zůstává co největší možné snížení LDL-C. Cílem těchto doporučení je podpořit tento požadavek nastavením minimálního procentního snížení LDL-C (50 %) a současně absolutního cíle léčby LDL-C < 1,4 mmol u velmi vysoce rizikových a LDL-C < 1,8 mmol/l u vysoce rizikových. Je doporučeno, aby pacienti s familiární hypercholesterolemií a manifestním ASKVO nebo aspoň jedním dalším rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a ostatní nemocní s FH jako vysoce riziková.
7. **Léčba pacientů po prodělaném AKS.** Nové randomizované klinické studie podporují strategii intenzifikace terapie snižující LDL-C u velmi vysoce riziko-



vých pacientů s AKS (akutní infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Není-li dosaženo cílové hodnoty LDL-C po 4–6 týdnech léčby nejvyšší tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem, je vhodné přidat PCSK9i.

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

9. **Management statinové „intolerance“.** Zatímco statiny zřídka způsobí vážné poškození svalů (myopa-

**Tab. 5. Doporučení pro monitoraci hladin lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky**

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

AKS – akutní koronární syndrom ALT – alaninaminotransferáza CK – kreatinínáz HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin ULN – horní limit referenčního rozmezí/Upper Limit of Normal

tie nebo rhabdomyolýza), veřejnost (laickou i odbornou) znepokojuje, že statiny mohou způsobit méně závažné svalové příznaky. S touto statinovou intolerancí a pseudointolerancí (symptomy s léčbou statiny nemají vůbec příčinnou souvislost) se setkává řada lékařů v terénu a je obtížně řešitelná. Randomizované studie srovnávající statin zaslepeně s placebem velmi přesvědčivě ukázaly, že skutečná nesnášenlivost statinů je vzácná a že je většinou možné nějakou formu terapie statiny podávat (např. jiný statin, upravená dávka, alternativní dávkování).

10. **Léčba statiny u osob vyššího věku.** Metaanalýzy randomizovaných studií ukázaly, že účinky léčby statiny jsou determinovány absolutní dosaženou redukcí LDL-C a mírou rizika ASKVO před zahájením léčby. Důležité je, že jsou tyto účinky nezávislé na ostatních rizikových faktorech včetně věku. Z toho vyplývá, že terapie statiny u seniorů má vycházet ze stejných principů a být vedena stejně jako u mladších. Zvláštní pozornost vyžaduje zhodnocení celkového zdravotního stavu a možných lékových interakcí. Méně dat máme pro léčbu statiny u osob starších 75 let, zejména v primární prevenci. U populace seniorů se obecně doporučuje zahajování terapie nižšími dávkami a jejich titrací k dosažení cílových hodnot LDL-C.

## Literatura

- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
- Catapano AL, Graham I, De Backer J et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
- Vrblík M, Piřha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroRev* 2017; 2(3): 185–193.
- Sořka V, Franeková J, Friedecký B et al. Společné stanovisko českých odborných společností ke konsenzu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *AtheroRev* 2017; 2(1): 33–39.
- Čeřka R, Táborský M, Vrblík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lék* 2018; 64(12): 1131–1136.
- Sořka V, Vrblík M, Blaha V et al. Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolemie v zorném poli ČSAT. *Hypertenze a KV prevence* 2016; 5(1): 33–35.
- Vrblík M, Čeřka R, Blaha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015; 4(2): 59–61.
- Urbanová Z, Freiberg T, Šamánek M et al. Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesteremií. *Hypertenze a KV prevence* 2016; 5(1): 36–38.
- Piřha J, Štulc T, Janota T et al. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Interv Akut Kardiol* 2012; 11(2): 89–90.
- Ořtádal P, Táborský M, Linhart A et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2019; 61(5); v tisku.
- Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019; pii: S0735–1097(19)36274–6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>>.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://doi:10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1410489>>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1615664>>.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1801174>>.

**prof. MUDr. Michal Vrblík, Ph.D.**

✉ [michal.vrblík@athero.cz](mailto:michal.vrblík@athero.cz)

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokriologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce 1. 11. 2019

# Poznámky k novému „Doporučení pro léčbu dyslipidemií. Ovlivnění lipidů ke snížení kardio-vaskulárního rizika“

Richard Češka

*Centrum preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze*

## Souhrn

Nová guidelines k problematice dyslipidemií (DLP) přicházejí mimořádně dříve, než bylo plánováno. Především s ohledem na výsledky vědy i velkých klinických studií, ale i s ohledem na příchod biologické léčby (PCSK9i) na trh v mnoha evropských zemích. Současně je „běžná“ hypolipidemická terapie generifikovaná, a tedy levnější a dostupnější. Doporučení vycházejí podobně jako doporučení předchozí z principu odhadu celkového kardiovaskulárního rizika. K tomu se využívají inovované tabulky SCORE, ale větší důraz je kladen na neinvazivní diagnostiku pomocí zobrazovacích metod, ať už jde o sonografii karotid nebo především nekontrastní CT koronarografii. Za největší novinku je asi třeba považovat snížení cílových hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C) na 1,4 mmol/l a snížení vstupního LDL-C o 50 % u nemocných ve skupinách nejvyššího rizika a v sekundární prevenci. Navíc u „extrémního“ rizika je cílem snížit LDL-C < 1 mmol/l. V terapii DLP je zásadní léčba statiny. Zejména u nemocných s akutním koronárním syndromem a u nemocných v nejvyšších kategoriích rizika je třeba využít maximální tolerované dávky statinu, v případě potřeby v kombinaci s ezetimibem. Kde tato maximální „běžná“ léčba nepostačuje k dosažení cílových hodnot, je indikována terapie PCSK9i. V žádném případě však doporučení nerezignují ani na nefarmakologickou léčbu, naopak, je vždy zdůrazňována jako první krok terapie DLP. Zajímavostí je zavedení termínu „aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění“ (ASKVO), který nahrazuje starší a méně přesné KVO.

**Klíčová slova:** ASKVO – dyslipidemie – ezetimib – globální KV riziko – PCSK9i – statiny

## Notes on the new “Recommendations for the treatment of dyslipidemia. Influencing of lipids to reduce cardiovascular risk”

### Summary

New guidelines on dyslipidemia (DLP) related problems appear earlier than planned. Primarily in view of the results of science and large clinical studies, but also with regard to the advent of biological therapy (PCSK9-i) in many European countries. Also, the “conventional” hypolipidemic therapy is generified and therefore cheaper, more affordable. The recommendations are based, as the preceding ones, on the principle of estimating the overall cardiovascular risk. The innovated SCORE tables are used for this, but more emphasis is placed on non-invasive diagnostics using imaging methods, be it carotid ultrasound or, in particular, non-contrast CT coronarography. Perhaps the most significant outcome is the reduction of LDL-cholesterol (LDL-C) target values to 1.4 mmol/l and a 50% reduction of baseline LDL-C in patients belonging to the highest risk groups, and in secondary prevention. Moreover, in the case of “extreme” risk the goal is to reduce LDL-C below 1 mmol/l. Essential to DLP therapy is statin treatment. Especially in patients with acute coronary syndrome and those in the highest risk categories, the maximum tolerated doses of statin should be used, if necessary in combination with ezetimibe. Where this maximum “routine” treatment is insufficient to achieve the target values, PCSK9-i therapy is indicated. However the recommendations do not by any means omit non-pharmacological therapy, quite the opposite, it is always emphasized as the first step of DLP therapy. Worthy of notice is the introduction of the term “atherosclerotic cardiovascular disease” – ASCVD, which replaces the older and less accurate CVD.

**Key words:** ASCVD – dyslipidemia – ezetimibe – global CV risk – PCSK9-i – statins

## Úvod

Evropská kardiologická společnost (ESC) a Evropská společnost pro aterosklerózu (EAS) představily na sjezdu ESC v Paříži nová guidelines/doporučení pro léčbu dyslipidemií (DLP). Od poslední verze to jsou pouze 3 roky, což je doba pro nová guidelines poměrně krátká. Proč tomu tak je? Důvodů je hned několik. Prvním je nepopíratelný progres ve vědě a výzkumu v oblasti aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO), která jsou zásadně propojena s metabolizmem lipidů, s DLP, a především se zvýšenou koncentrací LDL-cholesterolu (LDL-C). Druhým je publikace výsledků zásadních kontrolovaných, dvojitě slepých studií s novými skupinami léků, především s inhibitory PCSK9 (PCSK9i). Konečně pak je důvodem fakt, že moderní hypolipidemická léčba se dostává do reálné klinické praxe a rozšiřují se i možnosti léčby v mnoha zemích s generifikací trhu.

Publikace guidelines je v době medicíny založené na důkazech (EBM) je považována za nezbytnou. Představuje především velmi kvalifikovaný přehled současných znalostí v daném oboru. Je souborem výsledků, kterých bylo v dané oblasti dosaženo. Jejich cílem je ukázat, jak by mohl/měl vypadat diagnostický a léčebně preventivní postup u sledovaného onemocnění nebo skupiny onemocnění. Na rozdíl od „position paper“ nebo „konsenzu expertů“, které pracují zejména s názory odborníků, jsou guidelines většinou založena na datech podložených výsledky EBM, především pak výsledky velkých studií. Potud o nepochybně pozitivní a nenahraditelné úloze doporučení odborných společností v klinické medicíně počátku 3. tisíciletí.

Na druhé straně je třeba říci, že při snaze o co nejhlubší a nejpropracovanější materiál se doporučení stávají velmi často příliš rozsáhlými a pro lékaře v praxi téměř nečitelnými. Navíc je třeba vzít v potaz, že na rozdíl od mnoha autorů guidelines, musí lékaři udržovat velmi širokou znalost medicínské problematiky v celém svém oboru a jistě i v oborech blízkých. Když pak dostávají během několika let opravdu „kilogramy“ doporučených postupů, často na ně rezignují úplně. Problémem praxe pak je také to, že doporučení pracují s ideální situací v optimálně financova-

ném i celkově skvěle pracujícím systému. Lékaři v různých zemích pak ale čelí nejrůznějším překážkám, preskripčním omezením a někdy dokonce i hrozbě pokuty, pokud by guidelines respektovali! Některé doporučené postupy či léky nemusí být dokonce dostupné, nebo je jejich dostupnost omezena.

Některé nedostatky guidelines jsou pak způsobeny samotnými autory, protože, jak je uvedeno dále, nikdo není dokonalý a každý může udělat chybu.

S ohledem na výše napsané bych si dovolil možná trochu delší a filozoficky zaměřený úvod zakončit několika stručnými větami.

- Guidelines jsou skvělým zdrojem informací.
- Snažme se z guidelines získat co nejvíce informací a pokusme se je využít pro naše pacienty.
- Guidelines nejsou „posvátnou knihou medicíny“, často se od nich musíme odchýlit:
  - z objektivních důvodů (regulace, pojišťovna),
  - při individualizaci postupu u konkrétního nemocného.

## Základní principy guidelines 2019

Podívejme se na počátku trochu podrobněji na „doporučení ESC/EAS pro péči o nemocné s DLP v prevenci KVO“. Celý text zdůrazňuje známý (ale často přehlížený a zejména mediálně podceněný) fakt, že kardiovaskulární onemocnění představují nejvýznamnější příčinu úmrtí v celém světě. Co je nové a táhne se jako červená nit celým textem doporučení je to, že se poprvé zcela jednoznačně a nepochybně hovoří o ASCVD (ASKVO), tedy aterosklerózou podmíněném, nebo aterosklerotickém kardiovaskulárním onemocnění. Tento termín tedy v doporučení (ale i obecně v odborné literatuře zaměřené na problematiku lipidů a aterosklerózy) nahrazuje širší, ale méně přesný termín kardiovaskulárního onemocnění (KVO).

Jaké jsou základní principy nových guidelines? Ty představuje [tab. 1](#).

K [tab. 1](#) jen krátce: Je třeba podtrhnout, že doporučení zdůrazňuje význam hladiny LDL-C a jeho redukce

**Tab. 1. Hlavní principy nových „lipidových guidelines“.** Upraveno podle [1,2]

HLAVNÍ PRINCIPY	
hodnocení rizika	zvýšená hladina LDL-C je příčinou ASCVD; podíl redukce rizika závisí na absolutní redukci hladiny LDL-C
kategorie rizika	velmi vysoké, vysoké, střední a nízké riziko
použití PCSK9 inhibitorů	<b>doporučeno:</b> u velmi vysokého rizika v primární prevenci (s FH + rizikový faktor) a sekundární prevenci, s použitím statinu + ezetimibu <b>zvážit:</b> u velmi vysokého rizika v primární prevenci bez FH, s použitím statinu + ezetimibu
AKS	<b>AKS statin-naivní:</b> přehodnocení léčby pro dosažení cíle 4–6 týdnů po nasazení statinu + ezetimibu <b>AKS na maximální tolerované dávce statinu + ezetimibu:</b> iniciovat PCSK9i časné (ještě za hospitalizace)

při odhadu a snížení rizika ASKVO. Pokud jde o kategorii rizika, doporučení ponechává 4 kategorie rizika. Zařazení pacientů do jednotlivých kategorií KV rizika pak velmi podrobně (bohužel potřebujeme lupu) popisuje **tab. 2**.

Výsledky studií s PCSK9i a nakonec i publikace a podrobná interpretace studie IMPROVE IT vedly k většímu důrazu na použití těchto lékových skupin, které jsou v současném doporučení nejen „ke zvážení“, ale jsou u nejrizikovějších nemocných, tedy u nemocných v sekundární prevenci a u nemocných ve velmi vysokém riziku, „indikovány a doporučeny“.

Mimořádná pozornost je věnována nemocným po akutním koronárním syndromu (AKS). Maximální tolerovaná léčba statiny má být doplněna ezetimibem; pokud není dosaženo cílových hodnot, hodnoty lipidů mají být znovu hodnoceny po 4–6 týdnech léčby, a pokud nemocný nedosahuje cíle, má být přidán PCSK9i. Pokud došlo k AKS na maximální (standardní, tedy statin + ezetimib) hypolipidemické léčbě, musí být zahájena léčba PCSK9i ještě za hospitalizace.

### Stručně kapitolami

Podívejme se nyní trochu podrobněji na vybrané kapitoly části nových guidelines. Celé doporučení pohlíží na problematiku DLP prizmatem „preventivní kardiologie“. Text je rozdělen do celkem 10 částí, z nichž budeme věnovat větší pozornost jen některým. Zejména se zaměříme na novinky. Není jich zase úplně mnoho, o to více jsou ale důležité.

První kapitola se zabývá konceptem globálního kardiovaskulárního rizika. Tento koncept jistě není nový

a současné doporučení pouze potvrzuje význam zhodnocení celkového KV rizika. Je neustále potřeba zdůrazňovat komplexní přístup k nemocným. Hodnota cholesterolu (a možná i krevního tlaku a glykemie), která je pro někoho ještě akceptovatelná, může být pro druhého vysoce riziková! Stále platí stará pravda, že neléčíme čísla, ale konkrétního člověka. Jakkoliv se při velmi zjednodušeném pohledu může zdát, že jde o prosté „dosahování cílových hodnot“, léčba nemocného v prevenci ASKVO musí být racionální a na základě globálního rizika. Při odhadu rizika využíváme stále výpočtů podle SCORE, včetně inovovaných tabulek. (V současné době nejsou k dispozici pro Českou republiku národní specifické tabulky, takže zatím užíváme tabulky pro regiony s vysokým rizikem. Na národně specifických tabulkách se v současnosti pracuje.)

Druhá kapitola je věnována metabolismu lipidů a lipoproteinů. Důraz je přitom kladen na LDL hypotézu, která považuje LDL-C za jediný kauzální rizikový faktor. Z této premisy docela logicky vyplývá princip „čím níže, tím lépe“ – myšleno pro LDL-C. Kromě LDL-C je větší pozornost věnována Lp(a), který by měl být vyšetřován především v rodinách s předčasnou manifestací ASKVO a rovněž u nemocných, u nichž je klasifikace rizika při využití základních parametrů na hranici mezi dvěma stupni. Hladina Lp(a) pak může vychýlit pomyslný jazýček na vahách směrem k intenzivnější či méně intenzivní léčbě. U nemocných s aterogenní DLP a u diabetiků je doporučováno vyšetřování non-HDL-C (jeho cílové hodnoty jsou cílovou hodnotou pro LDL-C uvedenou v **tab. 3** + 0,8 mol/l). Rovněž stanovení apolipoproteinu B je považováno za vhodné, opět především

**Tab. 2. Zařazení pacientů do skupiny KV rizika. Upraveno podle [1]**

velmi vysoké riziko	vysoké riziko	střední riziko	nízké riziko
pacienti s	pacienti s		
aterosklerotickým KV onemocněním prokázaným klinicky anebo zobrazovací metodou (ASKVO): prokázané ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestabilní AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK; zobrazovací metodou jednoznačně prokázaný nálezk ASKVO musí predikovat klinickou příhodu, jako je plát na koronární angiografii nebo CT (vícečetné postižení koronárních tepen, 2 velké epikardiální tepny se stenózou > 50 %) nebo USG karotid	významně zvýšeným jedním rizikovým faktorem, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg	mladí pacienti (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů	SCORE ≥ 1 % pro 10leté riziko fatální KV příhody
DM s orgánovým postižením,* anebo přítomnost nejmeně tří velkých rizikových faktorů, anebo časné vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let	HF bez dalších velkých rizikových faktorů	SCORE ≥ 1 % a < 5 % pro 10leté riziko fatální KV příhody	
závažným CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem		
SCORE ≥ 10 % pro 10leté riziko fatální KV příhody	středně závažným CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
FH s ASKVO nebo jiným velkým rizikovým faktorem	SCORE ≥ 5 % a < 10 % pro 10leté riziko fatální KV příhody		

CKD – chronické onemocnění ledvin/chronic kidney disease DM1T – diabetes mellitus 1. typu DM2T – diabetes mellitus 2. typu

HF – srdeční selhání/heart failure T-C – celkový cholesterol/total cholesterol

\* Definováno jako mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie.

u nemocných s aterogenní DLP a u nemocných s diabetes mellitus (DM).

Třetí kapitola se zabývá především cílovými hodnotami. I když je pojata komplexněji, hlavní je zaměření na lipidy, především pak na LDL-C. Cílové hodnoty jsou podrobně vyznačeny v tab. 3.

V tab. 3 jsou uvedeny pro srovnání i cílové hodnoty, které platily do současnosti. Nicméně zásadní jsou již dnes hodnoty z nových guidelines. Zajímavostí je, pouze pro tuto tabulku stanovené „extrémní riziko“, tedy riziko nemocných, kteří prodělali druhou příhodu během 2 let navzdory maximální hypolipidemické léčbě. Troufám si na tomto místě parafrázovat výrok prof. Tonyho Gotta jr.: „Jestliže dostal infarkt, měl zvýšený cholesterol, bez ohledu na jeho konkrétní hodnotu. V každém případě musíme lipidy maximálně snížit.“

Čtvrtá kapitola se pak zabývá oblastí životosprávy. I na poli diety a pohybu, samozřejmě rovněž v oblasti omezení kouření tabáku, jsou novinky, nicméně žádnou z nich asi nemůžeme označit za převratnou.

Pátá kapitola farmakoterapie DLP je rozsáhlá. Přesto se její obsah dá zestručnit asi následovně: statiny v maximální tolerované dávce. Pokud nedosahujeme cílových hodnot, přidáváme do kombinace ezetimib. Když ani tato léčba nevede k cíli, zvážíme, nebo rovnou indikujeme PCSK9i. Tato „LDL-C snižující“ léčba má nejpřesvědčivější důkazy. Lze samozřejmě využít i další hypolipidemika, jako klasické pryskyřice nebo fibráty. Zmínka o  $\omega$ -mastných kyselinách uvádí negativní výsledek obrovské meta-analýzy, ale také pozitivní výsledek nedávno prezentované studie REDUCE IT. Lomitapid a mipomersen jako léky především pro homozygoty familiární hypercholesterolemie (FH) jsou v guidelines uvedeny spíše pro kompletnost. Jejich masové rozšíření jistě nemůžeme očekávat.

Šestá kapitola se pak zabývá léčbou DLP při dalším současném onemocnění nebo léčbou speciálních skupin pacientů. Podrobný rozbor by asi překročil rámec tohoto článku. Uvedeme proto jen, že základní diagnostické a léčebné postupy vycházejí samozřejmě z principů obecných, uvedených v předchozích kapitolách. Pokud bude čtenář hledat postup u „speciálních skupin“, nabídneme mu alespoň jejich výčet: FH, ženy, starší nemocní, metabolický syndrom a diabetes, nemocní s AKS a po revascularizaci, CMP, srdeční selhání, onemocnění ledvin, paci-

enti po transplantaci a pacienti s periferní aterosklerózou. Domnívám se, že právě poslední diagnóza byla po delší dobu z hlediska lipidů a léčby DLP trochu zanedbávána a je dobře, že se její význam poněkud zdůraznil.

Další kapitola je věnována zánětu v etiopatogenezi ASKVO.

Osmá kapitola se zabývá praktickými aspekty léčby DLP. Za nejdůležitější považují stanovení kontrol po zahájení hypolipidemické léčby na  $8 \pm 4$  týdny a další stejný interval k reevaluaci hodnot lipidů. Po stabilizaci guidelines doporučují kontrolu po roce. Na tomto místě si nemohu odpustit kritiku „jednoduchého klinika, který má ty nemocné na starost“. V reálné praxi je kontrola po roce u nemocného léčeného agresivně hypolipidemiky naprosto nespolehlivá (jistě to tak nevypadá z křesel pracoven, poradních sborů ani ze sterilního prostředí laboratoří, v nichž tráví profesní život mnozí autoři guidelines, bohužel až příliš často teoretici, kteří v životě nikoho neléčili – tím nesnižují jejich encyklopedickou znalost). Pro udržení vztahu s pacientem, k posouzení jeho zdravotního stavu a ne na posledním místě i pro zdůraznění významu lipidů pro zdraví je racionální kontrola po 6 měsících.

Devátá kapitola je věnována farmakoekonomice, zejména v souvislosti s příchodem PCSK9i na trh v mnoha zemích. Že je prevence pro zdravotní systémy a především pro společnost výhodná, je asi těžko zpochybnitelné. Je ovšem také fakt, že mnohé autority a plátcí sledují spíše velmi krátkodobý efekt, tedy náklady, aktuální a zlepšení zdravotního stavu populace v budoucnosti zůstává kdesi za horizontem úvah.

Krátká desátá kapitola je zaměřena znovu na životosprávu a na upevnění povědomí o nemoci a zlepšení adherence k léčbě.

### Co je nového a co se mění ve srovnání s minulými guidelines

Mnohé novinky jsem popsal již v předchozím textu. Proto snad již jen trochu stručněji a heslovitě.

K odhadu rizika se používají známé tabulky SCORE, které však byly inovovány. V současné době jsou tabulky dostupné pro osoby ve věku 40–70 let. Kromě tabulek je v doporučení přeci jen podtržen význam neinvazivního vyšetřování aterosklerózy. Kromě ultrasonografického vy-

**Tab. 3. Cílové hodnoty LDL-C podle stupně rizika. Upraveno podle [2]**

kategorie rizika	cílové hodnoty LDL-C (začínající bez léčebné intervence)	
	2016	2019
velmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l nebo snížení o > 50 %, je-li LDL-C 1,8–3,5 mmol/l	< 1,4 mmol/l a > 50% snížení
vysoké riziko	< 2,6 mmol/l nebo snížení o > 50 %, je-li LDL-C 2,6–5,2 mmol/l	< 1,8 mmol/l a > 50% snížení
střední riziko	< 3,0 mmol/l	< 2,6 mmol/l
nízké riziko	< 3,0 mmol/l	< 3,0 mmol/l

Pro pacienty s ASKVO a s druhou příhodou v průběhu 2 let při současném užívání maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu je doporučená cílová hodnota LDL-C < 1,0 mmol/l.

šetření karotid je velký význam připisován koronárnímu kalcii (CAC), tedy kalciovému skóre při nekontrastní koronární CT koronarografii.

Léčba statiny je indikována u starších osob do 75 let v závislosti na jejich riziku. U osob nad 75 let může být hypolipidemická terapie zvážena, pokud je nemocný ve vysokém riziku či v riziku vyšším.

Mimořádná pozornost nemocným s AKS i nemocným v období po AKS byla již dříve podrobněji rozebrána. Cílovou hodnotu 1,4, případně dokonce < 1,0 u osob v extrémním riziku jsme komentovali již v tab. 3.

Odkud se vzala cílová hodnota 1,4 mmol/l? Odpoví nám tab. 4.

Změnu cílových hodnot (v sekundární prevenci, u velmi vysokého rizika a u extrémně vysokého rizika) je třeba asi považovat obecně za nejvýznamnější změnu proti guidelines. Na druhé straně je agresivita snižování LDL-C patrná rovněž v celém dokumentu. Ta je patrná i na doporučení: LDL-C snížit o 50 % a (dříve bylo nebo!) a dosažení cílové hodnoty v sekundární prevenci i pro velmi vysoké a vysoké riziko.

Jestli máme vyzdvihnout ještě jeden bod z doporučení, je to změna pohledu na PCSK9i. Možná to čtenáři přijde jako slovíčkaření, ale v minulém doporučení byly tyto léky vždy „ke zvážení“, v současném doporučení potom jsou „doporučeny“ nebo „indikovány“.

### Nenechte se zmást, aneb i mistr tesař...

Nechci snižovat význam a kvalitu doporučení, která byla paralelně prezentována na letošním sjezdu ESC v Paříži. DLP se týkalo doporučení, o kterém píšeme, tedy DLP, dále doporučení pro stabilní ICHS a doporučení o DM, prediabetu a KVO. Je až úsměvné, a zdá se to nemožné, že cílové hodnoty se v doporučení pro DLP (1,4 mmol/l pro nemocné v sekundární prevenci, tedy i se stabilní ICHS) liší od cíle doporučení pro ICHS (tam je cílem 1,8 mmol/l). V kapesní verzi již tato chyba není, protože autoři doporučení od ICHS hodnotu neuvádějí a pouze citují doporučení o DLP.

Nepřesností (klinicky nevýznamnou) je i odlišný převod 100 mg/dl na mmol/l. V doporučení DLP je uváděna hodnota 2,6 mmol/l, v DIA doporučení je to pak 2,5 mmol/l.

Jistě nic významného. Ale nedokázal jsem si to odpustit.

### Závěr

Nová doporučení pro léčbu DLP přináší především „up to date“ přehled problematiky DLP a prevence ASKVO. Ta jsou pak dobrým východiskem pro lékaře v praxi, především pro internisty, kardiology, praktické lékaře a další, kteří se diagnostikou a léčbou DLP zabývají. Samozřejmě je třeba, aby lékařská veřejnost akceptovala preventivní kardiologii a preventivní medicínu jako významný obor, který má potenciál zlepšit zdravotní stav populace i konkrétního jedince v primární i sekundární prevenci. Zdravotní autority a plátcí by současně mohli akceptovat i pozitivní farmakoekonomický efekt, i když se projeví až v delším časovém horizontu.

Čtenářům, zájemcům o problematiku DLP doporučuji především „Pocket“ Guidelines. Celý text má více než 60 stran a je doložen více než 600 literárními citacemi, takže i když je zpracován přehledně a prakticky, pro každodenní praxi bych ho nedoporučoval.

Věřím, že brzy bude k dispozici komentář českých odborných společností, který bude jistě v českém jazyce. Stejně tak bude příjemné, až budeme mít k dispozici i tabulky SCORE založené na českých epidemiologických datech.

### Literatura

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019. pii: ehz455. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. Erratum in: Eur Heart J 2019. pii: ehz826. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826>.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [ESC Scientific Document Group]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
4. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753):1670–1681. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5>.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndrome.

**Tab. 4. Evidence pro prospěšnost snižování LDL-C k hodnotě 1,4 mmol/l. Upraveno podle [4–7]**

zdroj důkazu	průměrná redukce LDL-C (mmol/l)	sledované ukazatele	RR (95% CI)/mmol/l
CTT metaanalýza [4] (vysoce intenzivní vs standardní statin; subpopulace < 2,0 mmol/l)	1,71 vs 1,32	IM, smrt z koronárních příčin, CMP, koronární revaskularizace	0,71 (0,56–0,91)
IMPROVE-IT [5] (ezetimib plus statin vs statin)	1,55 vs 1,40	KV smrt, IM, CMP, nestab AP, koronární revaskularizace	0,94 (0,89–0,99)
FOURIER [6] (evolokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,37 vs 1,37	KV smrt, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,85 (0,79–0,92)
ODYSSEY OUTCOMES [7] (alirokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimibe vs vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,37 vs 1,37	IM, smrt z koronárních příčin, CMP, nestabilní AP	0,85 (0,78–0,93)

mes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1410489>>.

6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1615664>>.

7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1801174>>.

*Otištěno s laskavým svolením nakladatele Medical Tribune. Původně otištěno v časopise Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2019; 11: 46–52.*

**prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM**

✉ [richard.ceska@vfn.cz](mailto:richard.ceska@vfn.cz)

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

*Doručeno do redakce 9. 11. 2019*



# Manažment hyperlipidémie na Slovensku: observačná štúdia

Ľubomíra Fábryová<sup>1,2</sup>, Alena Nemcová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MetabolKLINIK, s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Biomedicínske centrum SAV, Bratislava, Slovenská republika

<sup>3</sup>Amgen Slovakia, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

## Súhrn

**Cieľ:** Medzinárodná observačná štúdia sa uskutočnila s cieľom získať prehľad o súčasnom manažmente zvýšenej hladiny cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) u vysoko rizikových (high-risk – HR) a veľmi vysoko rizikových (very high-risk – VHR) pacientov s hyperlipidémiou naprieč strednou, východnou Európou a v Izraeli. V tomto príspevku prezentujeme údaje týkajúce sa slovenskej subpopulácie. **Metódy:** Do štúdie sme zaradili dospelých pacientov, ktorí dostávali hypolipidemickú liečbu (lipid-lowering therapy – LLT) a chodili na bežné kontroly k špecialistom (kardiológ/diabetológ/internista) z 9 pracovísk zapojených do štúdie (vrátane univerzitných/špecializovaných centier) na Slovensku. Údaje boli zozbierané retrospektívne zo zdravotných záznamov pacientov a pokrývali obdobie 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. **Výsledky:** Zaradených bolo 150 pacientov, priemerný (rozmedzie) vek 62,8 (2684) roka, medzi ktorými bolo 24 pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou a 109 pacientov liečených v rámci sekundárnej prevencie. Takmer všetci pacienti (147; 98,0 %) dostávali statíny buď v monoterapii (114; 76,0 %), alebo v kombinácii s inou LLT (33; 22,0 %): u 11 (7,3 %) pacientov sa zistila prítomnosť príznakov intolerancie statínov. Priemerná hladina LDL-C bola 3,0 (1,17,1) mmol/l na prvej návšteve a 2,6 (0,77,7) mmol/l na poslednej návšteve zahrnutej do obdobia sledovania. Iba 2 zo 16 HR pacientov (12,5 %; 95% interval spoľahlivosti –IS: 1,638,4 %) a 40 zo 134 VHR pacientov (29,9 %; 95% IS: 22,338,4 %) dosiahli odporúčané cieľové hodnoty LDL-C < 2,5 mmol/l (HR pacienti) a < 1,8 mmol/l (VHR pacienti) počas obdobia sledovania. V podskupine pacientov s FH dosiahli tieto cieľové hodnoty 2 z 15 HR pacientov (13,3 %; 95% IS: 1,740,5 %) a 2 z 9 VHR pacientov (22,2 %; 95% IS: 2,860,0 %). V prípade pacientov s jednoznačnou/pravdepodobnou FH (skóre ≥ 6 podľa Dutch Lipid Clinic Network) dosiahli tieto cieľové hodnoty 2 z 15 HR pacientov (13,3 %; 95% IS: 1,740,5 %) a 0 zo 6 VHR pacientov. Počas 12mesačného obdobia sledovania sa kardiovaskulárne príhody (≤ 3) vyskytli celkovo u 41 pacientov (27,3 %). **Záver:** Naše zistenia poskytujú obraz toho, ako sú pacienti liečení na hyperlipidémiu na Slovensku. Zistili sme, že napriek rozšírenému používaniu statínov je značný podiel pacientov „podliečený“ (najmä pacienti s FH) a nedosahuje cieľové hodnoty LDL-C odporúčané v európskych odborných odporúčaniach. V dôsledku toho sú aj naďalej vystavení zvýšenému riziku kardiovaskulárnych príhod.

**Kľúčové slová:** dyslipidémie – familiárna hypercholesterolémia – cholesterol prenášaný lipoproteínmi s nízkou hustotou – kardiovaskulárne príhody.

## Hyperlipidemia management in Slovakia: observational study

### Summary

**Aim:** A multicountry observational study was conducted to gain insight into the current management of elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in high-risk (HR) and very high-risk (VHR) patients with hyperlipidaemia across central and eastern Europe and Israel. Here we present data from the Slovakian subpopulation. **Methods:** We enrolled adult patients who were receiving lipid-lowering therapy (LLT) and attending a specialist (cardiologist/diabetologist/internist) for a routine visit at 9 sites (including academic/specialist centers) across Slovakia. Data were collected retrospectively from patients' records for the 12 months preceding enrolment. **Results:** 150 patients, mean (range) age 62.8 (26–84) years were enrolled, including 24 with familial hypercholesterolemia and 109 secondary prevention patients. Almost all patients (147; 98.0 %) were receiving statins, as monotherapy (114; 76.0 %) or in combination with other LLT (33; 22.0 %): 11 (7.3 %) were classified as having statin intolerance symptoms. Mean LDL-C levels were 3.0 (1.1–7.1) mmol/l at the first, and 2.6 (0.7–7.7) mmol/l at the last, visit of the observation period. Only 2/16 (12.5 %; 95 % CI 1.6–38.4 %) HR patients and 40/134 (29.9 %; 22.3–38.4 %) VHR patients achieved their recommended LDL-C targets of < 2.5 and < 1.8 mmol/l, respectively, during observation. In the FH subset 2/15 (13.3 %;

1.7–40.5 %) HR and 2/9 (22.2 %; 2.8–60.0 %) VHR patients achieved these targets. In patients with definite/probable FH (Dutch Lipid Clinic Network score  $\geq 6$ ), these targets were attained by 2/15 (13.3 %; 1.7–40.5) HR patients and 0/6 VHR patients. A total of 41 patients (27.3 %) experienced CV events ( $\leq 3$ ) during the 12-month observation period. **Conclusion:** Our findings provide a picture of patients treated for hyperlipidemia across Slovakia. We found that, despite widespread statin use, a substantial proportion of patients, particularly those with FH, are undertreated and fail to achieve the LDL-C targets recommended in European guidelines. They consequently remain at excess risk of cardiovascular events.

**Key words:** cardiovascular events – dyslipidemias – familial hypercholesterolemia – low-density lipoprotein cholesterol

## Úvod

Znižovanie zvýšenej hladiny cholesterolu prenášaného lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) je základným pilierom prevencie vzniku kardiovaskulárnych ochorení podmienených aterosklerózou (ASCVD) [1–3], ktoré sú najčastejšou príčinou smrti a invalidity v rozvinutom svete [4]. Statíny sú liečbou prvej línie v primárnej a sekundárnej prevencii už niekoľko dekád, pričom štandardné statínové režimy (napr. 20–40 mg simvastatínu denne) zvyčajne znižujú hladinu LDL-C približne o tretinu a vysoko intenzívne režimy (napr. 40–80 mg atorvastatínu alebo 10–20 mg rosuvastatínu denne) potenciálne znižujú hladinu LDL-C o 50 % [5]. Dôkazy vysokej kvality potvrdili, že každé zníženie hladiny LDL-C o asi 1 mmol/l znižuje 5-ročné riziko závažných cievnych príhod (úmrtnie z koronárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu, koronárna revaskularizácia alebo cievna mozgová príhoda) približne o jednu pätinu [6].

V odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti/ Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, ESC/EAS) [7–9] sú stanovené jasné cieľové hodnoty LDL-C pre pacientov s hyperlipidémiou podľa kategórie kardiovaskulárneho (KV) rizika. V roku 2011 bola cieľová hodnota LDL-C  $< 2,5$  mmol/l odporúčaná pre vysoko rizikových (high-risk – HR) a  $< 1,8$  mmol/l pre veľmi vysoko rizikových (very high-risk – VHR) pacientov [7], pričom v roku 2016 bola cieľová hodnota pre HR pacientov pozmenená na  $< 2,6$  mmol/l [8]. V roku 2019 boli publikované nové odporúčania, ktoré definujú cieľovú hladinu LDL-C  $< 1,8$  mmol/l pre vysoko rizikových pacientov a  $< 1,4$  mmol/l v prípade veľmi vysoko rizikových pacientov [9]. Údaje z početných observačných štúdií a prieskumov však konzistentne preukazujú, že značný podiel pacientov tieto cieľové hodnoty nedosahuje [10–13].

Retrospektívna/prospektívna observačná štúdia sa uskuočnila s cieľom preskúmať manažment hyperlipidémie a dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C naprieč krajinami strednej, východnej Európy a v Izraeli [14]. V mnohých krajinách v regióne sú k dispozícii obmedzené údaje o používaní hypolipidemickéj liečby (lipid-lowering therapy – LLT) a o kontrole hladín lipidov kvôli nedostatočnému počtu patientskych registrov a nedostatočnému prístupu k verejným informáciám a k údajom zdravotných poisťovní. V tomto príspevku prezentujeme výsledky štúdie týkajúcej sa subpopulácie pacientov zaradených na Slovensku.

## Metódy

Regionálna štúdia bola retrospektívna/prospektívna neintervenčná, observačná štúdia, do ktorej boli zaradení pacienti s diagnostikovanou hyperlipidémiou (HR alebo VHR, ako je definované v odporúčaní ESC/EAS) [7], ktorí dostávali LLT a chodili na bežné kontroly k špecialistovi (kardiológ, diabetológ a/alebo internista) [14]. (Interné ambulancie boli zahrnuté ako centrá iba v Českej repub-

**Tab. 1. Základné charakteristiky skúmanej populácie**

parameter	kategória	N (%)
muž/žena	n/n	86/64
vek (roky)	priemer (rozmedzie)	62,8 (26–84)
čas od stanovenia diagnózy*	< 1 rok	13 (8,7 %)
	$\geq 1$ a < 2 roky	4 (2,7 %)
	$\geq 2$ a < 5 rokov	16 (10,7 %)
	$\geq 5$ rokov	94 (62,7 %)
	chýbajúci údaj	23 (15,3 %)
podskupina	celkovo	150 (100 %)
	FH	24 (16,0 %)
	sekundárna prevencia	109 (72,7 %)
	diabetes mellitus	62 (41,3 %)
	STEMI	31 (20,7 %)
skóre DLCN (pacienti s FH)	intolerancia statínov**	11 (7,3 %)
	< 3	3 (13,0 %) <sup>***</sup>
	3–5	0 (0,0 %) <sup>***</sup>
	6–7	2 (8,0 %) <sup>***</sup>
	$\geq 8$	19 (79,0 %) <sup>***</sup>
celkovo	24 (100 %) <sup>***</sup>	
KV riziko	vysoké	16 (10,7 %)
	veľmi vysoké	134 (89,3 %)
	celkovo	150 (100 %)

DLCN – kritériá Dutch Lipid Clinic Network FH – familiárna hypercholesterolemia STEMI – infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST

\*diagnóza hyperlipidémie

\*\*nežiaduce udalosti prisudzované statinovej liečbe

\*\*\*percento pacientov s FH

like a Slovenskej republiky, nakoľko dispenzarizujú pacientov indikovaných pre LLT liečbu).

Pacienti, ktorí podstupovali liečbu hyperlipidémie v rámci intervenčného klinického skúšania, boli z účasti na štúdiu vylúčení. Údaje boli získané zo zdravotných záznamov jednotlivých pacientov a týkali sa obdobia 12 mesiacov pred zaradením do štúdie (retrospektívna fáza: všetky krajiny) a až 6 mesiacov po zaradení do štúdie (prospektívna fáza: iba Rumunsko, Poľsko a Česká republika). Pacienti museli mať zaznamenané aspoň 2 hodnoty LDL-C a riadne zdokumentovanú LLT (typ lieku a dávka). Všetci pacienti poskytli písomný informovaný súhlas.

## Ciele

Primárnym cieľom štúdie bolo určiť percento pacientov, ktorí dosiahli hladiny LDL-C < 2,5 mmol/l a < 1,8 mmol/l, čo boli cieľové hodnoty v tom čase definované ESC/EAS pre HR a VHR pacientov v uvedenom poradí [7]. Do našej analýzy bola zahrnutá aj aktualizovaná cieľová hodnota < 2,6 mmol/l pre HR pacientov z roku 2016 [8]. Sekundárne ciele zahŕňali: absolútne hladiny LDL-C; používanie statínov a inej LLT (typ, dávka, frekvencia podávania) v priebehu času; KV príhody, klinické charakteristiky

**Tab. 2. Rizikové faktory životného štýlu v skúmanej populácii (N = 150)**

parameter	kategória/štatistika	n (%)
bývalý fajčiar	áno	23 (15,3 %)
	nie	102 (68,0 %)
	neznáme	25 (16,7 %)
súčasný fajčiar	áno	16 (10,7 %)
	nie	132 (88,0 %)
	neznáme	2 (1,3 %)
alkohol ≥ 3 jednotky/deň	áno	2 (1,3 %)
	nie	133 (88,7 %)
	neznáme	15 (10,0 %)
nízkokalorická diéta	áno	36 (24,0 %)
	nie	97 (64,7 %)
	neznáme	17 (11,3 %)
diéta znižujúca hladinu cholesterolu	áno	123 (82,0 %)
	nie	23 (15,3 %)
	neznáme	4 (2,7 %)
fyzická aktivita	sedavý spôsob života (málo pohybu/nijaký pohyb)	45 (30,0 %)
	mierne aktívny (1–3 dni/týždeň)	45 (30,0 %)
	stredne aktívny (3–5 dni/týždeň)	20 (13,3 %)
	veľmi aktívny (6–7 dni/týždeň)	4 (2,7 %)
	neznáme	36 (24,0 %)

(demografické údaje, zdravotná anamnéza zahŕňajúca diagnózu familiárnej hypercholesterolémie – FH a KV príhody, príznaky intolerancie statínov, hospitalizácie pre KV ochorenia) a parametre klinického manažmentu pacientov. KV príhody zahŕňali ischemickú chorobu srdca (nestabilná angina pectoris/infarkt myokardu/náhle úmrtie z kardiálnych príčin), cerebrovaskulárne ochorenie (tranzitória ischemická príhoda/cievna mozgová príhoda), ochorenie periférnych artérií (intermitentná klaudikácia/

**Tab. 3. Počet a percento pacientov, ktorí dostávali hypolipidemickú liečbu (LLT) vo forme monoterapie alebo kombinovanej liečby, celkovo a v podskupine pacientov s FH**

liečba	celkovo	FH
<b>monoterapia</b>		
statín	114 (76,0 %)	17 (70,8 %)
ezetimib	2 (1,3 %)	–
iná LLT*	1 (0,7 %)	–
<b>kombinovaná liečba</b>		
statín + ezetimib	23 (15,3 %)	7 (29,2 %)
statín + iná LLT*	9 (6,0 %)	–
statín + iná LLT* + ezetimib	1 (0,7 %)	–
<b>celkovo</b>	<b>150 (100 %)</b>	<b>24 (100 %)</b>

\*fenofibrát (145–267 mg/deň; n = 11 pacientov)

**Tab. 4. Zhrnutie používania statínov na prvej návšteve podľa typu, dávky a frekvencie podávania\***

liečivo	dávka (mg)	n (%)
atorvastatín	10	6 (4,0 %)
	20	25 (16,7 %)
	30	2 (1,3 %)
	40 H	35 (23,3 %)
	60 H	2 (1,3 %)
celkovo		<b>109</b>
rosuvastatín	20 H	5 (3,3 %)
	40 H	3 (2,0 %)
celkovo		<b>8</b>
simvastatín	10	1 (0,7 %)
	20	6 (4,0 %)
	40	1 (0,7 %)
celkovo		<b>8</b>

H – vysoko intenzívna statínová liečba (atorvastatín 40–80 mg alebo rosuvastatín 20–40 mg/deň)

\*na prvej návšteve boli dostupné údaje pre 125 pacientov, percentá sú založené na 150 pacientoch

pokožková ischemická bolesť/gangréna), aneurizmu brušnej aorty, fibriláciu predsiení, srdcové zlyhávanie alebo koronárnu revaskularizáciu. Formálna hypotéza nebola testovaná.

### Veľkosť skúmanej vzorky

Plánované bolo zaradiť celkovo 80–150 osôb na každú participujúcu krajinu. Tento počet vychádzal z predpokladu, že 50 % osôb dosiahne primárny cieľový ukazovateľ (dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C podľa ESC/EAS) a umožní odhadnutie percenta s 95% intervalom spoľahlivosti (IS) s polovičnou šírkou medzi 11,0 % (80 pacientov) a 8,0 % (150 pacientov).

### Analýza údajov

Prezentovaná je iba sumárna štatistika: pre kategorické premenné (frekvencia a percento v kategórii, s 95% IS) a kontinuálne premenné (počet osôb, priemer, medián, štandardná odchýlka alebo štandardná chyba, interkvartilové rozpätie, minimum a maximum). Imputácia chýbajúcich údajov nebola vykonaná. Hladiny LDL-C boli analyzované v podskupinách pacientov vytvorených podľa nasledovných kategórií: FH, sekundárna prevencia, diabetes mellitus, STEMI (infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST) a intolerancia statínov (prítomnosť nežiaducich udalostí prisudzovaných statínovej liečbe).

### Výsledky

#### Skúmaná populácia

Medzi augustom roku 2016 a januárom roku 2017 bolo na 9 slovenských pracoviskách zapojených do štúdie zaradených celkovo 150 pacientov s priemerným (rozmedzie) vekom 62,8 (2684) roka. Charakteristiky pacientov sú zhrnuté v **tab. 1** a rizikové faktory životného štýlu sú uvedené v **tab. 2**. Zaradených bolo 24 (16,0 %) pacientov s FH; 62 (41,3 %) pacientov s diabetes mellitus (DM); 31 (20,7 %) pacientov so STEMI a 109 (72,7 %) pacientov dostávalo LLT v rámci sekundárnej prevencie: 16 (10,7 %) pacientov bolo klasifikovaných ako HR

a 134 (89,3 %) ako VHR podľa definície v odporúčaniach ESC/EAS [7]. 94 (62,7 %) pacientov malo dlhotrvajúcu hyperlipidémiu ( $\geq 5$  rokov). Takmer všetci pacienti (21 z 24 pacientov; 87,5 %), u ktorých bola udávaná FH, mali pravdepodobnú/jednoznačnú FH (skóre  $\geq 6$ ) podľa kritérií Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [15]. U celkovo 11 (7,3 %) pacientov bola udávaná prítomnosť príznakov intolerancie statínov.

#### Hypolipidemická liečba

Na prvej návšteve takmer všetci pacienti (147; 98,0 %) dostávali statíny buď v monoterapii (114; 76,0 %), alebo v kombinácii s inou LLT (33; 22,0 %) (**tab. 3** a **tab. 4**). 26 pacientov (17,3 %) dostávalo ezetimib, väčšinou v kombinácii so statínmi (24; 16,0 %). Podrobnosti týkajúce sa statínovej liečby na prvej návšteve sú uvedené v **tab. 4**; 75,5 % pacientov dostávalo vysoko intenzívnu statínovú liečbu (atorvastatín 4080 alebo rosuvastatín 2040 mg/deň) počas štúdie.

Iba 4 pacienti (2,7 %) prešli na inú LLT počas sledovania a u 25 (16,7 %) pacientov sa vykonali úpravy dávky alebo frekvencie podávania, väčšinou kvôli nedostatočnému hypolipidemickému účinku ( $n = 23$ ), ako je uvedené v **tab. 5**. U žiadneho pacienta nedošlo k vysadeniu LLT.

#### Hladina LDL-cholesterolu a jej cieľové hodnoty

Údaje týkajúce sa LDL-C sú zhrnuté v **tab. 6**. **Graf 1** zobrazuje priemernú hladinu LDL-C na prvej a poslednej návšteve sledovaného obdobia, celkovo a podľa podskupín. Celková priemerná hladina LDL-C bola 3,0 (1,17,1) mmol/l na prvej návšteve a 2,6 (0,77,7) mmol/l na poslednej návšteve. V podskupine pacientov s FH bola priemerná hladina LDL-C vyššia, a to 3,7 (2,17,1) mmol/l (prvá návšteva) a 3,3 (1,56,6) mmol/l (posledná návšteva). Hladina LDL-C bola pri poslednom hodnotení numericky nižšia vo všetkých podskupinách (štatistická významnosť nebola testovaná).

Dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C definovaných ESC/EAS podľa kategórie rizika je zhrnuté v **tab. 7**. Iba 2 zo 16 HR pacientov (12,5 %; 95% IS: 1,638,4 %) a 40 zo 134 VHR pacientov (29,9 %; 95 % IS: 22,338,4 %) do-

**Tab. 5. Najčastejšie dôvody pre výmenu/zmenu/vysadenie hypolipidemickú liečbu (LLT), celkovo a v podskupine pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou (FH)**

status a dôvod*	n (%)	
	celkovo	FH
prechod na inú LLT (vrátane statínov)	4 (2,7 %)	–
nedostatočný hypolipidemický účinok	2 (50,0 %)	–
svalová bolesť a/alebo slabosť svalov	1 (25,0 %)	–
úprava dávky a/alebo frekvencie podávania	25 (16,7 %)	5 (20,8 %)
nedostatočný hypolipidemický účinok	21 (84,0 %)	5 (100,0 %)
svalová bolesť a/alebo slabosť svalov	1 (4,0 %)	–
vysadenie LLT	–	–
pokračujúca liečba v čase zaradenia do štúdie	150 (100,0 %)	24 (100,0 %)

\*dôvody sú vyjadrené ako % celkového statusu

siahli odporúčané cieľové hodnoty LDL-C < 2,5 mmol/l (HR pacienti) a < 1,8 mmol/l (VHR pacienti). V podskupine pacientov s FH dosiahli tieto cieľové hodnoty 2 z 15 (13,3 %; 95% IS: 1,740,5 %) HR pacientov a 2 z 9 (22,2 %; 95 % IS: 2,860,0 %) VHR pacientov. V prípade pacientov s jednoznačnou/pravdepodobnou FH (skóre ≥ 6 podľa kritérií DLCN) dosiahli tieto cieľové

hodnoty 2 z 15 (13,3 %; 95% IS: 1,740,5 %) HR pacientov a 0 zo 6 VHR pacientov (tab. 7 a graf 2).

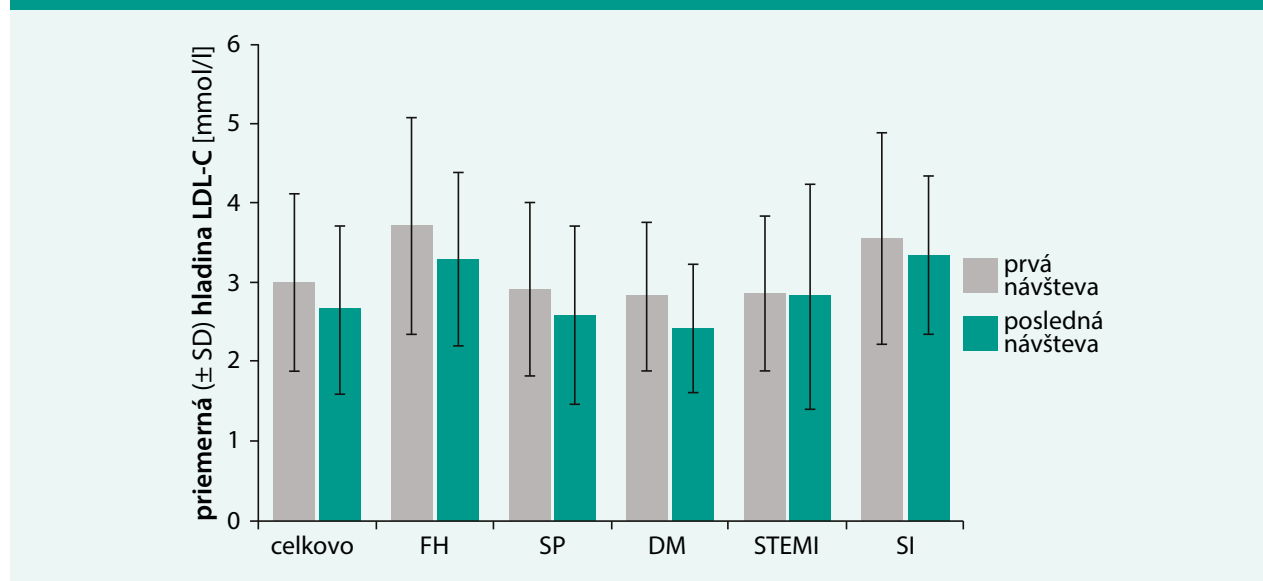
### Kardiovaskulárne príhody

Ako je zhrnuté v tab. 8, predchádzajúce KV príhody (≤ 5) boli zdokumentované u 111 zo 150 (74,0 %) pacientov na začiatku sledovania a u 41 zo 150 (27,3 %) pacien-

**Tab. 6. Hladina LDL-C (mmol/l) na prvej a poslednej návšteve podľa podskupín pacientov**

		celkovo	FH	sekundárna prevencia	diabetes mellitus	STEMI	intolerancia statínov
prvá návšteva	N	150	24	109	62	31	11
	priemer	2,99	3,71	2,92	2,82	2,85	3,55
	medián	2,84	3,22	2,77	2,78	2,81	3,41
	SD	1,10	1,36	1,09	0,94	0,98	1,34
	Q1	2,16	2,97	2,14	2,07	2,10	2,34
	Q3	3,60	4,27	3,50	3,50	3,53	5,18
	min.	1,06	2,07	1,06	1,36	1,06	1,83
	max.	7,05	7,05	7,05	5,28	4,8	5,87
posledná návšteva	N	150	24	109	62	31	11
	priemer	2,65	3,29	2,58	2,41	2,82	3,33
	medián	2,54	3,27	2,42	2,36	2,57	3,13
	SD	1,06	1,09	1,12	0,81	1,41	1,00
	Q1	1,90	2,75	1,80	1,83	1,70	2,64
	Q3	3,22	3,79	3,13	2,90	3,66	3,55
	min.	0,71	1,47	0,71	0,71	1,21	2,23
	max.	7,71	6,6	7,71	4,2	7,71	5,24

**Graf 1. Priemerná (± SD) hladina LDL-C, celkovo (n = 150) a podľa podskupín na prvej a poslednej návšteve sledovaného obdobia**



DM – diabetes mellitus FH – familiárna hypercholesterolémia SI – intolerancia statínov (nežiaduce udalosti prisudzované statínovej liečbe)  
 SP – sekundárna prevencia STEMI – infarkt myokardu s eleváciou segmentu ST. Počet pacientov v podskupinách, pozri tab. 6.

tov sa KV príhody ( $\leq 3$ ) vyskytli počas 12-mesačného sledovaného obdobia.

### Nežiaduce udalosti a hospitalizácie

Ako už bolo spomenuté, u 11 pacientov (7,3 %) bola udávaná prítomnosť príznakov intolerancie statínov. Najčastejšími príznakmi intolerancie statínov boli SAMS (Statin Associated Muscle Symptoms; svalové symptómy súvisiace s užívaním statínov), ktoré boli hlásené u 3 (2,0 %) pacientov. Počas štúdie bolo hospitalizovaných celkovo 40 (26,7 %) pacientov, najčastejšie z dôvodu koronárnej revaskularizácie (10; 6,7 %), infarktu myokardu s eleváciou

segmentu ST (STEMI) (9; 6,0 %) alebo infarktu myokardu bez elevácie segmentu ST / non-STEMI (6; 4,0 %).

### Diskusia

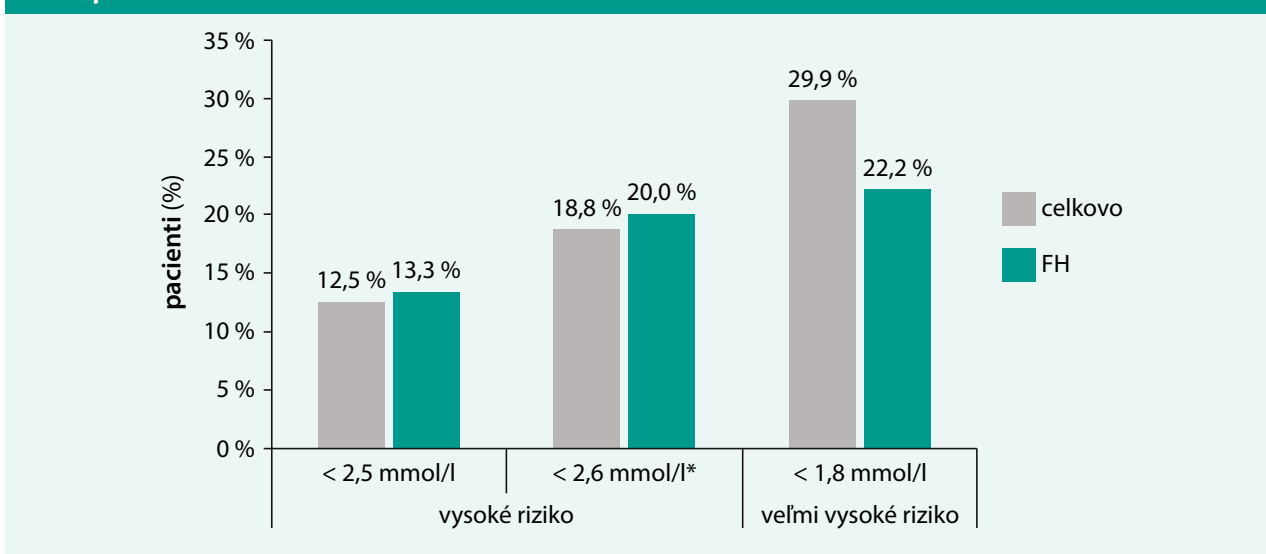
Napriek tomu, že Slovenská republika patrí v rámci Organizácie pre hospodársku spoluprácu a rozvoj (Organisation for Economic Cooperation and Development – OECD) medzi 3 krajiny s najvyššou spotrebou liekov znižujúcich hladinu cholesterolu v prepočte na jedného obyvateľa [16], má jednu z najvyšších mier úmrtnosti na KV ochorenia v EÚ. V roku 2014 zomrelo na KV asi 23 000 osôb, čo predstavovalo 50 % všetkých úmrtí u žien a 40 % všet-

**Tab. 7. Dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C definovaných ESC/EAS podľa kategórie rizika, celkovo a u pacientov s FH, kedykoľvek počas sledovaného obdobia [7]. Výsledky sú prezentované ako počet a percento pacientov v kategórii s obojstranným 95% intervalom spoľahlivosti (IS)**

kategória rizika	cieľová hodnota LDL C*	n/N (%)	95% IS
<b>celkovo</b>			
vysoké riziko	< 2,5 mmol/l	2/16 (12,50 %)	(1,55–38,35 %)
vysoké riziko	< 2,6 mmol/l*	3/16 (18,75 %)	(4,05–45,65 %)
veľmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l	40/134 (29,85 %)	(22,26–38,36 %)
<b>pacienti s FH</b>			
vysoké riziko	< 2,5 mmol/l	2/15 (13,33 %)	(1,66–40,46 %)
vysoké riziko	< 2,6 mmol/l*	3/15 (20,00 %)	(4,33–48,09 %)
veľmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l	2/9 (22,22 %)	(2,81–60,01 %)
<b>pacienti s FH (skóre <math>\geq 6</math> podľa DLCN)</b>			
vysoké riziko	< 2,5 mmol/l	2/15 (13,33 %)	(1,66–40,46 %)
vysoké riziko	< 2,6 mmol/l*	3/15 (20,00 %)	(4,33–48,09 %)
veľmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l	0/6 (0,0 %)	–

\*cieľová hodnota aktualizovaná v odporúčaní z roku 2016 [8]

**Graf 2. Percento pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty LDL-C definované ESC/EAS podľa kategórie rizika (vysoké riziko < 2,5 mmol/l [7] alebo 2,6 mmol/l [8], veľmi vysoké riziko < 1,8 mmol/l) [7] kedykoľvek počas sledovaného obdobia**



\*cieľová hodnota aktualizovaná v odporúčaní z roku 2016 [8] FH – familiárna hypercholesterolemia

kých úmrtí u mužov [17]. Medzi rokmi 1993 a 2008 klesla úmrtnosť na ischemickú chorobu srdca (ICHS) takmer o tretinu a nedávna analýza naznačila, že sa to dá vo veľkej miere (50 %) pripísať čoraz častejšiemu používaniu liečby založenej na dôkazoch. Nepriaznivé trendy v hlavných KV rizikových faktoroch však podčiarkli potrebu intenzívnejších celopopulačných programov prevencie zameraných na faktory životného štýlu, napr. na fajčenie a stravovacie zvyklosti [18]. Z údajov z CLARIFY, čo je register pacientov so stabilnou ICHS, vyplynulo, že slovenskí pacienti (n = 183), v porovnaní s pacientmi z ostatných európskych krajín, mali vyššiu telesnú hmotnosť, závažnejšiu artériovú hypertenziu, vyšší výskyt ICHS v rodinnej anamnéze, viacej pacientov malo diabetes mellitus či prekonal infarkt myokardu alebo cievnú mozgovú príhodu a častejšie trpeli srdcovým zlyhávaním alebo anginou pectoris. Takisto mali vyššiu celkovú mortalitu, významne vyšší počet hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie a vyšší výskyt tranzitórnej ischemickej príhody [19].

Naša observačná štúdia zaoberajúca sa manažmentom hyperlipidémie a dosahovaním cieľových hodnôt LDL-C u HR a VHR pacientov v Slovenskej republike zistila, že počas sledovaného obdobia sa odporúčané cieľové hodnoty LDL-C dosiahli u menej ako tretiny našich pacientov, pričom hladinu LDL-C < 2,5 mmol/l dosiahlo iba 12,5 % HR pacientov (95% IS: 1,638,4 %) a hladinu LDL-C < 1,8 mmol/l dosiahlo 29,9 % VHR pacientov (95% IS: 22,338,4 %). Uvedené percentá pacientov sú nižšie ako percentá pacientov, ktorí dosiahli cieľové hodnoty v hlavnej regionálnej štúdiu HR pacien-

tov (23,8 %; 95% IS: 17,2931,45 %) a 42,0 % VHR pacientov (39,145,0 %) [14]. Zahrnuté centrá a pacienti sa medzi 7 krajinami participujúcimi na regionálnej štúdiu značne líšili, a to mohlo prispieť k rozdielom vo výsledkoch. Aj v ďalších štúdiách realizovaných na Slovensku sa zistilo, že cieľové hodnoty LDL-C sa dosahujú u nižšieho percenta pacientov [20,21].

Väčšinu našej skúmanej populácie tvorili pacienti liečení v rámci sekundárnej prevencie/VHR pacienti a takmer polovica z nich (41,3 %) boli diabetici, čo sa odráža v zahrnutí akademických a špecializovaných lipidologických ambulancií. KV príhody boli zaznamenané u 27,3 % pacientov počas 12-mesačného sledovaného obdobia. Je potrebné vziať na vedomie, že tento číselný údaj zahŕňa nezávažné príhody, ako je uvedené v časti s metódami a v tab. 8. Takmer všetci pacienti (98 %) boli liečení statínmi, pričom viac ako dve tretiny pacientov (76 %) dostávali vysoko intenzívnu statínovú liečbu a 16 % pacientov dostávalo kombináciu statín a ezetimib. Najčastejším dôvodom na zmenu LLT bol nedostatočný hypolipidemický účinok. Použitie nízkych začiatkových dávok statínov bez dostatočnej titrácie dávky smerom nahor a vysadenie statínov/slabá adherencia k liečbe sa považujú za kľúčové faktory, ktoré prispievajú k nedostatočnému zníženiu hladiny LDL-C u pacientov s hyperlipidémiou a dávajú sa do súvislosti so slabšími klinickými výsledkami [8,21,22]. Keďže vysadenie statínov a slabá adherencia pacienta k liečbe môžu byť dôsledkom intolerance statínov, nedávno boli publikované podrobné odborné odporúčania na diagnostikovanie a manažment SAMS [23]. Ďalšiu bariéru pre intenzívnu statínovú liečbu môžu predstavovať problémy súvisiace s úhradou liekov, i keď v našej štúdiu nie sú uvedené medzi dôvodmi na vysadenie alebo úpravu LLT [22].

FH je najčastejšou genetickou príčinou predčasného výskytu ischemickej choroby srdca. Takmer všetci naši pacienti s FH (21 z 24) mali jednoznačnú alebo pravdepodobnú FH podľa kritérií DLCN. Ak sa FH nelieči, pacientom hrozí veľmi vysoké riziko vzniku KV príhod (odhaduje sa približne 10násobne vyššie riziko ako vo všeobecnej populácii) [24], preto je dôležitá skorá diagnóza a včasné začatie agresívnej LLT. Hoci z celosvetového hľadiska je FH „poddiagnostikované“ a „podliečené“ ochorenie [25], Slovenská republika a Česká republika patria k najúspešnejším krajinám, pokiaľ ide o odhaľovanie FH, a sú zapojené do medzinárodných programov, akými sú MedPed (Make Early Diagnoses to Prevent Early Deaths in Medical Pedigrees) [26] a ScreenPro FH [27]. Na Slovensku bolo do roku 2016 identifikovaných viac ako 1 900 osôb s FH [26]. Napriek tomu sa v nedávnom prieskume zistilo, že takmer 25 % z 201 pacientov s FH, ktorí navštevujú slovenské lipidologické ambulancie, nie je liečených statínmi a väčšina nedosahuje cieľové hladiny LDL-C [21].

Ak je hladina LDL-C extrémne zvýšená, čo je častým javom u pacientov s FH, dokonca ani maximálne dávky statínov podávané v kombinácii s ezetimibom nemusia znížiť hladinu LDL-C tak, aby dosahovali cieľové hodnoty. Naliehavo potrebujeme alternatívne lieky na liečbu

**Tab. 8. Zhrnutie KV príhod**

počet príhod	celkovo	pacienti s FH
pred sledovaným obdobia		
1	49 (32,7 %)	5 (20,8 %)
2	40 (26,7 %)	1 (4,2 %)
3	13 (8,7 %)	0 (0,0 %)
4	8 (5,3 %)	0 (0,0 %)
5	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)
<b>celkový počet pacientov s príhodami</b>	<b>111/150 (74 %)</b>	<b>6/24 (25 %)</b>
počas sledovaného obdobia		
1	17 (11,3 %)	0 (0,0 %)
2	21 (14,0 %)	0 (0,0 %)
3	3 (2,0 %)	0 (0,0 %)
<b>celkový počet pacientov s príhodami</b>	<b>41/150 (27,3 %)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>

\*ischemická choroba srdca (nestabilná angina pectoris/infarkt myokardu/náhle úmrtie z kardiálnych príčin), cerebrovaskulárne ochorenie (tranzitórna ischemická príhoda/cievna mozgová príhoda), ochorenie periférnych artérií (intermitentná klaudikácia/pokojuvová ischemická bolesť/gangréna), aneurizma brušnej aorty, atriálna fibrilácia, srdcové zlyhávanie alebo koronárna revaskularizácia

hyperlipidémie. V hlavnej regionálnej štúdii [14] bol malý počet pacientov liečený inhibítormi proproteínkonverzázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9i), ale žiadny z našich slovenských pacientov nebol liečený týmito sľubnými novými liečivami [28], ktoré neboli uvedené na slovenský trh v období, keď sme uskutočňovali našu štúdiu. PCSK9i zlepšujú recyklovanie LDL receptorov (LDL-R) a zvyšujú dostupnosť LDL-R na povrchu hepatocytov [29], vďaka čomu vedú k dodatočnému poklesu hladiny LDL-C až o 60 %. Keď sa pridajú k existujúcej statínovej liečbe, cieľové hodnoty dosiahneme až u 80 % pacientov [30–33]. Dôležité je spomenúť, že dlhodobé údaje týkajúce sa KV cieľových ukazovateľov zo štúdií FOURIER a ODYSSEY potvrdzujú, že evolokumab [32] a alirokumab [34] významne znižujú výskyt KV príhod. Liečba evolokumabom v štúdii FOURIER významne znížila riziko výskytu primárneho kľúčového kompozitného ukazovateľa a aj klinicky závažnejšieho sekundárneho cieľového ukazovateľa definovaného ako KV úmrtie, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda, v porovnaní s placebom (5,9 % vs 7,4 %; pomer rizík/hazard ratio 0,80; 95% IS: 0,730,88;  $P < 0,001$ ) [32]. Analýza údajov zo štúdie ODYSSEY Outcomes taktiež preukázala nižší výskyt závažných KV príhod (úmrtie v dôsledku ischemickej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna/nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda alebo nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu) pri alirokumabe v porovnaní s placebom (9,5 % vs 11,1 %; pomer rizík 0,85; 95% IS: 0,78–0,93;  $P < 0,001$ ) [34]. Zdá sa, že na rozdiel od statínov sa liečba PCSK9i nespája so zvýšením hladiny kreatínkinázy ani s myalgiou/svalovými symptómami a ukončenie liečby kvôli nežiaducim udalostiam je zriedkavé. So záujmom očakávame ďalšie údaje o dlhobodej bezpečnosti a účinnosti [35].

Medzi obmedzenia našej observačnej štúdie patria malá veľkosť niektorých podskupín, napríklad podskupiny pacientov s FH a podskupiny pacientov s intoleranciou statínov, ako aj neistá diagnóza FH u malej časti pacientov. Zmeny hladiny LDL-C v priebehu času by mali byť interpretované s obozretnosťou, a to vzhľadom na heterogénnu populáciu pacientov a rôznu dĺžku trvania ich LLT, ako aj na chybanie vopred definovaných intervalov vyšetrovania LDL-C. Niektoré nežiaduce udalosti mohli byť nedostatočne hlásené. Napriek tomu naše údaje poskytujú užitočný pohľad na spôsoby manažmentu hyperlipidémie a dosahovanie cieľových hodnôt LDL-C v celej krajine.

## Záver

Naše zistenia sa zhodujú s inými publikáciami zo Slovenska, pričom poukazujú na to, že značný podiel pacientov, ktorí sú liečení hypolipidemikami, nedostáva liečbu v súlade s európskymi odporúčaniami založenými na dôkazoch alebo nedosahuje cieľové hodnoty LDL-C. V dôsledku toho sú vystavení reziduálnemu riziku KV príhod, čo potvrdzujú naše výsledky. Naliehavo potrebujeme ďalšie koordinované úsilie na riešenie nenaplnených potrieb u týchto pacientov.

Túto štúdiu financovala spoločnosť Amgen (Europe GmbH).

## Konflikt záujmov

Autori deklarovali tieto konflikty záujmov: PharmDr. Alena Nemcová je zamestnankyňa spoločnosti Amgen. MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD. obdržala poplatky za konzultácie od spoločností Abbott, Amgen, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis, Servier, Valeant a honorár pre prednášajúceho od spoločností Amgen, MSD, Sanofi Aventis a Valeant.

## Podakovanie

Venkatesan Mudaliar z Quartesian, Bangalore, poskytol štatistickú analýzu. Julia Balfour z Northstar Medical Writing and Editing, Dundee, UK, poskytla podporu pri písaní medicínskeho textu (s finančnou podporou od spoločnosti Amgen).

Autori by chceli poďakovať všetkým pacientom a pracovníkom z participujúcich centier.

## Literatúra

1. Kannel WB. The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease, Section 30. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: The Framingham Study. 18-year follow-up. Washington, D.C., Dept. of Health, Education, and Welfare, Publication No. (NIH) 74–599, 1974.
2. Kannel WB. Range of serum cholesterol values in the population developing coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76(9 Suppl): 69C-77C. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)80474-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(99)80474-3)>.
3. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979; 90(1): 85–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-90-1-85>>.
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Fact sheet. Updated May 2017. [cit 09–10–2018]. Dostupné z WWW: <[https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))>.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Appendix A: Grouping of statins; 2016. [cit 21–11–2018]. Dostupné z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>>.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
7. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1769–1818. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz158>>.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018>>.
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehz455>>.
10. Marrett E, Zhao C, Zhang NJ et al. Limitations of real-world treatment with atorvastatin monotherapy for lowering LDL-C in high-risk



- cardiovascular patients in the US. *Vasc Health Risk Manag* 2014; 10: 237–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S54886>>.
11. Steinberg BA, Bhatt DL, Mehta S et al. Nine-year trends in achievement of risk factor goals in the US and European outpatients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2008; 156(4): 719–727. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.020>>.
12. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016; 246: 243–250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>>.
13. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis* 2016; 255: 200–209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.004>>.
14. Petrov I, Dumitrescu A, Snejdrlova M et al. Clinical Management of High and Very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study. *Adv Ther* 2019; 36(3):608–620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-0879-1>>.
15. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013; 34(13): 962–971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv015>>.
16. Pharmaceutical consumption. Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. [cit 9–11–2018]. Dostupné z WWW: <[https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015/pharmaceutical-consumption\\_health\\_glance-2015-68-en#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2015/pharmaceutical-consumption_health_glance-2015-68-en#page1)>.
17. OECD and European Observatory on Health Systems and Policies. Slovensko: Zdravotný Profil Krajiny 2017. [cit 20–09–2018]. Dostupné z WWW: <[https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/slovensko-zdravotny-profil-krajiny-2017\\_9789264285408-sk#page1](https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/slovensko-zdravotny-profil-krajiny-2017_9789264285408-sk#page1)>.
18. Psota M, Bandosz P, Goncalvesova E et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality rates in the Slovak Republic between 1993–2008. *PloS One* 2018; 13(1): e0190090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190090>>.
19. Murín J, Kamenský G et al. Register CLARIFY – pohľad na slovenské údaje po piatich rokoch. *Cardiology Lett* 2017; 26(4): 236–246.
20. Čaprnda M, Hencel J, Farkašovský J et al. Dosiachnutie cieľových hodnôt LDL cholesterolu efektívnejšou dávkou atorvastatínu 30 mg v praxi všeobecného lekára. *Via Pract* 2015; 12(5): 213–216.
21. Vohnout B, Fábryová Ľ, Klabník A et al. Treatment pattern of familial hypercholesterolemia in Slovakia: targets, treatment and obstacles in common practice. *Atherosclerosis* 2018; 277: 323–326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.857>>.
22. Banach M, Stulc T, Dent R et al. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol* 2016; 225: 184–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.075>>.
23. Stros ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36(17): 1012–1022. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>>.
24. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11):3956–3964. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1563>>.
25. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv273>>.
26. Vrablík M, Rašlová K, Freiburger T et al. Co je nejdůležitější pro pacienty s familiární hypercholesterolemii? Projekt MedPed v České a Slovenské republice. *AtheroRev* 2016; 1(1): 28–33.
27. Ceska R, Freiburger T, Vaclova M et al. ScreenPro FH: from the Czech MedPed to international collaboration. ScreenPro FH is a participating project of the EAS-FHCS. *Physiol Res* 2017; 66(Suppl 1): S85–S90.
28. Fábryová Ľ. Inhibitory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah. *AtheroRev* 2016; 1(1): 42–48.
29. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M et al. PCSK9: A Key Modulator of Cardiovascular Health. *Circ Res* 2014; 114(6): 1022–1036. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621>>.
30. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016; 37(6): 536–545. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv563>>.
31. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163(1): 40–51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14-2957>>.
32. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
33. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500–1509. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>>.
34. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>>.
35. Fábryová Ľ. Otvorené otázky z kardiovaskulárnych štúdií FOURIER a ODYSSEY Outcomes. *AtheroRev* 2018; 3(3): 209–212.

**MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.**

✉ [lfabryova@metaboliklinik.sk](mailto:lfabryova@metaboliklinik.sk)

MetabolIKLINIK, s.r.o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava, Slovenská republika  
**[www.metaboliklinik.sk](http://www.metaboliklinik.sk)**

*Doručeno do redakce 9. 5. 2019*

*Přijato po recenzi 11. 11. 2019*

# Vaskulární věk

Ondřej Petrák, Richard Češka

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

## Souhrn

Věk můžeme hodnotit podle mnoha kritérií. Samozřejmě, že objektivním měřítkem je kalendářní věk, který se však může lišit od biologického věku. Biologický věk pak více nebo méně koreluje s věkem vaskulárním. Pojem vaskulárního věku je založen na konstatování, že: „Člověk je tak starý, jak staré jsou jeho cévy.“ Proces cévního stárnutí začíná již od dětství. V zásadě lze na stárnutí tepen nahlížet ze dvou hledisek. Jednak je to tuhnutí tepen, ztráta jejich elasticity, jednak degenerativní změny a tvorba aterosklerotických plátů, které pak jsou příčinou ischemie, zejména v případě rozvoje atherotrombózy. Oba tyto děje můžeme monitorovat. Změnu elasticity (arteriosklerózu) zejména vyšetřováním rychlosti šíření pulzové vlny (Pulse Wave Velocity – PWV), aterosklerózu pak především neinvazivně ultrasonograficky nebo vyšetřením pomocí CT angiografie. Z klinického hlediska je potom především významné to, zda dokážeme vaskulární věk nějakým způsobem ovlivnit. V současné době existují důkazy, že aterosklerózu ovlivníme hypolipidemickou léčbou, arteriosklerózu zejména ACE inhibitory. Výše popsaná možnost ovlivnění cévního věku nás pak přivádí k dalšímu problému, a tím je compliance nemocných. Je vynikající, že v okamžiku, kdy máme k dispozici dva léky ovlivňující vaskulární věk, můžeme využít jejich fixní kombinaci. Ta je k dispozici jako kombinace atorvastatinu s perindoprilem.

**Klíčová slova:** ACE inhibitory – atorvastatin – CT angiografie – dyslipidemie – hypertenze – tloušťka intima-media (IMT) – perindopril – rychlost šíření pulzové vlny (PWV) – statiny – vaskulární věk

## Vascular age

### Summary

Age can be evaluated according to many criteria. Of course the objective measure is the calendar age which may differ from the biological age. The biological age more or less correlates with the vascular age. The concept of vascular age is based on the statement that “An individual is as old as his blood vessels”. The process of vascular aging already starts in childhood. Arterial aging may essentially be viewed from two standpoints. First, it involves stiffening of arteries and loss of their elasticity; second, degenerative changes and formation of atherosclerotic plaques occur, being the cause of ischemia, especially in case of the development of atherothrombosis. Both these processes can be monitored: The change of elasticity (arteriosclerosis) mainly by examination of pulse wave velocity (PWV), atherosclerosis then primarily with non-invasive methods, ultrasound or CT angiography examination. From the clinical point of view it is particularly important whether we can influence vascular age in some way. Evidence is available now that atherosclerosis can be affected by hypolipidemic treatment, arteriosclerosis then in particular by ACE inhibitors. The aforementioned possibility of influencing vascular age brings us to another problem, which is compliance of patients. With regard to that it is good that in a situation where we have two drugs affecting vascular age, we can use their fixed combination. It is available as a combination of atorvastatin and perindopril.

**Key words:** ACE inhibitors – atorvastatin – CT angiography – dyslipidemia – hypertension – intima media thickness (IMT) – perindopril – pulse wave velocity (PWV) – statins – vascular age

### Úvod

Věk je pozoruhodná veličina. I když samozřejmě základním, zcela objektivně měřitelným měřítkem je věk kalendářní, není vše zdaleka tak jednoduché. I v nemedicinském prostředí se často absolutní hodnota kalendářního věku zpochybňuje výrokem: „Věk je jen číslo“. Často je to v souvislosti se zdravotním stavem, vzhledem nebo výkonností nějaké „celebrity“. V medicinském prostředí ho-

voříme často o biologickém věku, který nás informuje daleko přesněji o skutečném biologickém stavu konkrétního jedince. Na biologickém věku se pak podepisuje především stav našich cév, což vyjádřil již v 17. století „anglický Hippocrates“ Thomas Sydenham (1624–1689), která prohlásil, že: „Člověk je tak starý, jako jeho artérie“.

Proces cévního stárnutí začíná již od dětství. Na stárnutí tepen musíme nahlížet ze dvou hledisek. Za prvé

sledujeme tuhnutí tepen, ztrátu jejich elasticity, tedy proces, který nazýváme arterioskleróza. Druhým hlediskem je pak rozvoj degenerativních změn cévní stěny, ukládání lipidů, ale i kalcia a dalších substancí, jejichž výsledkem je tvorba aterosklerotických plátů.

### Aortální rigidita – etiopatogenetické a diagnostické poznámky

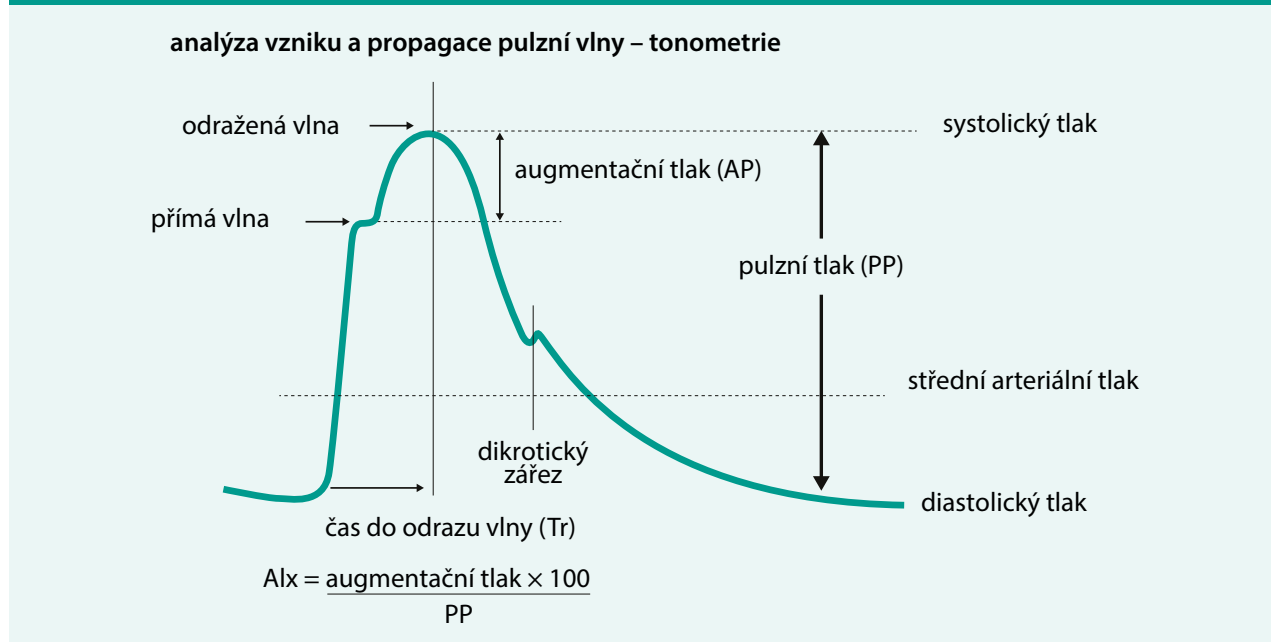
Centrální tepny elastického typu jsou v našem těle zastoupeny zejména ascendentní aortou s odstupujícími počátky tepen aortálního oblouku a částí descendentní aorty. Jejich funkce spočívá zejména v nárazníkové činnosti, neboť pomáhají přeměnit pulzní tok krve generovaný srdeční činností na kontinuální. Je to umožněno právě velkou pružností těchto cév, které se v systole levé komory rozpínají a pozvolna pasivně smršťují. Oproti tepnám muskulárního typu je zde typická hojná přítomnost elastických vláken v tunice medii. Jak člověk stárne, dochází k postupným degenerativním změnám i v elastických tepnách, které ztrácejí svou poddajnost dezintegrací elastických vláken a větší tvorbou kolagenního vaziva, které již nemá potřebnou pružnost. Arteriální hypertenze způsobuje identické změny elastických tepen, ale v časnějším věku. Důsledkem vysokého tlaku tedy dochází k rychlejšímu stárnutí tepen, než odpovídá kalendářnímu věku. Rozvoj tepenné tuhosti postihuje elastické tepny difúzně a ve svém důsledku postihuje zejména srdce, které pracuje proti vyššímu afterloadu, a to je jeden z mechanismů rozvoje srdečního selhání (zejména srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí). To je také rozdíl oproti ateroskleróze, která sice většinou probíhá současně s rozvojem tepenné tuhosti, ale posti-

huje cévy spíše regionálně a vede k poruše vedení s ischemií cílové tkáně nebo orgánu ve směru toku cévy. Proto se také v souvislosti s aortální rigiditou hovoří o arterioskleróze ve snaze odlišit tento proces od aterosklerózy.

Vyšetření vlastností centrálních tepen elastického typu se v posledních 10 letech stalo velmi populární metodou, která poskytuje cenné informace o stavu tepenného řečiště u nemocných s arteriální hypertenzí a může být užitečným pomocníkem v určení kardiiovaskulárního rizika a zahájení adekvátní léčby, stejně jako lze tuto metodu využít v monitorování efektivity zvolené antihypertenzní terapie. Je to právě jednoduchost, neinvazivnost a snadná reproducibilita a interpretovatelnost, které tuto metodu dělají zajímavou pro běžnou klinickou praxi.

Metodika, která se v rámci měření tuhosti tepen provádí, využívá principů aplanační tonometrie. Sonda přístroje se přikládá nad sledovanou tepnu a jemně se komprimuje proti kostěnému podloží. Jednotlivé pulzy se potom převádí na grafický záznam. Záznam pulzní vlny je sumací primární a sekundární tlakové vlny (obr. 1). Primární vlna je generována levou komorou a její tvar závisí na funkci levé komory srdeční a na vlastnostech centrálních elastických tepen. Jak se pulzová vlna šíří tepenným systémem, dochází v místě větvení rezistenčního řečiště k odrazu primární vlny a retrográdně se šíří sekundární (zpětná) vlna, jejíž charakteristiky závisí na rychlosti šíření pulzové vlny a místě odrazu. Za fyziologického stavu se sekundární vlna vrací do ascendentní aorty v časně diastolické fázi, čímž napomáhá perfuzi koronárního řečiště. Porušením elasticity tepen dojde k urychlení a časnému návratu sekundární vlny ještě do ejekční fáze levé komory a vzestupu afterloadu. Příznivý efekt na perfuzi koro-

**Obr. 1. Záznam pulzové vlny. Záznam ukazuje navýšení systolického tlaku důsledkem časného návratu odražené vlny.** Rozdíl tlaků mezi odraženou (sekundární) vlnou a dopřednou (primární) vlnou se označuje jako augmentační tlak. Poměr augmentačního tlaku k pulznímu tlaku se označuje jako augmentační index (AI)

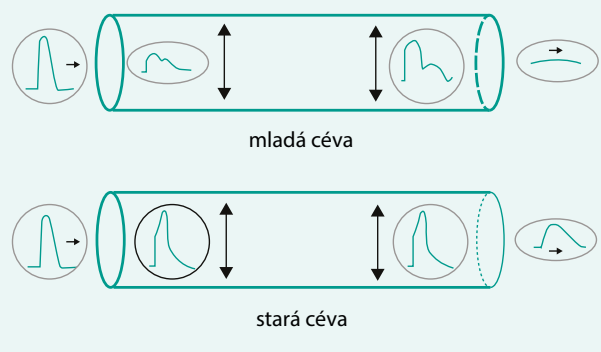


nárního řečiště tak odpadá. V grafickém záznamu dojde k vzestupu augmentačního tlaku, a tedy systolického krevního tlaku (obr. 1).

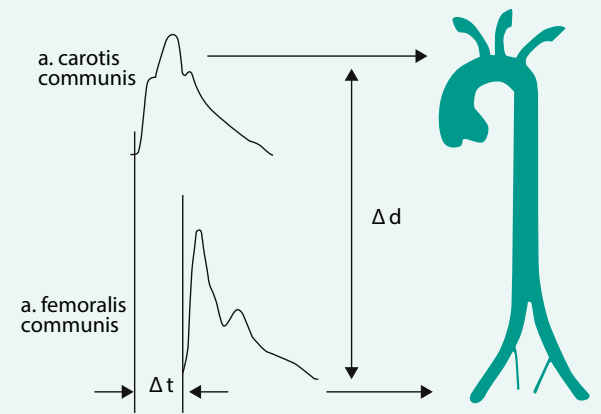
Z následné podrobné analýzy pulzové vlny lze získat informaci o navýšení systolického tlaku vyjadřované jako tzv. augmentační index (AI). U mladších jedinců může hodnota augmentačního indexu dosahovat záporných hodnot, ale s postupujícím věkem dochází k postupnému růstu hodnot až k hodnotám 50 % u starých osob nebo těžkých hypertoniků. Nicméně nutno podotknout, že AI je fragilnější než rychlost šíření pulzové vlny (Pulse Wave Velocity – PWV) a je ovlivňován i jinými faktory než krevním tlakem (tělesná výška, tepová frekvence, pohlaví). Součástí přístroje je zabudovaný software umožňující převod zjištěných hodnot z periferní cévy na hodnoty v centrálním tepenném řečišti. Centrální krevní tlak bývá u mladých lidí nižší než brachiální, což je důsledkem tzv. amplifikace krevního tlaku. S nárůstem tepenné tuhosti dochází k poruše amplifikace s vyrovnáním těchto hodnot, což je typický nález ve stáří (obr. 2).

Rychlost PWV patří k nejrobustnějším ukazatelům tepenné tuhosti a získala si největší oblibu. Právem je ozna-

**Obr. 2. Schematické znázornění šíření tlakové vlny tepenným systémem u různě starých jedinců. Amplifikace je patrna u mladých jedinců, zatímco s postupujícím věkem ubývá.**



**Obr. 3. Princip měření karotido-femorálního šíření pulzní vlny. Časová vzdálenost se měří na základě rozdílu v posunu tlakových vln měřených na krční a stehenní tepně**



čována za zlatý standard. Princip spočívá ve zjištění vzdálenosti mezi karotickou a femorální tepnou a následného časového posunu vln mezi těmito místy synchronizováno s EKG (obr. 3). Zjištěná hodnota je udávána v metrech za sekundu. Hodnoty nad 10 m/s jsou považovány za patologické v jakémkoliv věku.

Tyto výsledky mají i odraz v prognóze nemocných. Na obr. 4 pak můžeme dokumentovat, jak se rigidita cév podepisuje na prognóze hypertoniků.

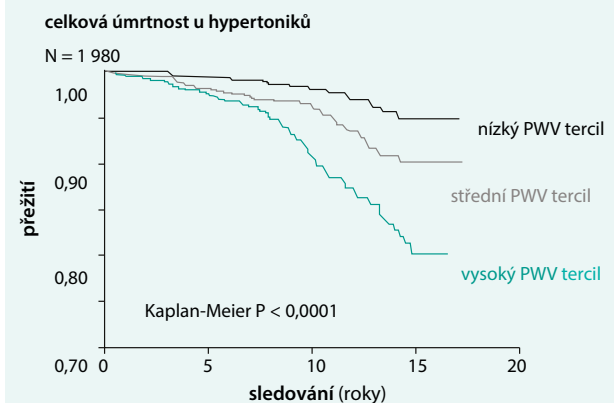
Je zajímavé, že s vyšší rychlostí šíření pulzní vlny je spojena nejen mortalita, ale např. i pokles mentálních funkcí při rozvoji demence. Ta nastupuje rychleji s vyšší PWV.

Významné je, že proces ztráty elasticity a cévního tuhnutí můžeme zvrátit např. podáním perindoprilu. Klinickým důkazem budiž metaanalýza výsledků klinických studií s perindoprilem, do které bylo zařazeno více než 150 000 osob. Ta prokázala snížení celkové mortality o 13 %! Samozřejmě, že tato statisticky významná změna byla podmíněna především redukcí kardiovaskulárních příhod.

### Ateroskleróza a aterotrombóza – etiopatogenetické a diagnostické poznámky

Ateroskleróza a aterotrombóza je druhou složkou vaskulárního stárnutí. Na tomto místě se asi sluší připomenout, že dyslipidemie, především zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu jsou považovány za naprosto základní (a jediný kauzální!) rizikový faktor rozvoje aterosklerózy. Ostatní rizikové faktory, jako je hypertenze, kouření či-

**Obr. 4. Celková úmrtnost hypertoniků dle tercilu PWV**



**Tab. Kauzální rizikové faktory, akcelerátory a markery aterosklerózy**

kauzální faktor	LDL-cholesterol
akcelerátor	kouření
akcelerátor	diabetes
akcelerátor	hypertenze
marker	homocystein
marker	CRP

garet nebo diabetes mellitus, jsou samozřejmě rovněž nesmírně významnými, nikoliv však kauzálními rizikovými faktory, ale akcelerátory aterosklerotického procesu (tab).

Aterosklerotický proces je možno samozřejmě vyšetřovat. Velký význam se nyní přikládá především diagnostice „preklinické“ aterosklerózy, tedy diagnostice v době, ve které nemocný ještě nemá obtíže (dle postižení stenokardie nebo klaudikace, případně obtíže způsobené poruchou cévního zásobení CNS). Klasická vyšetření preklinické aterosklerózy jsou: vyšetření kotníkových tlaků (Ankle Brachial Index – ABI), vyšetření karotid ultrasonograficky s měřením intimo-mediální tloušťky (IMT), nebo vyšetření CT angiografie s vyšetřením tzv. kalciového skóre.

Díky laskavosti prof. Malíka a doc. Lamberta z VFN v Praze prezentujeme jak USG vyšetření karotid, tak CT angiografii (obr. 5 a obr. 6).

Samozřejmě je nesmírně důležité, že máme opravdu velmi přesvědčivou evidenci o tom, že aterosklerotický

proces lze pozitivně ovlivnit podáváním statinů. Předpokládáme, že převážná většina čtenářů viděla opakovaně výsledky statinových studií, které jednoznačně přinášejí pozitivní výsledky. Neopakujeme tedy ani jednotlivé studie ani známou „pyramidu statinových studií“.

### Společné působení ACE inhibitorů a statinů na vaskulární věk

Byla to především studie ASCOT, která potvrdila redukcí kardiovaskulárních onemocnění po terapii statin + perindopril (+ amlodipin). Máme tedy i klinické doklady o tom, že aterosklerózu ovlivníme hypolipidemickou léčbou, arteriosklerózu zejména ACE inhibitory. Společné působení pak jednoznačně pozitivním směrem měníme prognózu našich nemocných. Zlepšujeme (snižujeme) vaskulární věk, zpomalujeme cévní stárnutí a redukuje kardiovaskulární příhody.

Výše popsaná možnost ovlivnění cévního věku nás pak přivádí k dalšímu problému, a tím je compliance nemocných. Ta je v tomto případě významně ovlivněna skutečností, že léčený pacient nemá žádné subjektivní obtíže, nic ho nebolí, tedy nevidí k léčbě a jejímu dodržování důvod.

Z dlouhodobých zkušeností je všeobecně známo, že adhezenci obecně zlepšuje užívání co nejmenšího počtu tablet. Je tedy ideální, že za situace, kdy máme k dispozici dva léky ovlivňující vaskulární věk, můžeme při léčbě využít jejich fixní kombinaci. Ta je k dispozici jako kombinace atorvastatinu s perindopilem.

*Podpořeno grantem MZ ČR 16-30345A a výzkumným programem UK Progres Q25.*

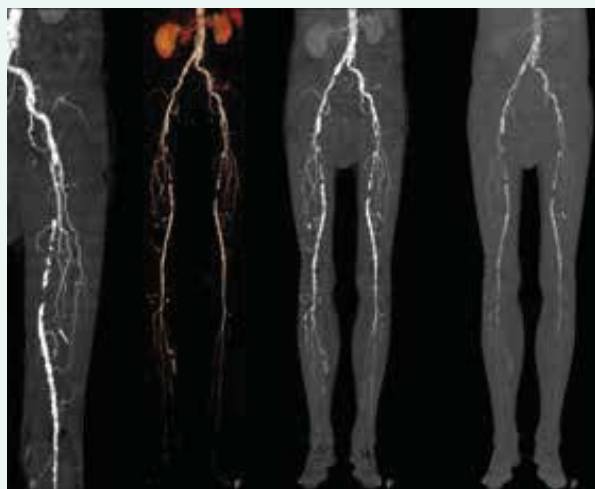
### Literatura

1. American Heart Association (2014). Why Cholesterol Matters. Dostupné z WWW: <[http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Why-Cholesterol-Matters\\_UCM\\_001212\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Why-Cholesterol-Matters_UCM_001212_Article.jsp)>. [07–2015].
2. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E et al. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One* 2015; 10(2): e0115270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115270>>.
3. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 580–591. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>>.
4. Jimenez JG, Rosen JB, Pirags V et al. The efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin combination compared with intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic subjects with and without metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 513–522. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12059>>.
5. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>>.
6. Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia* 2013; 56(4): 686–695. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2817-5>>.
7. Watts GF, Ooi EM. Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins. *Lancet* 2012; 380(9841): 541–543. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61301-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61301-4)>.

**Obr. 5. Aterosklerotické pláty v bulbu krční tepny znázorněné při duplexní sonografii**



**Obr. 6. Aterosklerotické postižení tepen dolních končetin při CT angiografii**



8. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. [European Society of Hypertension Working Group on Vascular S, Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries]. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30(3): 445–448. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>>.
9. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26(1): 2–9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.26.1.2>>
10. [Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration]. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2338–2350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>>.
11. Laurent S, Marais L, Boutouyrie P. The Noninvasive Assessment of Vascular Aging. *Can J Cardiol* 2016; 32(5): 669–679. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.039>>.
12. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236–1241. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.hyp.37.5.1236>>.

**prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FACP, FEFIM**

✉ [richard.ceska@vfn.cz](mailto:richard.ceska@vfn.cz)

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

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

*Doručeno do redakce 24. 10. 2019*

*Přijato po recenzi 12. 11. 2019*

# Ateroskleróza u pacientů s diabetem 1. typu

David Karásek

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

## Souhrn

Diabetes mellitus 1. typu je často asociován s časnou manifestací aterosklerózy, která představuje morfologický podklad makrovaskulárních komplikací diabetiků. Ateroskleróza u nemocných s diabetem 1. typu má určité specifické rysy, které vyplývají z odlišného podílu rizikových faktorů, přítomnosti diabetu a jeho komplikací. Sdělení se věnuje možnostem ovlivnění a detekce aterosklerotického procesu u těchto rizikových pacientů.

**Klíčová slova:** ateroskleróza – diabetes mellitus 1. typu – diabetické onemocnění ledvin – dyslipidemie – hypertenze – obezita

## Atherosclerosis in patients with type 1 diabetes

### Summary

Type 1 diabetes is often associated with the early manifestation of atherosclerosis, which represents the morphological basis for macrovascular complications of diabetics. Atherosclerosis in patients with type 1 diabetes shows certain specific features that result from different proportions of risk factors, the presence of diabetes and its complications. The paper deals with the possibilities of influencing and detecting the atherosclerotic process in these risk patients.

**Key words:** atherosclerosis – diabetic kidney disease – dyslipidemia – hypertension – obesity – type 1 diabetes

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) se dělí na diabetes 1. typu, 2. typu, ostatní specifické typy diabetu a gestační diabetes. Pro diabetes 1. typu (DM1T) je charakteristické autoimunitní postižení B-buněk Langerhansových ostrůvků s následným inzulínovým deficitem. Pacienti s DM1T představují menšinu nemocných s diabetem (v roce 2017 byla relativní prevalence DM1T v ČR 6,8 %) [1]. Nicméně díky pokrokům v léčbě se tito nemocní dožívají vyššího věku a narůstá tak u nich výskyt makrovaskulárních komplikací, jejichž morfologickým podkladem je ateroskleróza.

Kardiovaskulární (KV) onemocnění představují hlavní příčinu zvýšené mortality i morbidity diabetiků 1. typu a zejména to platí pro ženy [2]. Nedávná metaanalýza, která zahrnuje více než 200 000 jedinců, zjistila, že muži s DM1T mají ve srovnání se zdravými jedinci 5,7krát a ženy dokonce 11,3 vyšší riziko KV úmrtí [3]. Diabetičky 1. typu mají také asi 2krát vyšší incidenci nefatálních KV příhod. Např. data z britské databáze (UK GPRD) dokumentují 7,6krát vyšší riziko KV onemocnění u žen s DM1T při porovnání se zdravou populací, zatímco u mužů je zvýšené jen 3,6krát [4]. Absolutní KV riziko je u mužů i žen s DM1T podobné a ztrácí se tak protektivní efekt ženského pohlaví [2,5]. Podle nedávné švédské populační studie DM1T zvyšuje bez ohledu na pohlaví riziko infarktu myokardu (IM) 3,3krát, srdečního selhání

2,7krát a ischemické cévní mozkové příhody (CMP) 2,6krát [6]. U diabetiků 1. typu se také častěji setkáváme s výskytem subklinické aterosklerózy. V kohortě diabetiků 1. typu studie DCCT/EDCT mělo pozitivní nález koronárních kalcifikací asi 31 % účastníků [7]. Recentní norská studie (Dialong study) zjistila u nemocných s DM1T, který trval více než 45 let, že asi třetina má (dle CT angiografie) > 50% stenózu nejméně jedné z koronárních tepen, přičemž asi čtvrtina případů (24 %) nebyla do té doby diagnostikovaná [8]. DM1T tedy reprezentuje závažný rizikový faktor aterosklerózy, která jeví určité specifické rysy.

### Charakteristika aterosklerotických lézí u DM1T

Diabetici mají ve srovnání s nediabetickou populací cévní léze rozsáhlejší a četnější, typické je multifokální postižení. Kromě vícečetných změn se setkáváme častěji i s nálezy na menších, periferních cévách a na kolaterálách [9]. Aterosklerotické pláty diabetiků mají mnohem výraznější zánětlivý infiltrát a mají i větší nekrotické jádro. Pokročilé léze obsahují více kalcifikací, hemoragií do plátu a sekundárních trombotických změn (obr) [10]. Ve srovnání s diabetem 2. typu (DM2T) jeví aterosklerotické léze u diabetiků 1. typu určité odlišnosti. Jsou měkčí, s vyšším podílem vaziva a více koncentrické [11]. Podle CT angiografie obsahují podobné množství koronárních kalcifi-

fikací, jsou však většinou menší, s menším podílem obstrukce lumen. Limitovaná data svědčí o větším vlivu zánětlivé reakce na patogenezi aterosklerotických plátů u nemocných DM1T. Pro to svědčí i zvýšení prozánětlivých cytokinů a markerů zánětu a jejich asociace s cévním postižením [12]. Na odlišné morfologii plátů se zřejmě uplatňuje různý podíl jednotlivých rizikových faktorů aterosklerózy a délka jejich působení.

### Rizikové faktory aterosklerózy u nemocných s DM1T

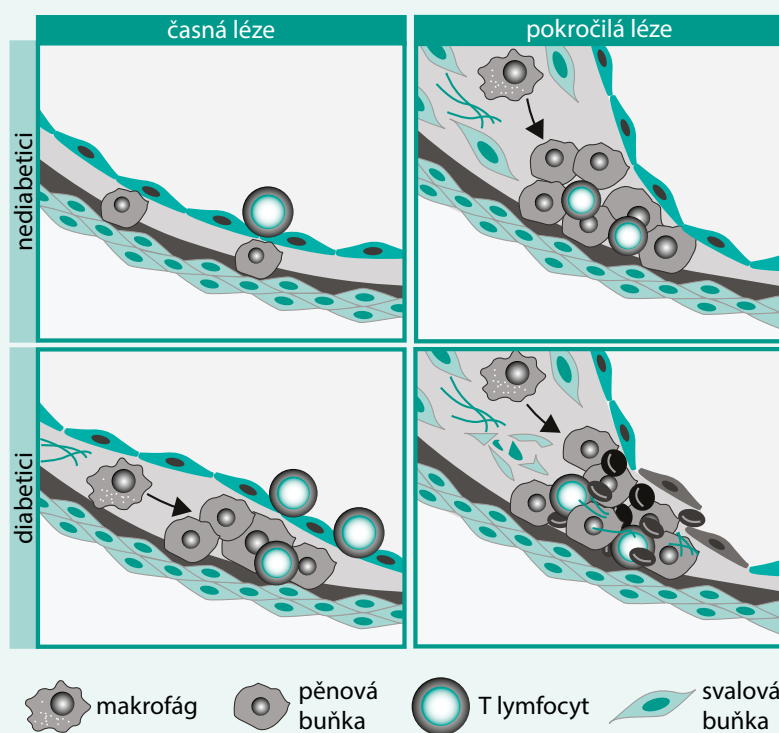
Tyto rizikové faktory můžeme rozdělit na nespecifické, které se vyskytují i v nediabetické populaci, a specifické, které souvisejí s přítomností diabetu a jeho trváním. Do první skupiny řadíme zejména dyslipidemii, hypertenzi, kouření, obezitu, nedostatek pohybu, věk a pohlaví. Do druhé skupiny pak patří samotný DM1T a jeho komplikace, které akcelerují aterosklerotický proces. Toto rozdělení není striktní, např. dyslipidemie může být projevem dekompenzace diabetu, nebo souvisí s přítomnou inzulinovou rezistencí v rámci obezity a metabolického syndromu. Taktéž hypertenze může být primární, nebo sekundární, na vrub diabetického onemocnění ledvin. Naopak obezita a s ní spojená inzulinová rezistence i u nemocných s DM1T potencují pomocí negativního ovlivnění glykemické kompenzace vývoj specifických diabetických komplikací.

### Dyslipidemie

U nemocných s DM1T je dyslipidemie většinou patrná při manifestaci či dekompenzaci diabetu a při adekvátní

léčbě dochází k úpravě lipidového spektra. Inzulin hraje důležitou roli při expresi a regulaci aktivity lipoproteinové lipázy (LPL). Při jeho nedostatku je aktivita LPL inhibována zvýšenou expresí apolipoproteinu C-III (apoC-III) v játrech. Inzulin také snižuje aktivitu hormon-senzitivní lipázy v tukové tkáni, a pokud chybí, je akcelerovaná lipolýza provázená zvýšenou nabídkou volných mastných kyselin. Ty jsou spolu s hyperglykemií stimulem pro syntézu triacylglyceridů (TAG) v játrech [9]. Dekompenzace DM1T je proto spojena především s hypertriglyceridemií, zvýšením hladin lipoproteinů o velmi nízké a střední hustotě a snížením hladin lipoproteinů o vysoké hustotě (HDL). Diabetici 1. typu mívají na rozdíl od diabetiků 2. typu také zvýšené hladiny lipoproteinu(a) – Lp(a), které klesají při lepší glykemické kontrole. U některých léčených nemocných (více u mužů) se setkáváme s vyšší tvorbou malých HDL částic (smHDL) a vyšší koncentrací HDL-cholesterolu (HDL-C) [12]. Tyto smHDL částice jsou však často dysfunkční a zvýšené hladiny HDL-C tak u nich nepředstavují kardiiovaskulárně protektivní faktor. Inzulin zvyšuje katabolismus lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) a snižuje jejich produkci. Přesto někteří autoři nalézají mírně vyšší koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) a nižší HDL-C i u léčených nemocných, zejména u mladých žen s DM1T [9,12]. Pokud dojde v rámci mikrovaskulárních komplikací k rozvoji diabetické nefropatie, může být přítomná dyslipidemie projevem nefrotického syndromu, chronického selhání ledvin, či specifických změn po transplantaci ledvin. S narůstající prevalencí obezity, která se nevyhýbá ani těmto nemocným (viz dále), se u některých jedinců (především u těch s abdominální

Obr. Porovnání časných a pozdních aterosklerotických lézí u diabetiků a nediabetiků. Upraveno podle [10]





obezitou) setkáváme i s typickou aterogenní dyslipidemií spojenou s dalšími projevy metabolického syndromu a inzulinové rezistence [9].

Většina příznivých dat svědčící pro redukcí KV rizika u nemocných s diabetem pomocí hypolipidemické léčby pochází ze studií provedených u diabetiků 2. typu. Metaanalýza, která zahrnuje 18 686 jedinců s obojím typem diabetu (1 466 mělo DM1T a 17 220 DM2T) léčených statinem, zjistila, že každé snížení LDL-C o 1,0 mmol/l vede k redukcí celkové mortality o 9 % a ke snížení incidence hlavních KV příhod o 21 % [13]. Redukce KV příhod byla u nemocných s DM1T stejná jako u nemocných s DM2T. Aktuální evropská doporučení [14,15] stratifikují nemocné s diabetem (včetně jedinců s DM1T) do rizikových kategorií (tab. 1) a každé přiřazují cílové hodnoty sledovaných parametrů lipidového spektra. Základem léčby diabetické dyslipidemie nadále zůstává terapie statinem v maximální tolerované dávce. V nových doporučeních je kladen důraz na intenzifikaci statinové terapie, která by měla předcházet kombinaci s dalším hypolipidemikem. Je zajímavé, že zatímco doporučení pro léčbu dyslipidemií (ESC/EAS – 2019) pouze nabádají ke zvážení kombinace s ezetimibem [14], tak ve stejnou dobu publikovaná doporučení pro léčbu diabetu, prediabetu a KV onemocnění (ESC ve spolupráci s EASD – 2019) tuto kombinaci jednoznačně doporučují, stejně jako podání PCSK9 inhibitorů v dalším kroku u diabetiků s velmi vysokým KV rizikem [15]. Podle těchto doporučení u nemocných s nízkým HDL-C a vysokými hladinami TAG mohou být zváženy také fibráty. Obojí doporučení se pak shodují, že data o významu hypolipidemické léčby jsou u nemocných s DM1T limitovaná. Nicméně léčba statiny bez ohledu na hladinu LDL-C by u těchto nemocných měla být zvážena, pokud jsou ve vysokém KV riziku. Měla by být také zvážována u asymptomatických jedinců s DM1T mladších 30 let (zejména pokud mají orgánové komplikace nebo LDL-C > 2,6 mmol/l), pokud se ovšem nejedná o ženy, které by mohly být potenciálně těhotné [14,15].

### Hypertenze

Přítomnost arteriální hypertenze bývá u nemocných s DM1T udávána v širokém rozmezí (8–41 %) podle kon-

krétní studované populace [16], závisí na věku sledovaných a trvání diabetu. Po 30 letech mají hypertenzi až dvě třetiny nemocných [17]. U pacientů s DM1T se hypertenze většinou dává do souvislosti s diabetickou nefropatií, nicméně bez ohledu na přítomnost chronického onemocnění ledvin (CKD) je u nich nezávislým rizikovým faktorem KV chorob [12]. Diabetici 1. typu s hypertenzí jsou většinou starší (muži), mají delší dobu diabetes a kromě častějších mikrovaskulárních komplikací mají také vyšší BMI, trpí více nadváhou či obezitou a jsou více inzulin-rezistentní [18]. Relativní hyperinzulinemie provázející inzulinovou rezistenci bývá spojována se zvýšením sympatické aktivity, retencí natria a vody. Předpokládá se, že v případě inzulinové rezistence převládá v cévním řečišti vazokonstrikční, vazoproliferativní a prozánětlivé působení inzulinu [9].

Léčba arteriální hypertenze ovlivňuje pozitivně výskyt mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací diabetiků, je však významná také pro redukcí KV úmrtí [19]. Většina informací opět pochází ze studií nemocných s DM2T. Zahájení antihypertenzní léčby u diabetiků je doporučeno, pokud je krevní tlak v ambulanci opakovaně > 140/90 mm Hg. Cílové hodnoty krevního tlaku jsou udávány 130/80 mm Hg (pokud nemocný toleruje mezi 120–130/70–80 mm Hg, u starších 65 let by systolický tlak měl být v rozmezí 130–139 mm Hg) [15,19]. Preferenčně jsou doporučeny ACE inhibitory nebo sartany v kombinaci s kalciovými blokátory či diuretiky. ACE inhibitory a sartany jsou u nemocných s DM1T vhodné i pro pozitivní ovlivnění CKD [20].

### Kouření

Kouření je u diabetiků asociované nejen s rizikem KV chorob, ale zhoršuje také inzulinovou rezistenci. Jeho prevalence se u nemocných s DM1T opět udává v širokém rozmezí (7–35 %) dle studované populace [16]. Prostřednictvím chronického zánětu a endotelové dysfunkce akceleruje aterosklerotický proces a spolupodílí se i na vzniku mikrovaskulárních komplikací, především u nemocných s DM1T [9,12]. Pokud diabetici přestanou kouřit, jejich vysoké KV riziko zejména v časně fázi přetrvává, ale potom postupně klesá [21]. Exkuřáci jsou na tom lépe než kuřáci, ale hůře než nekuřáci. Nejlepší

**Tab. 1. Kategorie diabetiků z pohledu kardiovaskulárního rizika a cílové hodnoty lipidových parametrů.**  
Upraveno podle ESC/EAS doporučení [14] a ESC/EASD doporučení z roku 2019 [15]

kategorie rizika		LDL-C	non-HDL-C	apoB
střední	mladí nemocní (DM1T < 35 let, DM2T < 50 let) s trváním diabetu < 10 let a bez dalších RF	< 2,6 mmol/l	< 3,4 mmol/l	< 1,0 g/l
vysoké	nemocní s DM ≥ 10 let, bez orgánových komplikací, nebo nemocní s dalšími RF	< 1,8 mmol/l a současně nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,6 mmol/l	< 0,8 g/l
velmi vysoké	nemocní s DM, s orgánovými komplikacemi, nebo ≥ 3 hlavními RF, nebo s časným vznikem a dlouhým trváním DM1T (≥ 20 let), všichni diabetici s přítomným KVO	< 1,4 mmol/l a zároveň nejméně 50% redukce vstupních hodnot bez léčby	< 2,2 mmol/l	< 0,65 g/l

apoB – apolipoprotein B DM – diabetes mellitus KVO – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol (non-HDL-C = celkový cholesterol – HDL-C) RF – rizikový faktor

tedy je, pokud diabetik kouřit vůbec nezačne. Po kouření je nutné aktivně pátrat a motivovat pacienty k nekouření. Měli by se vyhýbat i pasivnímu kouření. Při odvykání je možné využít kromě edukace a psychoterapie i substituční léčbu pomocí nikotinových přípravků. Závislost na tabáku lze také úspěšně ovlivnit podáváním vareniklinu anebo bupropionu [9,15].

### Obezita a inzulinová rezistence

Obezita je úzce spojena s metabolickým syndromem a DM2T, kde bývá přítomna u 80–90 % nemocných [9]. U diabetiků 1. typu nebyvala obezita častou komorbiditou, avšak stejně jako v běžné populaci výskyt obezity i u těchto nemocných narůstá. Longitudinální sledování ve studii DCCT/EDIC zaznamenalo nárůst její prevalence z 2 % (v letech 1983–1987) na 31 % (v roce 2005) [22]. Podle některých dat trpí v současné době nadváhou nebo obezitou až 50 % jedinců s DM1T [23]. S nárůstem obezity souvisí také vyšší výskyt dyslipidemie a hypertenze. V současné době bývá metabolický syndrom diagnostikován až u 45 % nemocných s DM1T [24]. Koincidence autoimunitní destrukce B-buněk Langerhansových ostrůvků vedoucí k DM1T spolu s narůstající inzulinovou rezistencí v rámci metabolického syndromu a obezity se někdy označuje jako „double diabetes“. Je spojen s horší metabolickou kontrolou, s nutností podávání vyšších dávek inzulinu a vyšším rizikem kardiovaskulárních onemocnění [25]. Inzulinová rezistence je také nezávislým prediktorem mikrovaskulárních komplikací a může být asociována s hypertrofií levé komory a diastolickou dysfunkcí [12].

Také u diabetiků 1. typu se může uplatnit komplexní léčba obezity, nicméně informace o jejím příznivém efektu na KV riziko těchto nemocných jsou omezené. Doporučuje se energetická restrikce (minus 500–700 kcal/den) a pravidelná pohybová aktivita (150 min/týden střední aerobní aktivity a 2krát týdně odporový trénink) [15,26]. Krátkodobá dieta s nízkým obsahem sacharidů, která brání vzestupům glykemie, nebyla spojena s příznivým ovlivněním hlavních KV rizikových faktorů [27]. Jako kardiovaskulárně protektivní se u diabetiků 1. typu spíše ukázala dieta s vysokým podílem vlákniny [28]. Fyzická aktivita může být u diabetiků limitovaná obavou z hypoglykemie anebo přítomností smyslových, či pohybových poruch. Několik prací zjistilo, že aerobní cvičení u nemocných s DM1T 3–4krát týdně alespoň 60 min po dobu 12–16 týdnů vede ke zlepšení inzulinové senzitivity o 20–40% [23]. Metaanalýza, která zahrnuje 6 randomizovaných studií (323 pacientů s DM1T), zjistila, že pravidelné cvičení alespoň 2krát týdně po 2 měsíce významně sníží hladinu glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) [29]. Kromě kompenzace diabetu a snížení dávek inzulinu zlepšuje cvičení také fyzickou zdatnost, upravuje funkci endotelu a lipidové spektrum. Pohybová aktivita u jedinců s DM1T pozitivně (významně u mužů) ovlivňuje i výskyt KV onemocnění a celkové mortality [30]. Také bariatrická chirurgie snižuje potřebu inzulinu a zlepšuje kompenzaci u diabetiků 1. typu [31]. Je však spojena s rizikem závažných hypoglykemií a diabetických

ketoacidóz. Objevují se první informace, že může snižovat riziko KV úmrtí, srdečního selhání a KV příhod, zejména CMP, i u těchto jedinců [32].

Také některá neinzulinová antidiabetika mohou u nemocných s DM1T ovlivnit inzulinovou rezistenci, vedou k redukci hmotnosti a snad i příznivě ovlivňují KV riziko. Z tohoto pohledu jsou zřejmě nejvýznamnější účinky metforminu, gliflozinů a agonistů pro glucagon like peptid 1 receptor (GLP1RA) [2]. Metaanalýza, která zahrnuje studie sledující efekt metforminu, zjistila, že přidání metforminu vede k signifikantnímu poklesu denní dávky inzulinu, hmotnosti nemocných a hladiny celkového cholesterolu i LDL-C [33]. Výsledky nedávno publikované studie REMOVAL, která hodnotila metabolické i kardiovaskulární účinky metforminu u diabetiků 1. typu, jsou poněkud rozpačité [34]. Ačkoli přechodně došlo k signifikantnímu poklesu glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ), na konci studie byly hodnoty  $HbA_{1c}$  stejné jako u jedinců bez metforminu. Léčba metforminem nicméně vedla k mírnému poklesu tělesné hmotnosti, LDL-C a denní dávky inzulinu. Nebyly sice rozdíly v redukci průměrné tloušťky intimy-medie společné karotidy (cIMT), ale byl zaznamenán rozdíl v maximální cIMT (což bylo až terciárním cílem studie). Zdá se tedy, že přidání metforminu u diabetiků 1. typu dlouhodobě nevede ke zlepšení glykemické kontroly, ale možná by mohlo být spojeno s redukcí kardiovaskulárního rizika, a to díky příznivému ovlivnění dalších rizikových faktorů, včetně poklesu hmotnosti a inzulinové rezistence [2].

Glifloziny jsou léky, které snižují hladinu glykemie nezávisle na působení inzulinu. Podávání gliflozinů je spojeno s redukcí hmotnosti a u nemocných s DM2T v sekundární prevenci vede k signifikantnímu poklesu aterosklerotických KV příhod [35]. Jejich hlavní význam spočívá v poklesu hospitalizací pro srdeční selhání a v ovlivnění diabetické nefropatie. Antiaterogenní působení gliflozinů je nejspíš nepřímé, a to prostřednictvím ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy. Na redukci KV příhod se zřejmě uplatňuje i přímý kardiometabolický efekt [36]. Bylo provedeno několik randomizovaných studií u nemocných s DM1T a nedávno byla publikována metaanalýza, která zjistila, že přidání gliflozinů u nich vedlo k signifikantnímu poklesu glykemie nalačno,  $HbA_{1c}$ , tělesné hmotnosti i denní dávky inzulinu. Nedošlo k nárůstu incidence hypoglykemií, genitálních či močových infekcí, byl však patrný vyšší výskyt diabetické ketoacidózy [37]. Dapagliflozin a sotagliflozin byl již Evropskou lékovou agenturou schválen pro adjuvantní léčbu obézních s DM1T, FDA však kvůli riziku ketoacidózy tuto indikaci zatím nepovolila [38].

Také léčba agonisty GLP-1 receptorů signifikantně snižuje riziko aterosklerotických KV příhod u diabetiků 2. typu v sekundární prevenci [35]. Kromě pozitivního ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy (hyperglykemie, hypertenze, dyslipidemie a obezity) se předpokládá i přímý antiaterogenní efekt této léčby daný jejich protizánětlivým, antiagregačním a vazodilatačním účinkem [36]. Zlepšují také funkci endotelu a inhibují migraci buněk hladkého

svalstva z medie do intimy tepen. U nemocných s DM1T bylo také provedeno několik menších studií s agonisty GLP1RA. V metaanalýze, která zahrnula jak jedince léčené GLP1RA, tak gliptiny vedlo přidání inkretinové léčby k významné redukci HbA<sub>1c</sub>, hmotnosti i dávek inzulínu [39]. Nebylo dokumentováno zvýšení rizika závažné hypoglykemie. Subanalýza ukázala, že k pozitivním výsledkům došlo jen při léčbě pomocí agonistů GLP1RA, kdežto podávání gliptinů nevedlo k významným změnám. Léčba GLP1RA tak zřejmě představuje atraktivní adjuvantní léčbu i pro nemocné s DM1T, nicméně stejně jako v případě gliptinů zatím chybí důkazy, že by u této skupiny nemocných byla spojena i s redukcí makrovaskulárních komplikací [40].

### Hyperglykemie a další rizikové faktory související s diabetem

Hyperglykemie představuje závažnější KV rizikový faktor u nemocných s DM1T než u nemocných s DM2T, u nichž se na KV riziku větší měrou podílejí další rizikové faktory jako dyslipidemie či hypertenze [2,9,41]. Na základě dlouhodobého sledování nemocných s DM1T ze studie DCCT/EDIC byly jako nejvýznamnější rizikové faktory KV onemocnění stanoveny věk a průměrný HbA<sub>1c</sub> [42]. Glykovaný hemoglobin a trvání diabetu patřily k hlavním prediktorům KV příhod také v dalších studovaných kohortách diabetiků 1. typu (studie EDC, Swedish National Diabetes Register apod) [2]. Hladina HbA<sub>1c</sub> silně korelovala zejména s rizikem fatálních KV příhod [12].

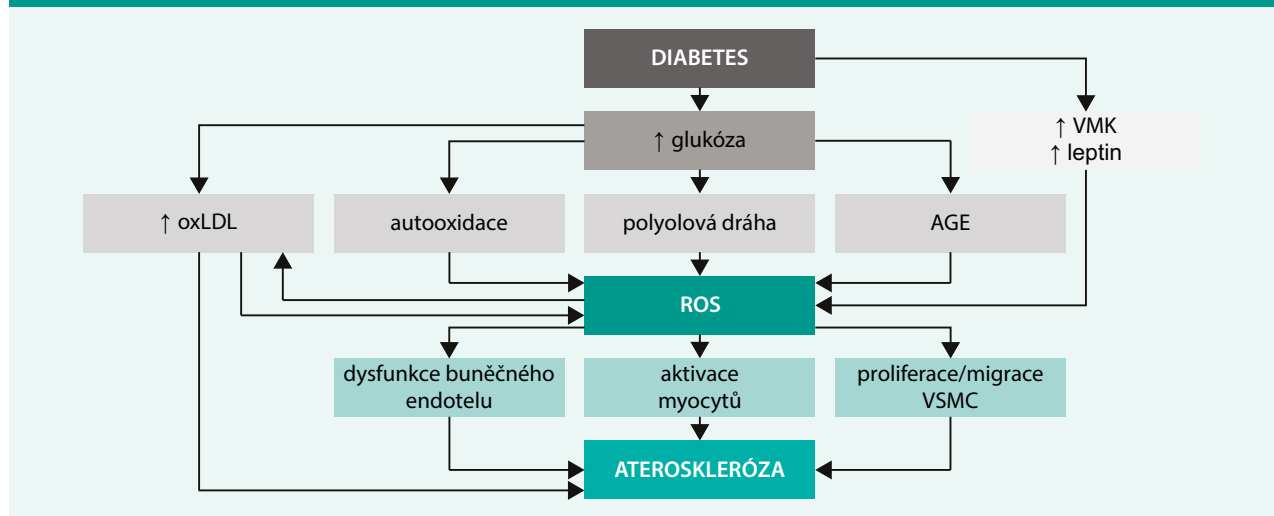
Chronická hyperglykemie akceleruje aterosklerotický proces především indukci oxidativního stresu a zvýšením tvorby reaktivních forem kyslíku [43]. Uplatňuje se cesta aktivace proteinkinázy C a nukleárního faktoru κB (NF-κB), hexozaminová signální cesta, glykooxidace a lipoperoxidace. Oxidační stres potencuje endotelovou dysfunkci vyjádřenou tendencí k vazospazmům, zvýšenou adhezí zánětlivých buněk a aktivovaných krevních

destiček, které spolu s hyperkoagulačním stavem a chronickým zánětem přispívají k cévnímu poškození diabetiků (schéma). Tyto patofyziologické mechanismy nepostihují pouze intimu, ale promítají se také do funkčních a morfolozických změn dalších arteriálních vrstev vedoucích k jejich zvýšené rigiditě. Zvýšená tuhost cévní stěny je faktorem, který potencuje aterosklerotický proces a podílí se také na patogenezi dalších KV onemocnění [9].

Během dlouhodobého sledování nemocných s DM1T (DCCT/EDCT) bylo prokázáno, že intenzifikovaná inzulínová terapie (během 6,5 let studie DCCT) vedla ve srovnání s konvenční terapií k významné redukci incidence hlavních KV příhod o 32 % [44]. Existují data ze švédského registru (Swedish National Diabetes Register), která ukazují, že používání inzulínových pump u nemocných s DM1T bylo při porovnání s intenzifikovanou injekční léčbou spojeno s 23% poklesem celkové mortality, 42% snížením KV mortality a 45% poklesem úmrtí na ICHS [45]. Kromě zlepšení glykemické kompenzace, redukce glykemické variability a snížení rizika hypoglykemie se předpokládá také pozitivní efekt inzulínu na úpravu lipidového spektra (viz výše) [2,9].

Diabetické onemocnění ledvin představuje u DM1T samostatný KV rizikový faktor [12]. Jak albuminurie, tak pokles glomerulární filtrace negativně ovlivňují osud nemocných. Přítomnost diabetické nefropatie je automaticky řadí do kategorie osob s velmi vysokým KV rizikem (tab. 1). Terapie diabetického onemocnění ledvin spočívá v adekvátní glykemické kontrole, léčbě hypertenze s preferencí ACE inhibitorů nebo sartanů a ev. v restrikci příjmu proteinů (0,8 g/kg na den u jedinců, kteří nejsou dialyzováni) [15,20]. K redukcí KV rizika nemocných s CKD přispívá i optimální léčba dyslipidemie [9,14]. Zatím nejsou k dispozici informace, zda pozitivní ovlivnění diabetické nefropatie pomocí gliptinů dokumentované u nemocných s DM2T můžeme extrapolovat i na jedince s DM1T. Mohla by na to odpovědět

**Schéma. Podíl chronické hyperglykemie na patogenezi aterosklerózy. Upraveno podle [43]**



AGE – konečné produkty pozdní glykace oxLDL – oxidované LDL-částice VMK – volné mastné kyseliny VSMC – buňky cévní hladké svaloviny ROS – reaktivní formy kyslíku

probíhající studie s empagliflozinem (EMPA-KIDNEY), která je zaměřená na renální a KV ukazatele u jedinců s CKD a zahrnuje také nemocné s DM1T.

Diabetici mají častější výskyt trombotických komplikací, včetně pokročilých aterosklerotických lézí. Na protrombogenním stavu se podílí dysfunkce endotelu, zvýšená adheze i agregace trombocytů, zvýšená generace trombinu, hyperfibrinogenemie, inhibice plazminu (zvýšení hladin inhibitoru aktivátoru plazminogenu – PAI-1) a chronická zánět [46]. Dle aktuálních doporučení [15] zůstává antiagregační léčba v primární prevenci rezervovaná jen ke zvažení u diabetiků s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem. Plně je pak indikovaná u diabetiků v sekundární prevenci KV chorob.

### Detekce aterosklerózy u asymptomatických jedinců

Současná doporučení [15] v případě podezření na aterosklerotické KV onemocnění diabetiků doporučují kromě klidového EKG vyšetření a echokardiografie také zvážit ultrasonografické vyšetření karotických a femorálních tepen. Není doporučeno rutinně měřit společnou tloušťku vrstvy intimy a medie. Za průkaz subklinické aterosklerózy, který může modifikovat rizikovou kategorii nemocného, se považuje pouze nález aterosklerotického plátu [14]. Modifikovat KV riziko lze také na základě vyšetření ABI (ankle-brachial index). Stanovení kalciového skóre pomocí CT může být zvaženo u asymptomatických jedinců se středním KV rizikem. Pro screening ICHS u asymptomatických nemocných s diabetem pak mají být zvažovány CT koronarografie a funkční zátěžová vyšetření. Kromě rutinního stanovení albuminurie nejsou doporučeny žádné další biochemické markery KV poškození [15].

### Závěr

Ateroskleróza je podkladem makrovaskulárních komplikací nemocných s DM1T, které reprezentují hlavní příčinu jejich zvýšené mortality i morbidity. Má určité spe-

cifické rysy, které zřejmě vyplývají z odlišného podílu jednotlivých rizikových faktorů a délky jejich působení. Intenzivní kontrola glykemie, lipidů a krevního tlaku spolu s režimovými opatřeními (spočívajícími v zanechání kouření, zvýšení fyzické aktivity a dosažení optimální tělesné hmotnosti) a použití antiagregační terapie u vybrané skupiny nemocných jsou v současné době nejúčinnější prostředky k regresi, či alespoň zastavení progresu aterosklerotických změn (tab. 2). Pro další ovlivnění KV rizika diabetiků se jeví jako perspektivní také přidání některých neinzulinových antidiabetik (gliflozinů, agonistů GLP1RA či metforminu) a u obézních jedinců pak využití možností bariatrické chirurgie. Nicméně jednoznačný průkaz o účinnosti těchto terapeutických opatření na redukcí KV onemocnění u jedinců s DM1T zatím chybí. Komplexní přístup zahrnující nejen adekvátní kompenzaci glykemie, ale též intervenci dalších rizikových faktorů tedy z dnešního pohledu představuje u této skupiny pacientů nejlepší způsob ovlivnění aterosklerotického procesu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

### Literatura

1. Diabetologie, péče o diabetiky. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Dostupné z WWW: <<https://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/diabetologie-pece-diabetiky>>.
2. Schofield J, Ho J, Soran H. Cardiovascular Risk in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 2019; 10(3): 773–789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0612-8>>.
3. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD et al. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(3): 198–206. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70248-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70248-7)>.
4. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 798–804. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diicare.29.04.06.dc05-1433>>.

**Tab. 2. Souhrn hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob u nemocných s diabetem včetně jejich cílových hodnot. Upraveno podle ESC/EASD doporučení z roku 2019 [15]**

rizikový faktor	cíle, cílové hodnoty, doporučení
lipidy	viz tab. 1
krevní tlak	cílová hodnota systolického krevního tlaku pro většinu dospělých je 130 mm Hg, pokud nemocní tolerují < 130 mm Hg, ale neměla by klesnout < 120 mm Hg; u starších nemocných (> 65 let) by měla být v intervalu 130–139 mm Hg
glykemická kontrola	pro většinu dospělých je cílová hodnota HbA <sub>1c</sub> < 53 mmol/mol; méně přísná cílová hodnota HbA <sub>1c</sub> < 64 mmol/mol (případně i < 75 mmol/mol) může být vhodná pro seniory; přísnější cílová hodnota HbA <sub>1c</sub> < 48 mmol/mol může být navržena individuálně, pokud není spojena s výskytem významné hypoglykemie nebo jiných nepříznivých účinků léčby
protrombogenní stav	antiagregační léčba je indikovaná pouze u nemocných s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem
kouření	zanechání kouření je striktně doporučeno
fyzická aktivita	střední až intenzivní aktivita ≥ 150 min/týden kombinující aerobní cvičení a odporový trénink
tělesná hmotnost	důraz na stabilizaci hmotnosti u diabetiků s nadváhou nebo obézních na základě kalorické rovnováhy a na redukcí hmotnosti u jedinců s poruchou glukózové tolerance, aby se zabránilo rozvoji diabetu
dietní návyky	u obézních pacientů se doporučuje snížení kalorického příjmu; není stanoveno ideální zastoupení sacharidů, bílkovin a tuků pro všechny nemocné s diabetem

5. Harjutsalo V, Thomas MC, Forsblom C et al. FinnDiane Study Group. Risk of coronary artery disease and stroke according to sex and presence of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(12): 2759–2767. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13456>>.
6. Larsson SC, Wallin A, Håkansson N et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2018; 262: 66–70. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.099>>.
7. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S et al. [DCCT/EDIC Research Group]. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55(12): 3556–3565. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db06-0653>>.
8. Holte KB, Svanteson M, Hanssen KF et al. Undiagnosed coronary artery disease in long-term type 1 diabetes. The Dialong study. *J Diabetes Complications* 2019; 33(5): 383–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.01.006>>.
9. Karásek D. Diabetická dyslipidemie. Maxdorf: Praha 2018. ISBN 978–80–7345–556–9.
10. Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC et al. Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques? *Circ Res* 2007; 100(6): 769–781. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000259589.34348.74>>.
11. Djaberi R, Schuijff JD, Boersma E et al. Differences in atherosclerotic plaque burden and morphology between type 1 and 2 diabetes as assessed by multislice computed tomography. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1507–1512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0320>>.
12. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(10): 2843–2863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1720>>.
13. Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607): 117–125. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)>.
14. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
16. Lee SJ, Patel M, Jones CM et al. Cardiovascular disease and type 1 diabetes: prevalence, prediction and management in an ageing population. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(6): 347–374. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2040622315598502>>.
17. Nathan DM, Bayless M, Cleary P et al. [DCCT/EDIC Research Group]. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 2013; 62(12): 3976–3986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db13-1093>>.
18. Chillarón JJ, Sales MP, Flores-Le-Roux JA et al. Insulin resistance and hypertension in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2011; 25(4): 232–236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2011.03.006>>.
19. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [ESC Scientific Document Group]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
20. [American Diabetes Association]. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl. 1): S105–S118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-S010>>.
21. Pan A, Wang Y, Talaei M et al. Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Circulation* 2015; 132(19): 1795–1804. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926>>.
22. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group]. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). *Arch Intern Med* 2009; 169(14): 1307–1316. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.193>>.
23. Schechter R, Reutrakul S. Management of Severe Insulin Resistance in Patients with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15(10): 77. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0641-2>>.
24. Gingras V, Leroux C, Fortin A et al. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Metab* 2017; 43(3): 217–222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.10.007>>.
25. Merger SR, Kerner W, Stadler M et al. DPV Initiative; German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 119: 48–56. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.06.003>>.
26. Bramante CT, Lee CJ, Gudzone KA. Treatment of Obesity in Patients With Diabetes. *Diabetes Spectr* 2017; 30(4): 237–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/ds17-0030>>.
27. Ranjan A, Schmidt S, Damm-Frydenberg C et al. Short-term effects of a low carbohydrate diet on glycaemic variables and cardiovascular risk markers in patients with type 1 diabetes: a randomized open-label crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1479–1484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12953>>.
28. Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N et al. [EPCS Group]. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2132–2141. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2550-0>>.
29. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM et al. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106(3): 393–400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.038>>.
30. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K et al. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012; 55(3): 542–551. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2403-2>>.
31. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR et al. Bariatric Surgery in Obese Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 941–948. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-2732>>.
32. Höskuldottir G, Ekelund J, Miftaraj M et al. Type 1 diabetes and obesity: Could bariatric surgery be safe and beneficial option? Presented at: European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting; Sept. 16–20, 2019. Barcelona, Spain.
33. Liu C, Wu D, Zheng X et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(12): 142–148. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0190>>.
34. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I et al. [REMOVAL Study Group]. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8): 597–609. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30194-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30194-8)>.
35. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139(17): 2022–2031. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>>.

36. Khat DZ, Husain M. Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep* 2018; 18(7): 45. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1011-7>>.
37. Chen J, Fan F, Wang JY et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 44128. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep44128>>.
38. Llano A, McKay G, Fisher M. SGLT inhibitors for people with type 1 diabetes. *Prac Diabetes* 2019. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/pdi.2222>>.
39. Wang W, Gao Y, Chen D et al. Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 129: 213–223. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.05.007>>.
40. Guyton J, Jeon M, Brooks A. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 1 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76(21): 1739–1748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/zxz179>>.
41. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59(11): 2298–2307. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>>.
42. [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group]. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2016; 65(5): 1370–1379. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db15-1517>>.
43. Bo Hyun Kim BH, Son SM. Mechanism of Developing Diabetic Vascular Complication by Oxidative Stress. *J Korean Endocr Soc* 2006; 21(6): 448–459. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3803/jkes.2006.21.6.448>>.
44. [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group]. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 686–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1990>>.
45. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350: h3234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3234>>.
46. Patti G, Cavallari I, Andreotti F et al. Working Group on Thrombosis of the Italian Society of Cardiology. Prevention of atherothrombotic events in patients with diabetes mellitus: from antithrombotic therapies to new-generation glucose-lowering drugs. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16(2): 113–130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41569-018-0080-2>>.

**doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.**

✉ [david.karasek@fnol.cz](mailto:david.karasek@fnol.cz)

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

[www.fnol.cz](http://www.fnol.cz)

*Doručeno do redakce 28. 10. 2019*

*Přijato po recenzi: 12. 11. 2019*

# Hypertriglyceridemie a riziko aterosklerózy

Rudolf Poledne, Jan Kovář

*Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha*

## Souhrn

Historie studia hypertriglyceridemie jako rizikového faktoru aterosklerózy se táhne celé půlstoletí. Význam tohoto parametru měřeného nalačno není zcela jasný, protože po adjustaci na koncentraci HDL-cholesterolu se statistická významnost mezi koncentrací triglyceridů a kardiovaskulárním rizikem ztrácí. Za riziko spojené s hypertriglyceridemií jsou zřejmě odpovědné remnantní lipoproteiny chylomikronů a částic velmi nízké hustoty (VLDL) měřené postprandiálně. Se stoupající koncentrací triglyceridů měřených v sytém stavu roste riziko infarktu myokardu postupně až na pětinasobek.

**Klíčová slova:** inzulinová rezistence – játra – riziko aterosklerózy – triglyceridy

## Hypertriglyceridemia and atherosclerosis risk

### Summary

The history of studying hypertriglyceridemia as a risk factor for atherosclerosis has been going on for a half a century. The significance of this parameter as measured in fasting state is not entirely clear, since the statistical significance between triglyceride concentration and cardiovascular risk is lost after adjustment to HDL-cholesterol concentration. Remnant particles of chylomicrons and very low density lipoproteins measured postprandially appear to be responsible for the risk associated with hypertriglyceridemia. As the concentration of non-fasting triglycerides increases, the risk of myocardial infarction increases gradually up to five times.

**Key words:** atherosclerosis risk – insulin resistance – liver – triglyceride

### Úvod

Studium rizikových faktorů aterosklerózy začíná brzy po skončení 2. světové války, neboť po období dlouhodobého nedostatku za válečných let se v poválečném období zvýšila spotřeba živočišných tuků a celkové energie, což projevilo rychlým nárůstem mortality na klinické komplikace aterosklerózy.

V roce 1953 zjišťuje Gofman [1], že koncentrace triglyceridy bohatých lipoproteinů je zvýšena u pacientů s infarktem myokardu. Už v roce 1973 publikuje Donald Zilversmit [2] rozsáhlý přehled, jak lipoproteiny bohaté na triglyceridy stimulují aterosklerózu. Jejich vliv na aterogenezi je jednoznačně synergní s vlivem molekul cholesterolu v nízkodenzitních lipoproteinech (LDL), který byl ale již v té době mnohem lépe prostudován. V následující přehledné práci Zilversmit podrobně popisuje možný mechanismus vlivu velkých lipoproteinových částic na arteriální stěnu [3]. Mastné kyseliny uvolněné při hydrolýze triglyceridů těchto částic po jejich navázání na povrch endotelu mohou nepříznivě ovlivnit metabolismus v endotelu i subendoteliálních buňkách. Navíc Zilversmit [3] dokumentuje, že remnanty chylomikronů a velmi nízkodenzitních lipoproteinů (VLDL) – částečně zmenšené částice po hydrolýze části jejich

triglyceridů – přímo vstupují do arteriální stěny. Právě tyto zmenšené remnantní částice mají tedy přímý aterogenní vliv.

### Triglyceridy a HDL-cholesterol

Po dvou dekádách od pionýrské práce Donalda Zilversmita se objevuje celá řada publikací, které popisují studie analyzující vztah hypertriglyceridemie ke klinickým komplikacím aterosklerózy, zejména infarktu myokardu. Řada z nich asociaci triglyceridů ke vzniku koronárních nemocí potvrzuje [4], ale jiné práce ukazují, že koncentrace triglyceridů po adjustaci na koncentraci HDL-cholesterolu nepředstavuje další riziko. To by znamenalo, že aterogenní vliv částic bohatých na triglyceridy není rizikovým faktorem nezávislým. To je do značné míry pochopitelné, víme-li, že v průběhu lipolýzy triglyceridů částic chylomikronů a VLDL se z nich odštěpuje část povrchů obsahující apolipoproteiny, neesterifikovaný cholesterol a fosfolipidy, a tento materiál je přenesen na částice HDL. V tomto procesu mohou vznikat i malé nespecifické objekty, které mají charakter lipoproteinů a připomínají nascentní částice HDL produkované v játrech. Eficientní hydrolýza triglyceridů chylomikronů a VLDL v cirkulaci tedy snižuje triglyceridemii a současně vede ke zvýšení HDL-chole-

sterolu, což dobře vysvětluje známou negativní korelaci mezi těmito parametry běžně stanovovanými při klinicko-biochemickém vyšetření. Při zvýšené koncentraci chylomikronů a VLDL v cirkulaci je rovněž zvýšena výměna triglyceridů těchto částic za estery cholesterolu z částic HDL zprostředkovaná cholesterol ester transferovým proteinem (CETP).

Ve své přelomové práci shrnula Melissa Austin [5] výsledky klinických studií aterogenity vyšších koncentrací triglyceridy bohatých částic a ukázala, že i když je samostatný vliv hypertriglyceridemie ve všech případech signifikantní, jeho význam se postupně snižuje po adjustaci na další rizikové faktory kardiovaskulárních nemocí, zejména na koncentraci HDL-cholesterolu. Krátce poté vydal National Institute of Health své stanovisko, ve kterém konstatoval, že data o aterogenním vlivu triglyceridů nejsou jednoznačná. I když v některých studiích jsou silné asociace prokázány, dosud chybí důkaz kauzality asociace triglyceridy bohatých lipoproteinů k riziku kardiovaskulárních onemocnění [6].

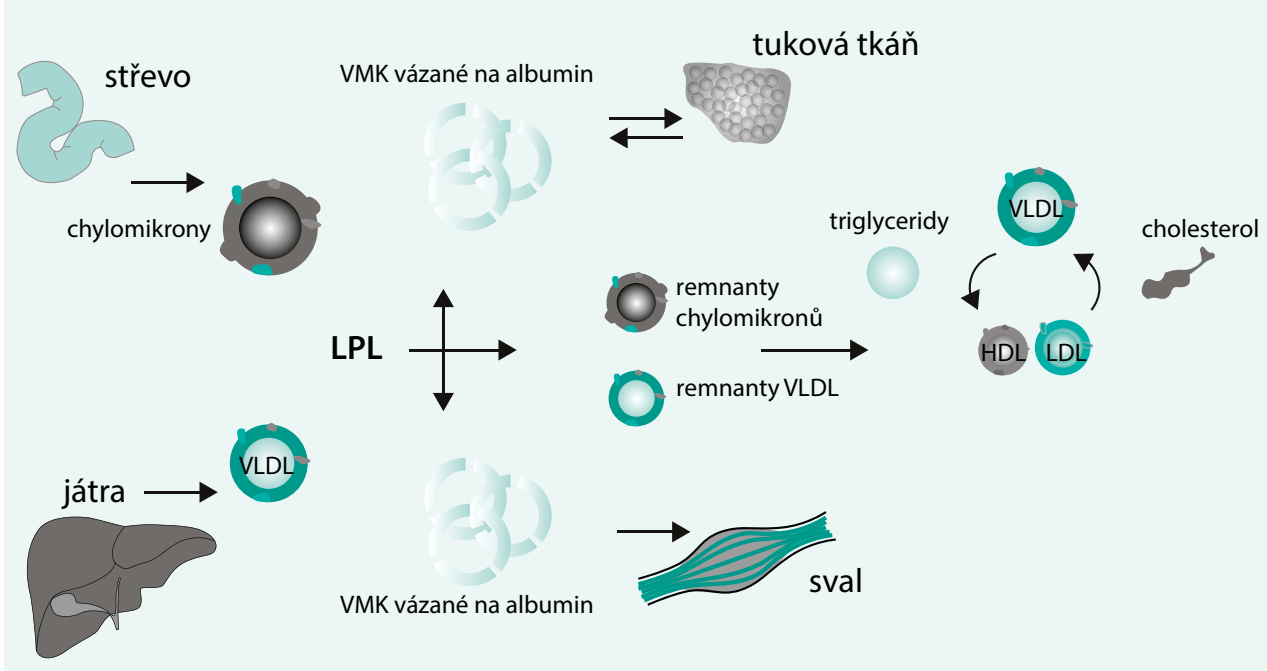
V roce 1996 byla Hokansonem a Austinovou [8] publikována rozsáhlá metaanalýza celkem 17 studií sledujících prospektivně celkem 56 000 jedinců po dobu mezi 7 a 17 roky (hlavními zahrnutými studiemi byly Paris Prospective Study > 6 000, Stockholm Prospective Study

> 6 000, Framingham Heart Study > 5 000 a Prospective Cardiovascular Münster Study > 4 000). Ve většině případů bylo zvoleno tvrdé kritérium – kardiovaskulární smrt. Prakticky ve všech studiích univariátní analýza prokazuje významné riziko vyšších koncentrací triglyceridů měřených nalačno. Multivariátní analýza – po adjustaci na další rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (koncentrace HDL-cholesterolu, celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, BMI a krevní tlak) – pak ukázala, že kardiovaskulární riziko spojené se zvýšením triglyceridemie o 1 mmol/l vzrůstá o 14 % u mužů a dokonce o 37 % u žen. Výsledky této studie lze považovat za definitivní odpověď na otázku, zda zvýšená koncentrace triglyceridů v séru nalačno zvyšuje riziko infarktu myokardu. Navíc demonstrovala, že riziko je překvapivě výrazně vyšší u žen.

### Hyperchylomikronemie

Chylomikrony se vyskytují v lidském séru postprandiálně. Po 8 hod lačnění jsou u zdravých jedinců již zcela odbourány působením lipoproteinové lipázy (schéma 1). Tento enzym lokalizovaný na membráně endoteliálních buněk cévy štěpí triglyceridy z vnitřní části lipoproteinů. Jedinci s geneticky podmíněnou ztrátou funkce lipoproteinové lipázy nejsou schopni chylomikrony z cirkulace odstranit a koncentrace triglyceridů může

**Schéma 1. Chylomikrony produkované ve střevě nesou do cirkulace exogenní triglyceridy, podobně jako VLDL jaterního původu transportují do cirkulace triglyceridy z endogenních zdrojů. Hydrolýzou triglyceridů chylomikronů a VLDL lipoproteinovou lipázou vznikají volné mastné kyseliny, které jsou vychytány tkáněmi, kde slouží jako zdroj energie (sval, játra) nebo se ukládají znovu jako triglyceridy (tuková tkáň). Menší část mastných kyselin uniká do cirkulace, v níž cirkuluje navázána na albumin. Chylomikrony a VLDL, které ztratily podstatnou část triglyceridů, označujeme jako remnanty. Uvolněné povrchové složky chylomikronů a VLDL (apolipoproteiny, fosfolipidy a neesterifikovaný cholesterol) jsou přeneseny na HDL. Mezi částicemi nesoucími triglyceridy a částicemi nesoucími cholesterol dochází k intenzivní výměně triglyceridů a esterů cholesterolu zprostředkovanou cholesterol ester transferovým proteinem (CETP).**





být až o 2 řády vyšší než u zdravých jedinců. Vedle této vzácné autozomálně recesivní poruchy se vyskytuje poněkud častěji i multifaktoriální hyperchylomikronemie, která je způsobena kombinovaným působením několika genů. Hlavní klinickou komplikací hyperchylomikronemie je riziko ataky akutní pankreatitidy.

### Metabolismus VLDL

Jak je patrné ze schématu 2, játra získávají volné mastné kyseliny pro tvorbu triglyceridů ze 3 různých zdrojů. Patrně nejdůležitějším zdrojem jsou mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně v procesu lipolýzy katalyzovaném koordinovaným účinkem několika lipáz [7]. Za hladovění jsou mastné kyseliny uvolněné z tukové tkáně zčásti využity jako zdroj energie v mimojaterních tkáních a oxidovány v mitochondriích. Neutilizované volné mastné kyseliny se pak vychytávají v játrech. Lipolýza v buňkách tukové tkáně je aktivována za hladovění a inhibována v postprandiálním stavu inzulinem. U jedinců s nadváhou a obezitou a také u jedinců s nízkou fyzickou aktivitou je tuková tkáň vůči účinkům inzulinu rezistentní a uvolňuje volné mastné kyseliny i v období dostatečného přísunu energie z akutně vstřebávaných živin. Dalším zdrojem mastných kyselin jsou mastné kyseliny triglyceridů remnantních částic vychytávané do jater prostřednictvím lipoproteinových receptorů. K těmto 2 vnějším zdrojům mastných kyselin přispívá ještě tvorba mastných kyselin syntetizovaných z netukových prekurzorů přímo v hepatocyty v procesu označovaném jako de novo lipogeneze. Výsledkem zvýšené aktivity všech těchto 3 cest je hromadění triglyceridů v hepatocyty. V historicky vzdálené minulosti za častého hladovění, při vyšší fyzické aktivitě, a tedy při dostatečné

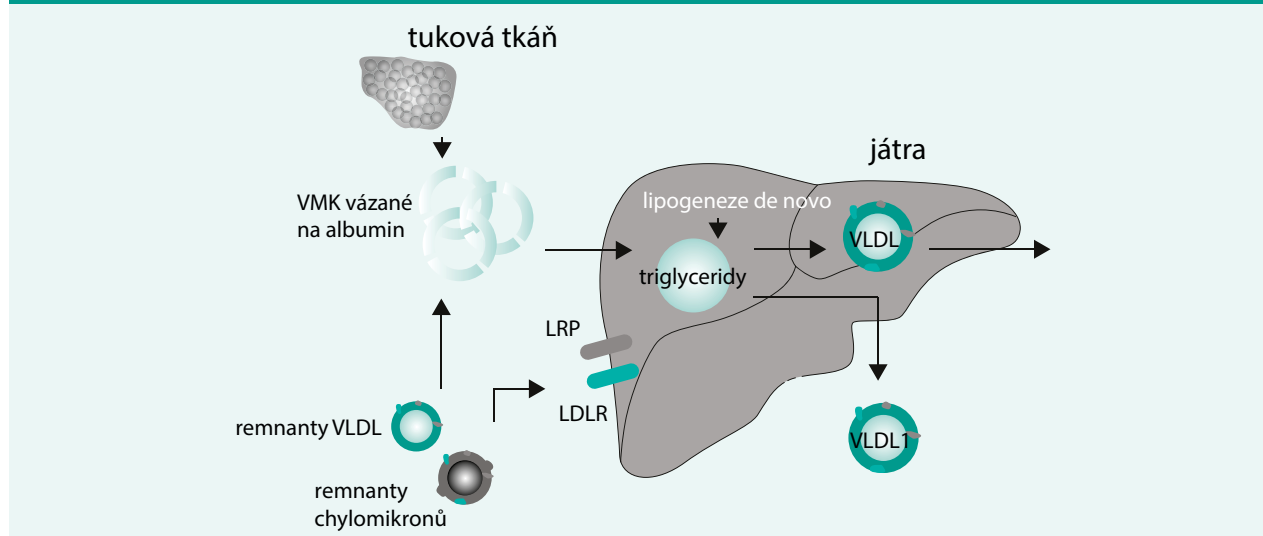
citlivosti k inzulinu byl obsah triglyceridů v játrech nízký. Náš současný životní styl však vede často k hromadění triglyceridů v jaterním parenchymu, což u nás postihuje až 50 % mužské populace. Tento fenomén je intenzivně studován v řadě laboratoří ve světě jako nealkoholové tukové jaterní onemocnění a nealkoholová steatohepatitida (NAFLD a NASH). U nás je výskyt tohoto onemocnění pravděpodobně častější zejména proto, že zvýšená konzumace alkoholu (a především piva) hromadění triglyceridů v hepatocyty výrazně podporuje. Játra za normálních podmínek produkují VLDL rychlostí, která udržuje koncentraci jaterních triglyceridů v rozmezí 2–4 % (váhových). Při zvětšení jaterního poolu triglyceridů je snahou jater se jejich nadbytkem zbavit. Játra produkují VLDL částice s vysokým obsahem triglyceridů označované jako VLDL-1 [9]. Vzestup koncentrace větších částic VLDL-1 v cirkulaci vede ke vzniku menších částic LDL. Tyto malé denzní LDL mají výrazně zvýšenou aterogenitu a jsou součástí typické dyslipoproteinemie s vyšší koncentrací triglyceridů a nižší koncentrací HDL-cholesterolu.

Všechny tyto metabolické změny naznačují, že játra hrají mimořádnou úlohu při tvorbě aterogenních lipoproteinů. To je v souladu s již starším stanoviskem Richarda Havla [10], že aterogeneze je chorobou jater.

### Koncentrace triglyceridů nalačno a v sytém stavu

Ve všech klinických studiích analyzovaných J. Hokansonem a M. Austinovou [8] byl krevní vzorek pacientů nabit nalačno, tak jak je běžné pro náběry na klinickou biochemii. To je ale v zásadním rozporu s původními pracemi Donalda Zilversmita, který považuje za aterogenní částice remnanty chylomikronů a VLDL, které jsou v plazmě

**Schéma 2. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou v tukové tkáni jsou exogenním zdrojem pro játra stejně jako remnantní triglyceridy, které jsou vychytány v játrech specifickými receptory. Třetím zdrojem mastných kyselin je pak jejich syntéza de novo z netukových prekurzorů. Všechny tyto 3 zdroje přispívají k poolu jaterních triglyceridů. Za fyziologických podmínek jsou játra schopna udržet normální koncentraci triglyceridů intracelulárně a nadbytku se zbaví produkcí normálních VLDL. Při hromadění jaterních triglyceridů vznikají částice VLDL-1 nesoucí mnohem více triglyceridů.**



přítomny především v postprandiální fázi. Jeho experimentální práce jasně dokazují, že aterogenní jsou remnanty, které prostupují endoteliální bariérou artérie a přinášejí cholesterol do subendoteliálního prostoru. Koncentraci remnantů není ovšem možné stanovit standardními metodami klinické biochemie. Ačkoli jsou v současné době k dispozici diagnostické kity japonských výrobců, interpretace získaných výsledků není zcela jednoznačná a problémem je i vysoká cena vyšetření.

V současné době se proto často používá odhad koncentrace cholesterolu remnantních částic výpočtem podle následující rovnice:

$$\text{cholesterol remnantů} = \text{T-C} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$$

T-C – celkový cholesterol HDL-C – HDL-cholesterol LDL-C – LDL-cholesterol

### Poučení z kodaňské studie

Poslední rozsáhlá studie o kardiovaskulárním riziku spojeném s vyšší koncentrací triglyceridů byla publikována v roce 2010 [11]. Shrnuje výsledky rozsáhlé prospektivní studie Copenhagen City Heart Study, ve které bylo více než 14 000 mužů a žen vyšetřeno v letech 1976–1978 a sledována mortalita na infarkt myokardu, výskyt ICHS a celková mortalita. Díky sledovanému počtu jedinců a délce projektu bylo možné podrobně analyzovat kardiovaskulární riziko koncentrace cholesterolu a také triglyceridů v sytém stavu. Na začátku studie se autoři rozhodli, že z praktických důvodů nemohou tak velký počet jedinců vyšetřit ráno nalačno, a protože hlavním cílem bylo sledovat riziko cholesterolemie (která není běžným jídlem prakticky ovlivněna), prováděli vyšetřování v průběhu celého dne a podmínka lačnění nebyla vyšetřovaným osobám zdůrazněna. Protože si počátek studie pamatujeme z tehdejších rozhovorů s 2 hlavními autory studie (R. Poledne), víme, že toto rozhodnutí bylo ryze praktické. V současné době je ale tento fakt autory zcela opomíjen. Výsledky studie jsou totiž mimořádně zajímavé. Jak u mužů, tak u žen riziko úmrtí na infarkt myokardu i výskyt ICHS vzrůstá s cholesterolemii v sytém stavu, ale efekt je statisticky významný až od 7 mmol/l u mužů, a dokonce od 8 mmol/l u žen. To je pochopitelné, neboť se kombinuje riziko spojené s LDL-cholesterolem s vlivem koncentrace protektivních HDL-částic. Naopak riziko spojené se zvyšující se koncentrací triglyceridů (v sytém stavu) roste mnohem rychleji. V porovnání s jedinci s triglyceridemií do 1 mmol/l je riziko významně zvýšeno pro všechny další koncentrace triglyceridů. Negativní vliv spojený se vzrůstající triglyceridemií je významný nejen pro úmrtí na infarkt myokardu, ale i pro celkovou mortalitu. Navíc koncentrace cholesterolu měřená v remnantních částicích roste jen velmi pomalu s koncentrací celkového cholesterolu, zatímco s rostoucí koncentrací celkových triglyceridů roste velmi rychle a zvyšuje se v porovnání s kontrolní skupinou (triglyceridy pod 1 mmol/l) až 5násobně. To jednoznačně ukazuje, že vliv remnantních částic na riziko rozvoje aterosklerózy je velmi výrazný. V popsané studii byli jedinci

vyšetřeni v různém stavu sytosti, bez ohledu na složení posledního jídla a dobu, která uplynula k vlastnímu náběru krve. Výrazné rozdíly tedy platí pro velký epidemiologický vzorek; v praktické medicíně je ale nelze pro odhad individuálního rizika spojeného s koncentrací remnantních částic využít. Alternativním řešením by bylo vyšetření postprandiální triglyceridemie po definované tukové zátěži. Takové vyšetření není ovšem v běžné klinické praxi z časových a technických důvodů proveditelné, neboť triglyceridemie by měla být hodnocena až 6 hod po podání tukové zátěže. Doporučení panelu evropských odborníků [12], podle kterého se stanovení triglyceridů provádí již po 4 hod, je zřejmě nedostatečné.

### Genetika hypertriglyceridemií

Analýzou genetických polymorfizmů v rozsáhlém souboru pacientů R. Hegeleho [13] bylo zjištěno, že koncentrace triglyceridů nad hranici 1,7 mmol/l až do koncentrace 10 mmol/l je poruchou polygenní. Koncentrace triglyceridů nad 10 mmol/l jsou obvykle poruchou monogenní, u které je největším rizikem atak akutní pankreatitidy. Naopak triglyceridemie v oblasti 2–10 mmol/l představují výrazně zvýšené riziko infarktu myokardu.

### Terapie hypertriglyceridemií

Podobně jako terapie zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu je prvním krokem terapie hypertriglyceridemií intervence životního stylu. V případě triglyceridů je tento přístup mnohem důležitější než farmakoterapie. Snížení tělesné hmotnosti, a tedy snížení množství ektopického tuku je hlavní cestou pro snížení koncentrace triglyceridů v cirkulaci. Protože řada dietně indukovaných hypertriglyceridemií je ještě potencovaná spotřebou alkoholu (zejména piva), je abstinence velmi důležitá. U hypertriglyceridemií nad 10 mmol/l je navíc nutné snížit příjem alimentárního tuku. Doporučená farmakoterapie polygenní hypertriglyceridemie představuje podání fibrátů v kombinaci s většími dávkami mastných kyselin řady omega-3 (více než 2–3 g/den). I tento způsob terapie má ale relativně malou účinnost.

### Závěr

Po téměř půl století studia aterogenního vlivu hypertriglyceridemie je zřejmé, že se vracíme k původnímu názoru Donalda Zilversmita. Koncentrace triglyceridů zvýšená nad hodnotu 1,7 mmol/l nalačno (na základě současných doporučení evropských odborných společností) je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik kardiovaskulárních onemocnění. Podstatou tohoto rizika je zvýšená koncentrace remnantních lipoproteinů v postprandiální fázi. Účinnou terapií je změna životního stylu a zvýšená fyzická aktivita vedoucí ke snížení tělesné hmotnosti, množství ektopického tuku a koncentrace triglyceridů v plazmě. Tato terapie je velmi účinná, ale v praxi poměrně těžce dosažitelná.

## Literatura

- Gofman J, Strisower B, deLalla O et al. Index of coronary artery atherogenesis. *Mod Med* 1953; 21: 119–140.
- Zilversmit DB. A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. *Circ Res* 1973; 33(6): 633–638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.res.33.6.633>>.
- Zilversmit DB. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins. *Clin Chem* 1995; 41(1): 153–158.
- Criqui MH, Heiss G, Cohn R et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328(17): 1220–1225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281702>>.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(1): 2–14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.11.1.2>>.
- NIH Consensus conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. *JAMA* 1993; 269(4): 505–510.
- Young SG, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes Dev* 2013; 27(5): 459–484. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1101/gad.209296.112>>.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(2): 213–219
- Adiels M, Taskinen MR, Packard C et al. Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 2006; 49(4): 755–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-0125-z>>.
- Havel RJ. George Lyman Duff memorial lecture. Role of the liver in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1985; 5(6): 569–580. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.atv.5.6.569>>.
- Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A et al. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med* 2011; 270(1): 65–75. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02333.x>>.
- Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J et al. Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: An expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011; 9(3): 258–270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2174/157016111795495549>>.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: Implications for definition, diagnosis and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 2(8): 655–666. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8)>.

**prof. Ing. Rudolf Poledne, CSc.**

✉ [rudolf.poledne@ikem.cz](mailto:rudolf.poledne@ikem.cz)

Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Centrum experimentální medicíny IKEM

[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

*Doručeno do redakce 3. 11. 2019*

*Přijato po recenzi: 12. 11. 2019*

# Vyhlazování aterosklerózy nejen v dolních končetinách

Jan Piřha<sup>1,2</sup>, Věra Boháčová<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

<sup>2</sup>Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

<sup>3</sup>Fórum zdravé výživy, z.s., Praha

## Souhrn

Většina pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) je postižena ischemickou chorobou srdeční a dalšími cévními komplikacemi, často fatálními. ICHDK je proto ukazatelem velmi vysokého rizika úmrtí. Hlavními rizikovými faktory jsou kouření a diabetes mellitus; oba faktory lze teoreticky velice úspěšně korigovat. U pacientů s ICHDK je často přítomná i smíšená dyslipidemie: jedná se o mírně až středně zvýšenou hladinu LDL-cholesterolu a triglyceridů. Nicméně protože jsou pacienti ve velmi vysokém riziku úmrtí na kardiovaskulární příčinu, i mírně zvýšená hladina LDL-cholesterolu je nebezpečná a je oprávněný důvod ji snižovat k velice nízkým hodnotám, nižším než 1,4 mmol/l. U těchto pacientů je tedy nutná komplexní intervence všech rizikových faktorů, eradikace kouření, kontrola diabetu, ale především snížení LDL-cholesterolu. V následujícím článku je převážně praktický návod, jak toho dosáhnout.

**Klíčová slova:** dyslipidemie – farmakologická léčba – ischemická choroba dolních končetin – režimová opatření – rizikové faktory

## Extermination of atherosclerosis not only in lower extremities

### Summary

Majority of patients with peripheral artery disease (PAD) are affected by coronary artery disease and other vascular complications, often fatal. PAD is, therefore, powerful indicator of a very high risk of death. The main risk factors are smoking and diabetes mellitus; both factors can be corrected very successfully, in theory. In most of patients suffering from PAD mixed dyslipidemia is found, which presents by moderately elevated LDL-cholesterol and triglyceride levels. However, since PAD patients are at a very high risk of cardiovascular death, even moderately elevated LDL-cholesterol levels are very dangerous and should be kept below 1.4 mmol/l. Therefore, these patients require a comprehensive intervention of all risk factors, smoking eradication, diabetes control, but most importantly, LDL-cholesterol reduction. In the following article practical approach how to get risk factors under control is presented.

**Key words:** dyslipidemia – lifestyle management – peripheral artery disease – pharmacotherapy – risk factors

### Úvod

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) u nás rozhodně nepatří mezi vzácné choroby. Naopak, patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění a postihuje až 5 % osob starších 55 let [1]. Žádaná vzácnost by však mohla relativně brzy nastat, pokud bychom společně s našimi pacienty dodržovali již ověřené léčebné postupy [2,3]. Na počátku všeho snažení jsou režimová opatření, na konci léčebného řetězce pak náročné léčebné technologie zahrnující revaskularizační zákroky, aplikaci kmenových buněk a další sofistikované metody. Je však třeba si uvědomit, že i když vyvinuté technologie dokáží zachraňovat končetiny a zlep-

šují kvalitu života, je u většiny pacientů s ICHDK hlavní příčinou úmrtí ischemická choroba srdeční. Obě onemocnění sdílejí společné rizikové faktory vedoucí ke vzniku nestabilních aterosklerotických lézí. Co si často neuvědomujeme je, že aterosklerotické pláty lze stabilizovat již v našich ambulancích tak, aby se výrazně snížilo riziko trombotického uzávěru postižených tepen s následnými klinickými příhodami. Dobrá prevence v ambulantní péči tedy zachraňuje životy v mnohem větším měřítku než sofistikované metody ve vysoce odborných centrech, i když to na první mediální pohled není zřejmé. K tomu, aby tato léčba byla úspěšná, je třeba znát kardiovaskulární rizikové faktory a vědět,

jak je účinně kontrolovat. Zejména v oblasti krevních lipidů a zřejmě i v oblasti léčby diabetes mellitus, tedy v oblasti metabolických poruch vedoucích k aterosklerotickému procesu, nastal či nastává v poslední době veliký posun. V následujícím článku jsme si proto dovolili podat přehled v této oblasti a pokusili se o praktický návod, jak konkrétně postupovat.

### Hlavní rizikové faktory

Hlavními rizikovými faktory ICHDK na populační úrovni jsou kouření a diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Velice zhoubná, ale zároveň i velice častá je kombinace obou těchto faktorů. U pacientů s ICHDK situaci nezlepšuje ani téměř všudypřítomná smíšená dyslipidemie, tedy mírně až středně zvýšená hladina LDL-cholesterolu a triglyceridů (kauzální role nízkého HDL-cholesterolu je nyní zpochybňována). Často je také přítomna hypertenze. Všechny tyto faktory lze hned na počátku výrazně ovlivnit změnou životního stylu. K dosažení bezpečných hodnot, zejména lipidů, ale i ostatních se však u naprosté většiny pacientů postižených ICHDK neobejdeme bez farmakologické léčby; u poměrně malé části je pak třeba ještě náročnější a komplikovanější léčba, ke které je nutné stav pacienta konzultovat se specializovaným pracovištěm. V poměrně nedávném souhrnném článku zabývajícím se především léčbou ICHDK je naprostá většina doporučení zaměřena právě na ovlivnění rizikových faktorů [4].

#### Optimální hodnoty rizikových faktorů u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin:

- nekuřák/nekuřačka
- cvičí 30 min denně, především se zaměřením na dolní končetiny, při snížené pohyblivosti možné i cvičení horními končetinami
- obvod pasu je < 80 cm u žen, < 94 cm u mužů
- krevní tlak v rozmezí 130–140/80–90 mm Hg, u kritických stenóz karotických/končetinových tepen 140–150/90–95 mm Hg
- LDL-cholesterol < 1,4 mmol/l, u pacientů s mnohočetným postižením tepenného řečiště/opakovanými klinickými kardiovaskulárními příhodami < 1,0 mmol/l
- triglyceridy ideálně < 1,7 mmol/l

### Změna životního stylu

Základem je anulovat kouření a znásobit cvičení/pohybovou aktivitu. Tato opatření dokáží výrazně a příznivě ovlivnit i metabolické faktory, glykemii a lipidogram, často i vyšší krevní tlak. Anulování kouření je poměrně svízelné, úspěšnost se pohybuje do 20–40 % i ve specializovaných centrech používajících intenzivněji farmakoterapii. To však není důvodem tento faktor neintervenovat. Důležitou roli může hrát i pasivní kouření – tedy sdílení domácnosti s kuřáky. Z hlediska pohybové léčby se teoreticky nejvíce osvědčilo organizované cvičení pod dohledem odborníků, domácí cvičení mělo menší efekt [5]. V současnosti máme velmi průkazná data ze studie Predimed (Prevención con Dieta Mediterránea)

o účinku dietní terapie, v tomto případě středomořské diety doplněné panenským olivovým olejem, případně ořechy na snížení výskytu ICHDK [6]. V případě hypertenze je důležité také nezapomínat na dietní opatření a diety ověřené kontrolovanými studiemi, mezi které patří dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [7], tedy opatření zaměřená zejména na omezení soli, ale i celkově velmi vhodná k zorientování pacienta v základních dietních návycích.

Z námi provedené intervenční studie u 73 pacientů vyplynulo, že po cílené a intenzivní intervenci životního stylu došlo v rámci životosprávy k výrazným pozitivním změnám v dietních a především pohybových návycích u motivovaných pacientů v péči motivovaných lékařů [8]. S těmito změnami zřejmě souvisel i výrazný pokles hladin LDL-cholesterolu, který byl způsoben i doplněním hypolipemické terapie. Je také nutné zmínit, že i přes výrazný pokles LDL-cholesterolu jeho hladiny zdaleka nedosahovaly v současnosti doporučených cílových hodnot. I přes určitý úspěch však téměř dvě třetiny pacientů nebyly schopny dokončit celé sledování. Nebylo dosaženo výrazného snížení prevalence kouření a pravidelného příjmu stravy. Také jen necelá třetina lékařů primární péče zůstala aktivní po celou dobu projektu. Nicméně, spolupráce se zbývajícími lékaři byla velice efektivní. Dalším přínosem projektu bylo vytvoření edukačních materiálů, které jsou nyní k dispozici pro vysoce rizikové pacienty.

#### Rady lékaře a nutričního terapeuta, které dobře fungovaly

- Snízte spotřebu másla a sádla a nahraďte je rostlinnými oleji a dalšími tuky obsahujícími více rostlinných tuků.
- Snízte spotřebu uzenin a jiných masných výrobků.
- Zvyšte spotřebu ovoce a zeleniny.
- Omezte konzumaci smažených potravin.
- Omezte spotřebu dortů, cukrovinek a slazených nápojů.
- Zvyšte fyzickou aktivitu.

#### Rady lékaře a nutričního terapeuta, které fungovaly hůře

- Omezte, ukončete kouření.
- Stravujte se pravidelně.

### Praktický přístup

První větou při intervenci rizikových faktorů je např. upozornit pacienty s ICHDK, že máme přesvědčivá data o pacientech, kteří nespolupracují a mají následně až 10krát vyšší výskyt závažných cévních příhod včetně amputací dolních končetin a srdečně-cévních úmrtí během pouhého roku sledování [9]. Po jedné větě o nutnosti ukončení kouření je jistě vhodné většině kuřáků, kteří mají s ukončením kouření problémy, doporučit pomoc na pracovištích, která se touto problematikou specificky zabývají, tedy poradnu pro kuřáky/adiktologické poradny [10]; je jistě dobré mít k dispozici příslušný kontakt. U většiny silných kuřáků je vhodné zvážit i farmakologickou tera-

pii (vareniklin a bupropion), zde hraje roli i případný doplatek anebo indikační a preskripn omezen. Ne zcela jednoznane je doporuen elektronických cigaret a nikotinových náplastí, ale i tyto postupy mohou prnst uspch. Přes všechny obavy vetřina elektronických cigaret i dalřch nhrařek stále prnř menř rizika neř tradnn kouření. Cvičení je nejslabřm článkem léčebného řetězu; jak bylo uvedeno, nejlepší data jsou u dozorovanho cven, coř v beřn praxi není vetřinou realizovateln. Zvlřte pacienti s ICHDK jsou v tomto směru hůře spolupracující. I v tomto případě je vřak i obecnřř doporuen oetrujcho lékaře zsadn a muře být vyraznm zaatkem změny řivotnho stylu. Opte je mořne doporučit zařízení specializovan na tuto problematiku. U pacientů s omezenou pohyblivst je vhodné doporučit i cven horními konetinmi. Dietn opatření by v současnosti mohla být nejsilnřřm článkem v oblasti reřimovch opatření. V oblasti dietních opatření je mořne využít pomoci nutričních terapeut, tedy odborníků vzdělaných v oboru leebn vyřivy, dietologie, technologie přípravy pokrmů a dalřch oblastí. Lze např. využít Sekce vyřivy a nutrin péče, která nabízí pomoc s pe i o pacienty s rizikovými kardiovaskulárními faktory i s manifestním onemocněním. Pomoc spočívá v on-line poradenství a poskytuje informan zázemí v oblasti vyřivy a řivotosprvy formou aktuálních informací, edukačních materiálů, interpretace lokálních i mezinárodních doporuen formou praktických rad a zásad [11]. I kdyř je vzhledem k časovému vyten k intenzivnřř a clenřř intervenci vhodné využít dalřch zdravotníků/odborníků v dané problematice, je nezbytne, aby na poatku intervence zaznělo několik stimulujících vt z ust oetrujcho lékaře.

## Farmakoterapie

Jak jř bylo zmnno, u vetřiny pacientů s ICHDK se neobejdeme bez farmakologické terapie prakticky vřech sledovaných rizikových faktorů, vetne kouření. Je to dáno jejich velmi vysokm rizikem umrt na kardiovaskulrn příhody a s ním spojenou nutnst dosáhnout cílových hodnot rizikových faktorů téměř za kařdrou cenu. To se týká predevřm LDL-cholesterolu, jehoř doporučené cílové hladiny jsou nyní < 1,4 i < 1,0 mmol/l [12]. Je tedy nutn hypolipemicke terapie u prakticky vřech osob. Take v oblasti léčby diabetes mellitus nyní dochází k výraznému posunu ve farmakologické léčbě, která prnř prospěch i z hlediska makrovaskulárních, tedy kardiovaskulárních onemocnění. I v oblasti kouření je mořn farmakologické pomoc i s uvedenými omezenmi. V oblasti hypertenze k výraznému posunu v cílových hodnotách krevního tlaku ani pouřte farmakoterapie v souasne dobe nedořlo.

## Praktický přístup

Intervence kouření farmakologickou cestou (vareniklin, bupropion) je spře vyhrařena pro specificky zamřen pracoviřt; nicméně v některých prpadch ji ale lze zahjt jř v nařch ambulancích po dohodě s pacientem.

V případě diabetes mellitus je z farmakoterapie doporuovan jako lék první volby metformin, který lze nasadit jř přímo v ambulanci i ve vřřch dávkách, je mořne zvřzit i asnřř podání metforminu jř v tak zvane prediabeticke fázi [13]; nicméně i zde mohou být v některých prpadch komplikací indikační a preskripn omezen. V interních ambulancích lze zahjt i základní léčbu inzulinem. Ve vřech interních ambulancích i ambulancích praktických lékařů je jřte jř zavedena spoluprae s diabetology a diabetickými centry k dalř léčbě – intenzivn léčbě inzulinem i léčbě novými antidiabetiky vetne gli-flozin (inhibitory SGLT2) [14] s prznivmi uinky na kardiovaskulrn systém.

V oblasti hypertenze souasne doporuen udvj stále vhodný systolický krevní tlak < 130 mm Hg. Určitou výjimkou mohou být pacienti s kritickými stenózami periferních, ale predevřm karotických tepen, u nichř se spokojíme s hodnotami mezi 140–150 mm Hg systolického krevního tlaku; predevřm se vřak k těmto hodnotm dostáváme volnřřm tempem neř u ostatnch pacientů. U kritických stenóz končetinových či karotických tepen je tedy jřte vhodné nespchat s vysokými dvkmi či kombinacemi antihypertenziv. Spektrum antihypertenzních léků se vyrazne nemn. Cílem u vetřiny pacientů je dosáhnout hodnot krevního tlaku 130–140/80–90 mm Hg. Vyrazne doporučovanou skupinou léků jsou inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu. Zsadn vřak zůstává vlastn snřen krevního tlaku, nikoliv specificky lék, kterm k němu dospějeme. Je vhodné zmnit, ře u pacientů s ICHDK souasne pouřvane betablokátory klau-dikace vyrazne nezhoršují.

V oblasti hypolipidemické léčby trvá jř několik let překotny vývoj, odrřejc se i v poměrně často doplňovanch doporuench [12]. V této oblasti lze parafrázovat klasika a pro doporučované cílové hodnoty LDL-cholesterolu (na rozdíl od klasika) skutene platí, ře zde zřra jř znamen vera. Protože pacienti s ICHDK se řadí mezi ty s velmi vysokm ař extrmnm rizikem, jsou u nich cílové hodnoty LDL-cholesterolu doporučovány < 1,4 mmol/l u extrmnmho rizika ař < 1,0 mmol/l (v těchto prpadch se jedná např. o opakovanou klinickou manifestaci kardiovaskulárních příhod). I kdyř v populaci pacientů s ICHDK klademe vtř důraz i na snřen triglyceridů, zásadním lékem z hlediska hypolipidemické terapie jsou vřdy statiny. Kombinace statinů s fibráty, prpadne dalřmi hypolipemiky, či samostatne pouřt nestatinovch léků je pak vhodné zvřzit spře u specifických skupin – intolerance statinů, vyrazne vřř hladiny triglyceridů, prpadne u diabetiků s vysokm rizikem mikrovaskulárních komplikací. Pro řadu pacientů jsou nyní navíc dostupné novřř léky a leebne postupy, ovlivňujc predevřm LDL-cholesterol a dalř doposud neovlivnitelný rizikový faktor aterosklerózy: lipoprotein(a)/[Lp(a)]. Jedná se o inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9 (PCSK9i), které snřuj LDL-cholesterol o 60–70 %, Lp(a) o 15–25 %. Oba u nř jř pouřvane PCSK9i (alirokumab a evolokumab) mají i kvalitn data nejen z hlediska uinky na snřen kardiovaskulárních příhod jako celku,

ale i specificky na ICHDK. To se týká jak evolokumabu [15], tak i alirokumabu, u něhož byl zaznamenán výrazný efekt u pacientů s polyvaskulárním postižením, tedy včetně pacientů s ICHDK [16]. Další účinnou léčebnou metodou na příznivé ovlivnění lipidogramu je lipoproteinová aferéza, která snižuje LDL-cholesterol o 70–80 %, Lp(a) o 60–70 % [17] a je diskutována jako možný postup i u ICHDK včetně syndromu diabetické nohy [18]. Jedná se ale o léčbu pro specializovaná centra a přesně definované skupiny pacientů s velmi závažným klinickým/laboratorním nálezem. U extrémně rizikových pacientů s těžce zvladatelnými poruchami lipidového spektra máme tedy v současnosti účinné léky a léčebné metody snižující LDL-cholesterol k výrazně nižším hodnotám i < 1,0 mmol/l (tab. 1).

Naprostě zásadní je zajistit, aby pacient s ICHDK neodešel z ambulance bez léčby statiny, případně s důrazným doporučením jejich užívání. V současnosti se doporučují vysoké dávky tzv. silných statinů (80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu). Za 6–8 týdnů by měla být provedena kontrola účinnosti této léčby. Pokud by LDL-cholesterol přesahoval stále 1,4 mmol/l, měl by být přidán ezetimib (nyní možné předepisovat prakticky bez omezení). Je však poměrně málo reálné těchto hodnot dosáhnout. U pacientů s LDL-cholesterolem > 3,0 mmol/l i při maximální terapii statinem v kombinaci s ezetimibem lze situaci řešit konzultací s nejbližším kardiologickým centrem zaměřeným i na léčbu novými léky (PCSK9i).

V současnosti schválená centra pro léčbu iPCSK9 [19]:

- **Hlavní město Praha** (VFN Praha; IKEM Praha; FN Motol Praha; Nemocnice Na Homolce; FN Královské Vinohrady Praha)
- **Jihočeský kraj** (Nemocnice České Budějovice, a. s.)
- **Jihomoravský kraj** (FN Brno, FN u sv. Anny Brno)
- **Královéhradecký kraj** (FN Hradec Králové)
- **Pardubický kraj** (kardiologické oddělení Nemocnice Pardubice)
- **Liberecký kraj** (Krajská nemocnice Liberec, a. s.)

- **Moravskoslezský kraj** (FN Ostrava)
- **Olomoucký kraj** (FN Olomouc)
- **Plzeňský kraj** (FN Plzeň)
- **Ústecký kraj** (Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.)
- **Kraj Vysočina** (Nemocnice Jihlava, p. o.)
- **Zlínský kraj** (Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín)

V zásadě jsou PCSK9i hrazeny u dyslipidemie u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě a to v kombinaci s vysoce intenzivní hypolipidemickou terapií u pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (ischemická choroba srdeční nebo stav po ischemické cévní a mozkové příhodě včetně tranzitorní ischemické ataky nebo ICHDK) a s hladinou LDL-cholesterolu  $\geq 3,0$  mmol/l navzdory vysoce intenzivní hypolipidemické léčbě, tedy terapií maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň 2 po sobě použitých statinů. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace kreatininkinázy (CK) po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie. Správná identifikace pacientů je tedy schůdná, ne vždy však zcela triviální a jistě není chybou hraniční nálezy s danými centry konzultovat; ta jsou zodpovědná za konečná rozhodnutí k léčbě.

Jeden paradox tkví např. v tom, že pokud jsme v léčbě dyslipidemie úspěšní do té míry, že pacienti mají hladiny LDL-cholesterolu např. jen mírně < 3,0 mmol/l, nemůže jim být tato léčba zatím hrazena ze zdravot-

**Tab. 1. Srovnání současných nejúčinnějších léčebných metod snižujících LDL-cholesterol**

	„silné“ statiny (+ ezetimib)	PCSK9i	lipoproteinová aferéza
snížení LDL-cholesterolu	30–60 %	50–60 %	50–70 %
snížení Lp(a)	0 %	20–25 %	60–80 %
snížení triglyceridů	10–20 %	10 %	20–30 %
ovlivnění dalších potenciálně aterosgenních nelipidových faktorů	zánětlivé parametry	zatím není známo	fibrinogen, zánětlivé parametry, snížení viskozity plazmy a další
ovlivnění klinických příhod	velmi výrazné	významné (2 randomizované prospektivní klinické studie)	výrazné, v retrospektivních studiích s historickými kontrolami
aplikace léčby	perorální každý den	subkutánní aplikace 2krát měsíčně	žilní přístup 1krát za 1–2 týdny
závažné nežádoucí účinky (vzácné)	rabdomyolýza	faryngitida, lokální reakce	symptomatická hypotenze, krvácení, anafylaxe
dostupnost	prakticky bez omezení	specializovaná centra	specializovaná centra

PCSK9i – inhibitory proprotein konvertázy subtilizin kexin 9

ního pojiřtění a zůstávají tedy poměrně vysoko nad doporučenými cílovými hodnotami. V tomto případě se lze zatím spokojit s tím, že podaří-li se nám snížit LDL-cholesterol alespoň o 50 % původních hodnot, mají z této terapie pacienti také výrazný prospěch. Nicméně se na další možné uvolnění preskripce lze připravit tím, že si již nyní vytipujeme pacienty, kteří by v budoucnu mohli z léčby profitovat.

Vzhledem k tomu, že tyto léky dokáží snížit i Lp(a), měli bychom stanovit i tento faktor u pacientů s ICHDK, zvláště mají-li výrazně pozitivní rodinnou anamnézu kardiovaskulárních příhod. V případě vyšších hodnot (> 50 mg/dl, či dokonce > 180 mg/dl) by měla být především hypolipemická terapie ještě agresivnější, případně by měla být zvažena Lp(a) aferéza, zejména u pacientů s opakovanými kardiovaskulárními příhodami i přes dostatečnou spolupráci a léčbu. Zatím je tato léčba prováděna ve 3 centrech ve FN Hradec Králové, IKEM Praha a ve FN Motol v Praze. V současnosti jsou diskutovány hodnoty účinného sniřování Lp(a) tak, aby bylo dosařeno klinického efektu [20]. Jedná se však řádově o 1–2 desítky pacientů.

Kdo chce sám sledovat pečlivěji efekt hypolipemické léčby u pacientů s vyššími triglyceridy (> 2,0 mmol/l), může se zaměřit na apolipoprotein B, případně na méně doporučený non-HDL-cholesterol (od celkového cholesterolu se jednoduše odečte HDL-cholesterol); získané číslo je o 0,8 mmol/l větší než cílové hodnoty LDL-cholesterolu (tab. 2).

### Antiagregace

Antiagregace je jistě přínosná u pacientů s manifestní ICHDK, u nichž kyselina acetylsalicylová významně sniřuje výskyt závažných cévních příhod; u pacientů s asymptomatickou formou ICHDK však tato léčba vždy příznivé výsledky nepřinesla [21,22]. Téměř vždy se však za tuto léčbu platí mírně vyšším výskytem krvácivých komplikací, především do oblasti gastrointestinálního traktu. U komplikovaných pacientů po opakovaných revaskularizačních zákrocích je často zvažována i tzv. duální antiagregační terapie, či nasazení antikoagulační terapie. Toto však již přesahuje rámec tohoto článku. Jedná se často o velmi specifické skupiny pacientů.

### Závěr

I využití ambulantní lékařské péče mohou zmínit v několika větách režimová opatření s výrazným efektem. Zásadní pro účinnou intervenci kardiovaskulárních rizikových faktorů přímo

v našich ambulancích je znát možnosti účinné farmakologické terapie a umět je využít, právě tak můžeme zcela zásadně ovlivnit osud naprosté většiny pacientů s ICHDK. Je jistě vhodné znát i možnosti konzultace stavu komplikovaných pacientů se specializovanými odbornými pracovišti a případně pacienty na tato pracoviště směřovat. Mezi ně patří kromě jiného adiktologické poradny (kuřáci), diabetologické či lipidologické poradny a komplexní kardiovaskulární centra k léčbě PCSK9i. Důležité je nabídnout řešení těm pacientům, kteří chtějí něco změnit a přesvědčit ty, kteří váhají či nabízená řešení odmítají. Před odesláním pacientů na zmíněná pracoviště je vhodné se ujistit, že byla maximální léčba dosažitelná v našich ambulancích skutečně nasazena. Před odesláním pacientů s ICHDK k revaskularizačním zákrokům pak je nutné si být jisti, že tam odcházejí s dostatečnou kontrolou rizikových faktorů, především lipidů, konkrétně LDL-cholesterolu a triglyceridů. Ty ovlivňují osud pacientů nejvíce.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001) a projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

### Literatura

1. Roztocil K. Zásady péče o pacienty s intermitentními klaudikacemi. [The principles of care for patients with intermittent claudication]. Vnitř Lék 2010; 56(7): 724–726.
2. Piřha J. Proč umírají pacienti s ICHDK na ICHS a proč často zbytečně? Interní Med 2017; 19(4): 179–185.
3. Piřha J. Proč nebrzdit volný pád LDL-cholesterolu a nepomlouvat statiny. [Why not to interfere with LDL-cholesterol freefall and why not to talk badly about statins]. Vnitř Lék 2018; 64(12): 1169–1175.
4. Kullo IJ, Rooke TW. Clinical practice. Peripheral Artery Disease. N Engl J Med 2016; 374(9): 861–871. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcpl507631>.
5. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG et al. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. J Am Coll Cardiol 2015; 65(10): 999–1009. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.043>.
6. Ruiz-Canela M, Estruch R, Corella D et al. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. JAMA 2014; 311(4): 415–417. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280618>.
7. Karanja N, Lancaster KJ, Vollmer WM et al. Acceptability of sodium-reduced research diets, including the Dietary Approaches To Stop Hypertension diet, among adults with prehypertension and stage 1 hypertension. J Am Diet Assoc 2007; 107(9): 1530–1538. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2007.06.013>.

Tab. 2. Cílové hodnoty u pacientů s ICHDK. Upraveno podle [12]

riziko	velmi vysoké (pacienti s ICHDK)	extrémní (opakované kardiovaskulární příhody v posledních 2 letech)
LDL-cholesterol (mmol/l)	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
non-HDL-cholesterol (mmol/l)	< 2,2	< 1,8
apolipoprotein B (g/l)	< 0,65	–

ICHDK – ischemická choroba dolních končetin



8. Pítha J, Boháčová V, Doubková K et al. Projekt intenzivního ovlivnění dyslipidemií u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. *Practicus* 2016; 15(10): 9–11.
9. Shalaeva EV, Saner H, Janabaev BB et al. Tenfold risk increase of major cardiovascular events after high limb amputation with non-compliance for secondary prevention measures. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(7): 708–716. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487316687103>>.
10. Zvolská K, Králíková E. Centra pro závislé na tabáku v ČR v roce 2016. [Centers for tobacco-dependent in the Czech Republic in 2016]. *Čas Lék Česk* 2017; 156(1): 19–23.
11. Dostupné z WWW: <[www.nutriinfo.eu](http://www.nutriinfo.eu)>.
12. [Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies]. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>>.
13. Barry E, Roberts S, Oke J et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017; 356: i6538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6538>>.
14. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3>>.
15. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137(4): 338–350. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>>.
16. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(9): 1167–1176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>>.
17. Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. Postavení lipoproteinové aferézy v současnosti. [Position of lipoprotein apheresis in present]. *Vnitř Lék* 2015; 61(11): 958–964.
18. Weiss N. A critical review on the use of lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease and the diabetic foot syndrome. *Semin Dial* 2012; 25(2): 220–227. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-139X.2011.01036.x>>.
19. Dostupné z WWW: <<http://wp.interna-cz.eu/specializovana-pracoviste-pro-lecbu-primarni-hypercholesterolemie-smisene-dyslipidemie/>>.
20. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A et al. Lp(a) (Lipoprotein[a])-Lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) May Be Needed to Reduce Cardiovascular Disease 20% in Secondary Prevention: A Population-Based Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019: ATVBaha119312951. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBaha.119.312951>>.
21. Poredos P, Jezovnik MK. Is aspirin still the drug of choice for management of patients with peripheral arterial disease? *Vasa* 2013; 42(2): 88–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000251>>.
22. Mohler ER. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral arterial disease: is the best therapy aspirin, clopidogrel, or both? *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(Suppl 1): S1–S6. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ccd.21995>>.

prof. MUDr. Jan Pítha, CSc.

✉ [japi@ikem.cz](mailto:japi@ikem.cz)

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

Doručeno do redakce 3. 11. 2019

Přijato po recenzi: 12. 11. 2019

# Betaloc® ZOK

Metoprolol succinate



## Dávkování 1× denně<sup>1</sup>

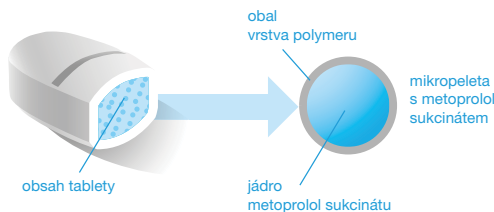
Podávání léku 1× denně zlepšuje compliance pacientů.



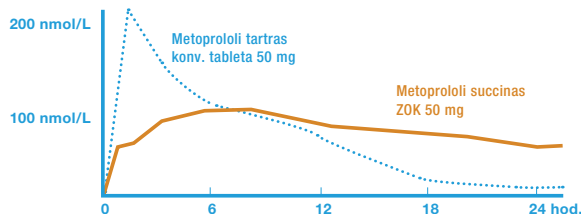
## Řízené uvolňování<sup>1</sup>

Každá peleta je obalena vrstvou polymeru, která řídí rychlost uvolňování. Tak je dosaženo rovnoměrné plazmatické koncentrace metoprololu po dobu 24 hodin.<sup>1</sup>

### Stavba tablety Betaloc® ZOK<sup>1</sup>



### Dávkování 1× denně Stabilní sérová koncentrace 24 hodin<sup>2,3</sup>



### Zkrácená informace o léčivém přípravku Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** Betaloc® ZOK 25 mg, Betaloc® ZOK 50 mg, Betaloc® ZOK 100 mg, Betaloc® ZOK 200 mg, tablety s prodlouženým uvolňováním. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje metoprololi succinas 23,75 mg, resp. 47,5 mg, resp. 95 mg, resp. 190 mg (odp. metoprololi tartras 25 mg, 50 mg, resp. 100 mg, resp. 200 mg). **DRŽITEL:** Herbacos Recordati s.r.o., Štrossova 239, 530 03 Pardubice, Česká republika. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:** Léčba hypertenze, anginy pectoris; poruch srdečního rytmu zahrnující zejména supraventrikulární tachykardii; po infarktu myokardu; funkčních srdečních poruch s palpitacemi; profylaxe migrény; léčba hyperthyreózy. **DÁVKOVÁNÍ A PŮSOB PODÁNÍ:** Doporučené dávkování je 100–200 mg jednou denně. Maximální denní dávka pro přípravek Betaloc® ZOK je 400 mg. Betaloc® ZOK je určen pro podávání jednou denně, nejlépe ráno před jídlem nebo v průběhu jídla. Tablety je nutné zapít vodou. Celé tablety nebo jejich poloviny se nesmějí kousat ani drtit. **KONTRAINDIKACE:** A-V blok druhého a třetího stupně, dekompenzovaná srdeční nedostatečnost, sinusová bradykardie (< 50 tepů/min.), sick-sinus syndrome, sinoatriální blok, kardiogenní šok a těžká periferní arteriální cirkulační insuficience, hypotenze (systolický TK nižší než 100 mm Hg), astma bronchiale a chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) těžkého stupně, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza. Metoprolol se nesmí podávat pacientům se suspektním akutním infarktem myokardu, pokud je tepová frekvence nižší než 50 tepů/min., P-Q interval je delší než 0,24 s nebo je systolický krevní tlak menší než 100 mm Hg (13,33 kPa). **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** U pacientů, kteří jsou léčeni betablokátory; při léčbě pacientů s astmatem, nebo chronickou obstrukční plicní nemocí; u pacientů s A-V blokem; riziko ovlivnění metabolismu cukrů nebo maskování hypoglykémie; pokud je metoprolol podáván pacientům s feochromocytomem, mělo by být současně podáváno též alfa-sympatolytikum. **INTERAKCE:** Beta1-sympatolytika (např. oční kapky) a ganglioplegika; inhibitory



## Chronické srdeční selhání<sup>1</sup>

12,5 mg 1× denně počáteční dávka pro NYHA II-IV, 25 mg 1× denně počáteční dávka pro NYHA I-II, po 14 dnech titrace na dvojnásobnou dávku. Cílová dávka je 200 mg 1× denně.



## Hypertenze<sup>1</sup>

50 mg 1× denně mírná až středně těžká hypertenze, 100–200 mg 1× denně při potřebě zvýšení dávky.



## Léčba po infarktu myokardu<sup>1</sup>

200 mg 1× denně



## Angina pectoris<sup>1</sup>

100-200 mg 1× denně



## Srdeční arytmie<sup>1</sup>

100-200 mg 1× denně



## Palpitace<sup>1</sup>

100 mg 1× denně



## Profylaxe migrény<sup>1</sup>

100 mg 1× denně

1. SPC Betaloc ZOK, dat. posl. revize textu 27. 6. 2018.
2. Plosker GL, Clissold SP. Drugs 1992;43:382-414.
3. Wieselgren I et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S28-32.

monoaminoxidázy; betablokátory; blokátory kalciového kanálu; inhibitory CYP2D6; současná léčba indometacinem a jinými inhibitory prostaglandin syntetázy může snižovat účinek betablokátorů; při současném užívání s dalšími antihypertenzivy, tricyklickými antidepresivy, barbituráty nebo fenothiazinem dochází k prohloubení hypotenze účinku; současně užívání se sympatomimetiky a xantiny vede ke vzájemné inhibici účinku; užívání betablokátorů vede k zesílení hypoglykemického účinku. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Metoprolol by neměl být podáván v průběhu těhotenství a kojení. V případě, že těhotná žena užívá metoprolol, se doporučuje provádět vhodné monitorování matky/plodu. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** Mezi časté nežádoucí účinky patří bradykardie, posturální poruchy (velmi vzácně doprovázené synkopou), studené končetiny, palpitace. **ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE:** Betaloc® ZOK 25 mg: 21.3.2001; Betaloc® ZOK 50 mg: 20.12.2000; Betaloc® ZOK 100 mg: 15.4.1998; Betaloc® ZOK 200 mg: 20.12.2000. **DATUM REVIZE TEXTU:** 27.06.2018. **REGISTRAČNÍ ČÍSLA:** Betaloc® ZOK 25 mg: 58/117/01-C.; Betaloc® ZOK 50 mg: 58/628/00-C; Betaloc® ZOK 100 mg: 58/015/98-C; Betaloc® ZOK 200 mg: 58/629/00-C. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku si pečlivě prostudujte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku, které naleznete na webových stránkách: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0231692&tab=texts>.

# Ateroskleróza a betablokáda: zapomenutá možnost?

Michal Vrablík, Eva Tůmová

*Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze*

## Souhrn

Betablokátoři se dostaly v posledních doporučeních pro management arteriální hypertenze na 4. pozici z hlediska volby léčebného postupu u pacientů s arteriální hypertenzí. Tento „ústup z pozic“ zdůvodňují výsledky studií srovnávajících různé antihypertenzivní strategie, které dokumentovaly menší benefit testovaných betablokátorů ve srovnání s kontrolními terapiemi. Je zřejmé, že i v rámci skupiny blokátorů  $\beta$ -adrenergických receptorů existují důležité rozdíly mezi jednotlivými zástupci. Vlastnosti jako selektivita k receptorům a jejich podtypům, hydrofilita, resp. lipofilita, kontrola krevního tlaku, ovlivnění intermediárního metabolismu nebo přímo vliv na vaskulární reaktivitu určují výsledný možný benefit spojený s terapií. Výsledky klinických hodnocení (studií) ovlivňuje i testovaná populace a konkomitanti medikace. Existuje řada studií dokumentujících benefit betablokátorů u pacientů s anamnézou atherotrombotické příhody nebo v kontextu srdečního selhání. V kontextu léčby (dosud) nekomplikované hypertenze nás zajímají nejen hlavní účinky – snížení krevního tlaku, ale také další potenciální účinky významné pro výsledný efekt a ovlivnění prognózy (příznivé, anebo naopak nežádoucí). V případě betablokátorů vliv na rozvoj aterosklerózy, lipidogram, kvalitu cévní stěny, protizánětlivé účinky apod. U betablokátorů vedlo několik studií k formulaci názoru, že jejich profil vedlejších metabolických účinků je natolik nepříznivý, že je třeba se jim u pacientů s dyslipidemií, inzulinovou rezistencí, diabetem nebo obezitou vždy vyhnout. Tento článek se vrací k otázce metabolických vlastností betablokátorů a jejich možnému přímému antiaterogennímu působení, a tedy místu, které tato léková třída má mít v oblasti kardiovaskulární prevence.

**Klíčová slova:** ateroskleróza – betablokátoři – diabetes mellitus – dyslipidemie – kardiovaskulární prevence

## Atherosclerosis and beta-blockade: A forgotten option?

### Summary

Beta-blockers have been ranked fourth in management recommendations for arterial hypertension in the management of arterial hypertension. This “retreat” is justified by the results of studies comparing different antihypertensive strategies that documented a lesser benefit of the beta-blockers tested compared to control therapies. Obviously, even within the beta-adrenergic receptor blocking group, there are important differences between agents. Properties such as selectivity to receptors and their subtypes, hydrophilicity and resp. lipophilicity, control of blood pressure, influence of intermediate metabolism or directly influence on vascular reactivity determine the resulting potential benefit associated with therapy. The results of clinical trials are also influenced by the test population and concomitant medications. There are a number of studies documenting the benefit of beta-blockers in patients with a history of atherothrombotic events or in the context of heart failure. In the context of the treatment of (yet) uncomplicated hypertension, we are interested not only in the main effects – lowering blood pressure, but also in other potentially effects significant for the resulting effect and influencing the prognosis (favorable or undesirable). In the case of beta-blockers, the effect on atherosclerosis development, lipidogram, vascular wall quality, anti-inflammatory effects, etc. In beta-blockers, several studies have suggested that their metabolic side-effect profile is so unfavorable that they need insulin resistance in patients with dyslipidemia, diabetes or obesity always avoid. This article returns to the question of the metabolic properties of beta-blockers and their possible direct antiatherogenic action and thus the site that this drug class should have in the field of cardiovascular prevention.

**Key words:** atherosclerosis – beta-blockers – cardiovascular prevention – diabetes mellitus – dyslipidemia

## Betablokátoři od mechanismu účinku k indikacím

Betablokátoři (BB), antihypertenziva ovlivňující různou měrou  $\beta_1$ - nebo  $\beta_2$ -adrenergní receptory, jsou v rámci kardiovaskulární prevence jednou za nejčastěji indikovaných lékových skupin. Účinek BB na úrovni myokardu je negativně inotropní (snižují sílu kontrakce myokardu), negativně dromotropní (snižují vodivost převodního systému), negativně chronotropní (snižují srdeční frekvenci) a negativně bathmotropní (snižují dráždivost myokardu). Terapeutický efekt vyplývající z těchto 4 charakteristik je následující: BB působí snížení minutového srdečního výdeje, plazmatického objemu a žilního návratu, snížení periferní sympatické aktivity a presorické odpovědi na katecholaminy při stresu a námaze, inhibici tvorby reninu. Naopak zvyšují uvolňování prostaglandinů a produkci atriálního natriuretického peptidu. **Tab. 1** shrnuje vybrané vlastnosti betablokátorů potenciálně významné z hlediska ateroprotekce.

Tato léková skupina je používána již dlouho a proto „nashromáždila data“ pro širokou škálu primárních in-

dikací, od samotné arteriální hypertenze, přes arytmiie, léčbu srdečního selhání, po anginu pectoris. Bohužel jejich použití často brzdí nežádoucí účinky, které ovšem nejsou vždy vlastní všem zástupcům třídy a výběrem vhodné molekuly je lze redukovat nebo zcela eliminovat.

## Vlastnosti betablokátorů: rozdíly, o kterých je dobře vědět

Tradičně dělíme BB podle jejich vazby na  $\beta_1$ - nebo  $\beta_2$ -receptory. Většina léčebných účinků je dána blokadou receptorů  $\beta_1$  (tzv. kardioselektivita), které jsou přítomny v myokardu, gastrointestinálním traktu, ledvinách a tukových buňkách. BB dále různou měrou působí na receptory  $\beta_2$ , což může mít za následek rozvoj nežádoucích účinků. Tyto receptory se vyskytují v bronchiálním traktu, cévách, pankreatu, děloze, játrech a žlázách s vnitřní sekrecí [1]. Byl identifikován i další podtyp  $\beta_3$ -receptorů, jehož stimulace může být významná pro funkci především hnědé tukové tkáně. Upregulace  $\beta_3$ -receptorů – ovlivnitelná podáváním betablokátorů – však byla popsána v myokardu levé

**Tab. 1. Vybrané vlastnosti betablokátorů významné z hlediska ateroprotekce**

zvýšení	snížení	poznámka
produkce prostaglandinů	sympatického nervového tonu (centrálně i periferně)	
produkce oxidu dusnatého	srdečního výdeje	nebivolol
produkce atriálního natriuretického peptidu (ANP)	produkce reninu	
	retence lipoproteinů v subendoteliálním prostoru	
	uvolňování noradrenalinu	
	apoptózy endoteliálních buněk	

**Tab. 2. Přehled betablokátorů podle jejich selektivity působení na jednotlivé typy beta-receptorů**

skupina betablokátorů	mechanismus působení	účinná látka
neselektivní BB	působí bez rozdílu na $\beta_1$ - i $\beta_2$ -receptory	propranolol sotalol timolol nadolol metipranolol
BB s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA)	mají současně $\beta$ -agonistickou aktivitu	acebutol (selektivní) bopindolol (neselektivní)
(kardio)selektivní BB	působí především na $\beta_1$ -receptory, ve vyšší dávce ovlivňují i $\beta_2$ -receptory	metoprolol betaxolol bisoprolol atenolol esmolol
BB s vazodilatačním účinkem	jedná se o heterogenní skupinu molekul, které různými mechanismy zajišťují vazodilataci	
	blokáda $\beta_1$ + vazodilatace prostřednictvím oxidu dusného (NO)	nebivolol
	blokáda $\beta_1$ - + $\alpha_2$ -receptorů + současně agonista $\beta_2$	celiprolol
	blokáda $\beta_1$ - + $\beta_2$ - + $\alpha_1$ -receptorů	labetalol
	blokáda $\beta_1$ + $\alpha_1$ -receptorů	karvedilol

BB – betablokátor(y) ISA – intrinsic sympathomimetic activity

komory u experimentálního modelu srdečního selhání, což může vysvětlovat část příznivých účinků betablokády pozorovaných v tomto kontextu [2].

Podle selektivity k  $\beta$ -receptorům dělíme betablokátory tradičně na neselektivní a selektivní, lze také vyzdvihnout některé další vlastnosti (např. vazodilatační účinek). Přehled uvádí tab. 2.

Dalším důležitým kritériem pro určení farmakokinetiky, a tím i ovlivnění biologického chování léčiva může být hydrofilita, resp. lipofilita. Přehled rozdělení betablokátorů podle tohoto kritéria uvádí tab. 3.

Z výše uvedených vlastností a dokumentace účinků jednotlivých zástupců třídy betablokátorů vyplývají i schválené indikace jednotlivých BB, jak uvádí tab. 4.

### Betablokátory a metabolismus: jsou obavy na místě?

Stále častěji se při narůstající prevalenci diabetu a pandemii obezity setkáváme s pacienty s metabolickým syndromem – obézními diabetiky s dyslipidemií, u nichž se při rozhodování o terapii snažíme vyhnout lékům s možným dalším negativním dopadem na hladiny glykemie a lipidogram. V ideálním případě volíme takovou terapeutickou intervenci, která by více patofyziologickými ces-

tami současně pomohla ovlivnit prognózu i metabolické parametry ovlivnit pozitivně.

Tradiční, neselektivní BB, vykazovaly, kromě bronchiální obstrukce, také nežádoucí účinky na metabolismus glukózy a lipidů, čemuž u kardiovaskulárně rizikových nemocných byl připisován další negativní dopad na prognózu. Tradičně se také připomíná, že u diabetiků mohou BB maskovat tachykardii coby příznak nastupující hypoglykemie a také prodlužovat dobu zotavení z hypoglykemie. Proto se BB obecně zapsaly do povědomí jako neupřednostňovaná léčiva v běžných indikacích, jako je arteriální hypertenze, zejména u osob s metabolickými onemocněními [4]. Doklady pocházejí především ze srovnání, v nichž byl jako zástupce třídy betablokátorů používán atenolol. Metaanalýza srovnávající tento BB s ostatními sice ukázala, že i atenolol ovlivňuje prognózu pacientů s arteriální hypertenzí v mladším věku příznivě (u starších byl pozorován nárůst rizika cévní mozkové příhody), ale i tak budeme v současné době spíše volit jiné zástupce třídy s přesvědčivější dokumentací příznivých efektů [5]. Rozhodně bychom ale neměli aplikovat pravidlo, že betablokátory vyřadíme z portfolia léčiv, a „připravíme“ tak nemocné o jejich benefit. Jednak novější generace BB vykazují už pouze minimální negativní metabolické

**Tab. 3. Rozdělení betablokátorů podle jejich hydrofility. Upraveno podle [3]**

betablokátory	charakteristika	účinná látka
hydrofilní BB	pomalejší a nekompletní vstřebávání, delší eliminační poločas (6–24 hod)	atenolol acebutolol sotalol
	vyučování převážně ledvinami	
	méně se váží na bílkoviny plazmy a lze je odstranit dialýzou	
	neprocházejí hematoencefalickou bariérou – chybí nežádoucí účinky na centrální nervový systém	
lipofilní BB	rychlejší a kompletní resorpce, kratší eliminační poločas (1–5 hod)	betaxolol metoprolol karvedilol propranolol
	tzv. „first pass efekt“ – plně metabolizovány střevní stěnou a játry, nízká biologická dostupnost (asi 10–30 %)	
	procházejí hematoencefalickou bariérou - možné vedlejší účinky v centrálním nervovém systému	
ostatní BB	jsou eliminovány přibližně stejnou měrou játry a ledvinami	bisoprolol neбивolol celiprolol

**Tab. 4. Základní indikace betablokátorů. Upraveno podle SÚKL z roku 2018**

léčivo/indikace	arteriální hypertenze	angina pectoris	arytmie	sekundární prevence	srdeční selhání	poznámka
acebutolol	×	×	×	×		hydrofilní, přítomnost ISA
atenolol	×	×	×			hydrofilní, krátkodobě působící
betaxolol	×	×				hydrofilní, dlouhodobě působící
bisoprolol	×	×			×	hydrofilní, dlouhodobě působící
celiprolol	×	×				hydrofilní, stimulace receptorů $\beta_2$ (vazodilatace a bronchodilatace)
karvedilol	×				×	neselektivní, lipofilní, blokáda receptorů $\alpha_1$ (vazodilatace, absence metabolického efektu)
metoprolol	×	×	×	×	×	lipofilní, nejdéle působící ve formě ZOK
neбивolol	×				×	lipofilní, stimulace receptorů $\beta_2$ (vazodilatace)

účinky, některé molekuly mají dokonce pozitivní dopady na některé parametry metabolismu a vaskulárních regulací. Mohou tak působit synergicky s ostatními „metabolicky preferovanými“ léčebnými postupy v terapii arteriální hypertenze. A nezapomínejme ani na možný přímý antiaterogenní efekt betablokátorů, k němuž se dostaneme dále.

### Betablokátoři a ochrana endotelu

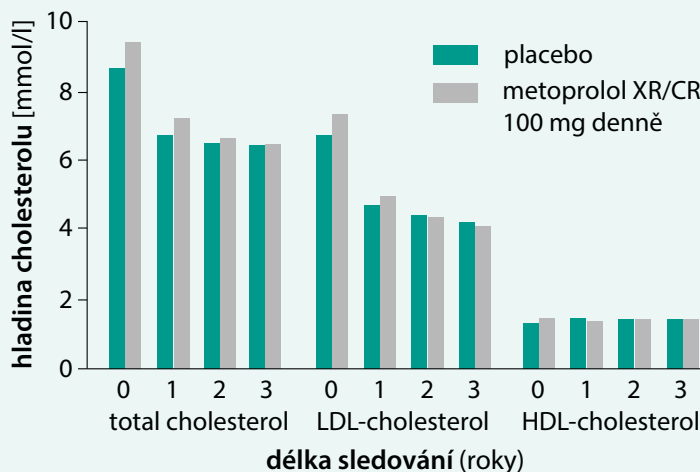
Působení endotelu v procesu vaskulární homeostázy je komplexní a jeho poškození – endoteliální dysfunkce – představuje iniciační fázi aterosklerotických cévních změn. Endotelová buňka omezuje parakrinní cestou rozvoj intravaskulárního zánětu, udržuje adekvátní napětí cévní stěny, fluiditu krve a kontroluje proliferaci buněk hladké svaloviny v cévní stěně [6]. Jedním z nejdůležitějších působků ovlivňujících vlastnosti cévní stěny je oxid dusnatý (NO) vznikající z L-argininu za účasti NO-syntázy uvnitř endotelové buňky. Jeho inhibiční vliv na agregaci trombocytů, leukotaxi, adhezi monocytů k endotelu a proliferaci hladkých svalových buněk působí spolu s navozením vazodilatace na endotelové buňky veskrze pozitivně [7]. Faktory, které narušují endoteliální funkce, jsou mnohé – působení volných radikálů (např. u kuřáků nebo pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním), turbulentní proudění krve u hypertoniků, aterogenní lipoproteiny, pokročilé produkty glykace, hyperurikemie a mnohé další. Vzhledem k tomu, že poškození endotelu má de facto kauzální vztah k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, je stále častěji zaměřována pozornost na možné pozitivní terapeutické ovlivnění kvality endotelu. Nízká dostupnost NO způsobuje hyperaktivitu sympatiku a/nebo zvýšení hladiny plazmatických katecholaminů, což prohlubuje endoteliální dysfunkci. Aktivace  $\beta$ -adrenergických receptorů endotelu stimuluje NO-syntázu k produkci NO, ovšem tato aktivace musí být přiměřená. Bylo prokázáno, že nadměrnou aktivací  $\beta$ -adrenergických receptorů může docházet k extrémnímu zvýšení aktivity NO-syntázy, která

poté vede k produkci superoxidového aniontu, což opět ústí ve zvýšený oxidační stres [8]. Schopnost BB navodit vazodilataci závislou na NO u hypertenzních pacientů má naprosto zásadní klinický význam v prevenci rozvoje aterosklerózy [9]. Zvýšené koncentrace NO při léčbě BB jsou spojené s poklesem exprese adhezivních molekul na membráně endotelu, následně dochází ke snížené migraci monocytů do intimy a redukcii vzniku pěnových buněk, rané fázi aterosklerotického plátu. V neposlední řadě jsou BB schopné ovlivnit agregaci trombocytů mechanismem nezávislým na jejich adrenergické aktivitě. Největší míru inhibice destičkových funkcí ostatně doložili autory rozsáhlé metaanalýzy pro lipofilní a neselektivní zástupce třídy BB [10].

### Vliv betablokátorů na lipidogram a glykemii

Blokáda  $\beta_1$ -adrenergických receptorů, které se účastní lipolýzy v adipocytech, může indukovat či zhoršit dyslipidemii (zejména zmnožením na triglyceridy bohatých lipoproteinů) – efekt zvláště nežádoucí u pacientů s inzulinovou rezistencí nebo diabetem 2. typu. Proto byla snaha vyvinout léky postrádající nežádoucí metabolický efekt, tedy betablokátoři nejprve 2., posléze i 3. generace, která se vyznačuje selektivitou pro  $\beta_1$ -adrenergické receptory a odlišným mechanismem navození vazodilatace. Nejstudovanější lék této skupiny karvedilol se prokázal jako účinný v léčbě srdečního selhání a má komplexní působení na úrovni adrenergenických receptorů. Působí na několika úrovních – antagonizuje podtřídy  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  a  $\beta_3$ -adrenergické receptory, ale bohužel také  $\beta_2$ -receptory, což u pacientů způsobuje nežádoucí účinky [11]. Ty byly do značné míry eliminovány vývojem v rámci třídy betablokátorů. Vysoce kardioselektivní bisoprolol má zcela neutrální působení na hladiny sérových lipidů, jak ukázaly některé menší studie [12]. Obdobně máme k dispozici data dokumentující prakticky nulový vliv bisoprololu na metabolismus glukózy u diabetiků 2. typu [13]. Dalším zástupcem 3. generace BB vysoce selektivních pro srdeční  $\beta_1$ -adre-

**Graf. 1. Vliv léčby metoprolol sukcinátem s prodlouženým uvolňováním na hladiny plazmatických lipidů ve studii ELVA**

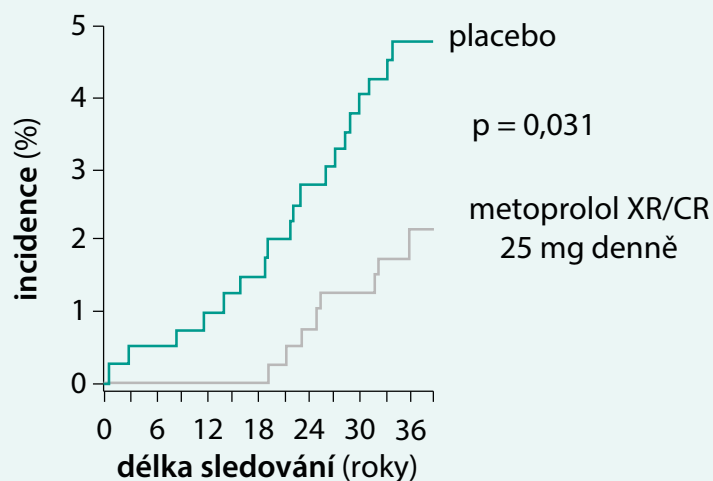


nergní receptory se současnými vazodilatačními účinky je nebivolol [14]. Nebivolol indukuje produkci NO, aniž by ovlivňoval  $\beta_1$ -receptory (tedy odlišně od všech ostatních BB), což vede k endotel-dependentní vazodilataci [15]. Z hlediska metabolických parametrů dochází při léčbě nebivololem ke zlepšení lipidogramu, konkrétně k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu i celkového cholesterolu a také triglyceridů, přitom nebyl pozorován ani žádný negativní efekt na metabolismus glukózy [16,17]. Zajímavé je, že při pečlivé analýze dostupných dat ani někteří zástupci starších generací betablokátorů však nakonec z metabolického hlediska nevykazují špatné výsledky. Data musíme ale hodnotit pozorně. Vezme-li za příklad molekulu metoprololu, najdeme rozdílné závěry provedených studií, které ale mají svůj základ v odlišných farmakologických vlastnostech jednotlivých přípravků metoprololu. V menší studii sledovali dánští autoři parametry endoteliální funkce (vaskulární inzulinovou senzitivitu) u diabetiků 2. typu, jimž byly podávány relativně vyšší dávky karvedilolu, resp. neretardovaného metoprololu. Karvedilol měl na sledované parametry signifikantně lepší vliv a autoři uzavřeli, že metoprolol zvyšuje endoteliální inzulinovou rezistenci [18]. Naproti tomu, při použití metoprololu v ZOK formě v jiné studii hodnotící celotělovou inzulinovou senzitivitu pomocí euglykemického hyperinzulinimického clampu, nedokumentovali američtí autoři žádný negativní vliv této léčby na parametry glukózového či lipidového metabolismu [19]. Neutrální vliv metoprololu sukcinátu s prodlouženým uvolňováním na lipidový metabolismus dokumentovala i 3letá studie ELVA, sledující vliv betablokády na rozvoj aterosklerózy hodnocené pomocí ultrasonografického vyšetření karotických tepen [20]. Autoři ukázali pouze nevýznamné zvýšení hladin celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu v 1. roce terapie, které při pokračování léčby vymizelo (graf 1).

### Betablokátoři a ateroskleróza: možný přímý pozitivní efekt

Výše uvedené mechanismy mají řadu vlastností, které mohou působit antiaterogenně. Připomeňme klíčovou roli snížení sympatické nervové aktivity, působení na endotel cévní stěny a v neposlední řadě i možnost ovlivnění zachycování aterogenních lipoproteinů v cévní stěně omezením jejich vazby na proteoglykany. Máme k dispozici i studie posuzující možnost přímého antisklerotického působení betablokátorů. V experimentálních myších modelech aterosklerózy bylo dokumentováno zmenšení rozsahu aterosklerotického postižení při podávání metoprolol sukcinátu s prodlouženým uvolňováním [21]. Autoři této práce dokumentovali neutrální vliv léčby na parametry lipidového metabolismu a za hlavního nositele pozorovaných příznivých změn na úrovni cévní stěny označili pokles aktivity zánětlivé odpovědi zrcadlící se ve snížení exprese cytoadhezivních molekul na endoteliálních buňkách i snížení množství aktivovaných makrofágů v aterosklerotických lézích. Na experimentální data navázaly studie hodnotící průběh aterosklerózy pomocí zobrazovacích metod. Již výše zmíněná studie ELVA hodnotila ve 3letém sledování průběh aterosklerotických změn hodnocených pomocí ultrasonografie karotid u hypercholesterolemických pacientů ve 2 ramenech: v jedné s léčbou metoprololem s prodlouženým uvolňováním v dávce 100 mg denně a ve druhé s podáváním placeba. Na konci sledování autoři doložili významné zpomalení změn tloušťky intimomediálního komplexu v karotickém bulbu a společně karotidě u osob léčených metoprololem ve srovnání s placebem v 1. roce sledování, které bylo zachováno až do konce sledovaného období. Výše krevního tlaku se přitom mezi léčebnými rameny studie nijak nelišila. Další studií s ještě ambicióznějším uspořádáním, která hodnotila vliv léčby metoprololem na aterogenezi byla studie BCAPS [22]. V rámci tohoto hodnocení bylo

**Graf 2. Vliv léčby metoprolol sukcinátem s prodlouženým uvolňováním na celkovou mortalitu a výskyt aterotrombotických příhod ve studii BCAPS**



3 roky sledováno 793 pacientů bez anamnézy kardiovaskulární příhody ve věku 20–70 let, kteří byli rozděleni do ramen, jimž byla podávána nízká dávka metoprololu s prodlouženým uvolňováním (25 mg denně), fluvastatin nebo placebo ve faktoriálním uspořádání. Že fluvastatin ovlivňoval příznivě průběh vývoje karotické aterosklerózy asi nikoho nepřekvapí. Velmi obdobný výsledek však byl pozorován i ve skupině léčené metoprololem. Pozoruhodná je i analýza celkové mortality a výskytu atherotrombotických cévních příhod v souhrnné analýze všech pacientů alokovaných k metoprololu (část z nich byla přiřazena k aktivní léčbě fluvastatinem a část k placebo) dokládající významné snížení výskytu tohoto kombinovaného ukazatele po 3 letech hodnocení (graf 2).

Data ze studie BCAPS byla následně analyzována v práci hodnotící vliv metoprololu na složení aterosklerotického plátu posuzované pomocí ultrasonografických charakteristik. Autoři konstatují, že aterosklerotické pláty ve skupině pacientů alokovaných k metoprololu byly více echogenní a měly další ultrasonografické charakteristiky kompatibilní s představou stabilizace ateromu a snížení obsahu aterogenních lipidů v jejich jádrech [23].

## Závěr

Betablokátoři mají své nezastupitelné místo v kardiovaskulární prevenci a data z rozsáhlých studií prokazující pokles mortality hovoří jednoznačně v jejich prospěch. Je třeba vnímat heterogenitu této skupiny léčiv a zvážit vlastnosti konkrétní molekuly při indikaci individuální terapie, respektovat kontraindikace a zvažovat možné nežádoucí účinky. Negativní metabolické účinky, pozorované při užití tradičních BB se při použití moderních molekul v rámci třídy nezdají být zásadní (bisoprolol, metoprolol ZOK a nebivolol). BB lze jistě považovat za vysoce kardioprotektivní s mnoha hemodynamickými benefity – snížení tepové frekvence, snížení krevního tlaku vlivem na periferní cévní rezistenci, zlepšení systolické a diastolické funkce srdeční atd. Zajímavý – ale méně zmiňovaný – je také jejich efekt na endotelální funkci a přímé antiaterogenní působení, doložené experimentálně i v humánních studiích. Betablokátoři nadále představují vhodnou součást kombináčních režimů nejen při snaze o ovlivnění krevního tlaku, ale také k prevenci vaskulárního poškození a progresu aterosklerózy. Možné negativní metabolické působení se při použití moderních kardioselektivních betablokátorů nejeví jako překážka v jejich použití.

Podpořeno Výzkumným záměrem MZ ČR – RVO VFN64165.

## Literatura

1. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátoři u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiolog Rev Int Med* 2019; 21(2): 86–89.
2. Zhao Q, Wu TG, Jiang ZF et al. Effect of beta-blockers on beta-3-adrenoceptor expression in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21(2): 85–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10557-007-6016-4>>.

3. Vítovec J, Špinar J. Betablokátoři v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Acta Med* 2015; 4(8): 15–17.
4. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(3): 615–629. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990903533681>>.
5. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2014; 30(5 Suppl): S47–S53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.006>>.
6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115(10): 1285–1295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>>.
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373–376. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/288373a0>>.
8. Davel AP, Kawamoto EM, Scavone C et al. Changes in vascular reactivity following administration of isoproterenol for 1 week: a role for endothelial modulation. *Br J Pharmacol* 2006; 148(5): 629–639. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706749>>.
9. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U et al. Nebivolol and its 4-keto derivative increase nitric oxide in endothelial cells by reducing its oxidative inactivation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(10): 1838–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.06.011>>.
10. Bonten TN, Plaizier CE, Snoep JJ et al. Effect of  $\beta$ -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78(5): 940–949. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12404>>.
11. Eggertsen R, Sivertsson R, Andrén L et al. Haemodynamic effects of carvedilol, a new beta-adrenoceptor blocker and precapillary vasodilator in Essential hypertension. *J Hypertens* 1984; 2(5): 529–534. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00004872-198410000-00013>>.
12. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and the lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): S76–S80.
13. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1c in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S96–S99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005344-198511001-00018>>.
14. Whaley-Connell A, Habibi J, Johnson M et al. Nebivolol reduces proteinuria and renal NADPH oxidase-generated reactive oxygen species in the transgenic Ren2 rat. *Am J Nephrol* 2009; 30(4): 354–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000229305>>.
15. Gao YS, Nagao T, Bond RA. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(6): 964–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005344-199106000-00016>>.
16. Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared with that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8(2): 127–134. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/107424840300800206>>.
17. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* 2006; 66(10): 1389–409; discussion 1410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200666100-00007>>.
18. Britt Kveiborg B, Hermann TS, Major-Pedersen A et al. Metoprolol compared to carvedilol deteriorates insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes – a randomized study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 21. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-9-21>>.
19. Falkner B, Kushner H. Treatment with metoprolol succinate, a selective beta adrenergic blocker, lowers blood pressure without altering insulin sensitivity in diabetic patients. *J Clin Hypertens*



(Greenwich) 2008; 10(1): 51–57. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.07458.x>>.

20. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33(2): 572–577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/hs0202.102332>>.

21. Ulleryd MA, Bernberg E, Yang LJ et al. Metoprolol reduces pro-inflammatory cytokines and atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 548783. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2014/548783>>.

22. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103(13): 1721–1726. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1721>>.

23. Ostling G, Gonçalves I, Wikstrand J et al. Long-term treatment with low-dose metoprolol CR/XL is associated with increased plaque echogenicity: the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Atherosclerosis* 2011; 215(2): 440–445. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.031>>.

**prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

✉ [michal.vrablik@vfn.cz](mailto:michal.vrablik@vfn.cz)

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

*Doručeno do redakce 11. 11. 2019*

*Přijato po recenzi 12. 11. 2019*

# Farmakologicky indukované tyreopatie u pacientů s kardiologickým onemocněním

Tomáš Brutvan, Jan Krátký, Jana Ježková

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

## Souhrn

Funkce štítné žlázy je zprostředkována tyreoidálními hormony, jejichž významnou stavební složkou je jód. Nadměrný příjem jódu může vyvolat tyreoidální dysfunkci. Hypotyreóza indukovaná amiodaronem se léčí substitucí levotyroxinem a podávání amiodaronu se nepřerušuje. Hypertyreóza indukovaná amiodaronem má dva odlišné typy, které se liší mechanismem vzniku a léčebnou strategií. U pacientů s kardiologickým onemocněním je vyšší pravděpodobnost podání látek s vysokým obsahem jódu v rámci diagnosticko-terapeutických vyšetření s kontrastní látkou nebo při léčbě amiodaronem. U těchto pacientů jsou nutné pravidelné kontroly tyreoidální funkce a dodržování preventivních opatření.

**Klíčová slova:** amiodaron – hypertyreóza – hypotyreóza – jód – tyreoidální dysfunkce

## Pharmacologically induced thyreopathy in patients with cardiovascular disease

### Summary

Thyroid gland function is mediated by thyroideal hormones, in which iodine is very important structural part. High iodine intake, can initiate thyroid dysfunction. Amiodarone induced hypothyroidism is treated with levothyroxine and amiodarone taking is not interrupted. Amiodarone induced hyperthyroidism is divided into two subtypes, which differ by mechanism of origin and treatment strategy. In patients with cardiovascular disease is higher possibility of getting substances, with high content of iodine in diagnostic-therapeutic examination with contrast or treatment with amiodarone. In this group of patients is necessary to control thyroid function regularly and to hold preventive actions.

**Key words:** amiodarone – hyperthyroidism – hypothyroidism – iodine – thyroid dysfunction

### Úvod

Funkce štítné žlázy je zprostředkována tyreoidálními hormony, jejichž významnou stavební složkou je jód. Extenzivní příjem jódu může vést k poruše tyreoidální funkce. Ve větším riziku tyreoidální dysfunkce indukované nadměrným přísunem jódu jsou pacienti s preexistujícím tyreoidálním onemocněním. Pacienti s kardiologickým onemocněním jsou častěji vystaveni vysokým dávkám jódu, ať už v rámci diagnosticko-terapeutických vyšetření s kontrastní látkou nebo při léčbě amiodaronem.

### Fyziologie štítné žlázy a tyreoidálních hormonů

Štítná žláza produkuje tyreoidální hormony (tyroxin –  $T_4$  a trijodtyronin –  $T_3$ ), které se významně podílejí na řízení metabolismu, ovlivňují spotřebu kyslíku, růst a vývoj organismu. Účinky hormonů se rozdělují na genomové a nengenomové. Genomové účinky jsou zpro-

středkovány změnou transkripce různých proteinů a jejich účinek nastupuje po několika hodinách až dnech. Negenomové nastupují v sekundách až minutách a souvisejí s ovlivněním transportních systémů buněčné membrány.

Sekrece tyreoidálních hormonů je řízená hypotalamo-hypofyzárním systémem na principu negativní zpětné vazby. Nedostatek vlastních tyreoidálních hormonů se projeví vzestupem hypofyzárního hormonu TSH. Naopak zvýšená tyreoidální funkce způsobí supresi TSH. Účinek tyreoidálních hormonů může být ovlivněn změnou konverze  $T_4$  na  $T_3$  působením periferních dejdóz [1].

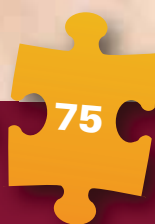
### Poruchy funkce štítné žlázy

**Hypotyreóza** je onemocnění způsobené nedostatkem tyroxinu. Nejčastější příčinou periferní hypotyreózy je autoimunitní postižení štítné žlázy (Hashimotova tyreoiditida), k dalším příčinám patří stavy po operaci nebo poradiační poškození štítné žlázy, nedostatek, ale i nad-



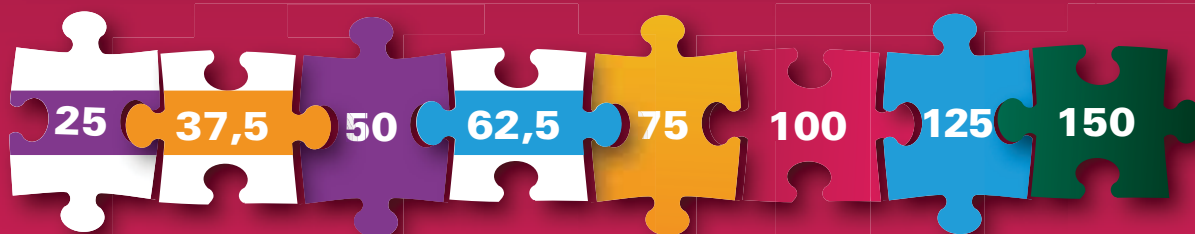
# Letrox<sup>®</sup>

levothyroxinum natrium



## Jednoduché půlení tablet – jedním prstem<sup>2</sup>

- 1 Tabletů položit na pevný podklad  
půlicí rýhou nahoru
- 2 Prstem zatlačit na tabletu
- 3 Tableta se rozlomí  
na 2 poloviny



1 SPC léčivého přípravku Letrox 50,75,100,125,150 mikrogramů tablety, datum poslední revize textů 3. 6. 2019

2 PIL léčivého přípravku Letrox 50,75,100,125,150 mikrogramů tablety, datum poslední revize textů 3. 6. 2019

Zkrácenou informaci o léčivém přípravku najdete na následující straně.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

CZ-LET-05-2019-v01-press



**BERLIN-CHEMIE**  
MENARINI



# Letrox<sup>®</sup>

levothyroxinum natricum



## Zkrácená informace o přípravcích Letrox 50, 75, 100, 125, 150 mikrogramů tablety.

**Složení:** Levothyroxinum natricum 50, 75, 100, 125, 150 µg v 1 tabletě. Neobsahuje pomocnou látku laktózu.

**Indikace:** 50-150: hypotyreóza, profylaxe recidivy strumy po strumektomii při normální funkci štítné žlázy, benigní struma při normální funkci štítné žlázy, supresivní a substituční léčba při maligním nádorovém onemocnění štítné žlázy zejména po tyreoektomii; 50-100: adjuvantní léčba k léčbě hypertyreózy tyreostatiky po dosažení normální funkce štítné žlázy; 100 a 150: supresní test štítné žlázy. **Dávkování:** Individuální. Dospělí s hypotyreózou začínají obvykle s dávkou 25–50 µg denně. Dávka se postupně zvyšuje až na 100–200 µg. Profylaxe recidivy strumy, eufunkční struma: 75–200 µg denně. U dětí je počáteční dávka 12,5–50 µg denně, u novorozenců 10–15 µg na kg tělesné hmotnosti denně. U starších pacientů se srdečními problémy se dává přednost snížení dávkování s pravidelnými kontrolami TSH. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složku přípravku; neléčená hypertyreóza, insuficience nadledvin či hypofýzy; akutní infarkt myokardu, myokarditida či pankarditida; současné užívání levothyroxinu a tyreostatika je kontraindikováno v těhotenství. **Upozornění:** Před zahájením léčby hormony štítné žlázy musí být vyloučena následující onemocnění nebo zahájena jejich léčba: ischemická choroba srdeční; angina pectoris; hypertenze; hypofyzární a/nebo adrenokortikální insuficience; autonomní onemocnění štítné žlázy. Opatrnost je nutná při podávání levotyroxinu pacientům s anamnézou epilepsie, protože tyto pacienti mají zvýšené riziko záchvatů. Další upozornění viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku (SPC). **Interakce:** Absorbci Letroxu snižují: iontoměničové pryskyřice, potraviny ze soji, antacida s obsahem hliníku nebo léčiva obsahující uhličitán vápenatý či soli železa. Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta-blokátory, amiodaron a kontrastní látky s obsahem jodu inhibují přeměnu T4 na T3. Rychlá nitrožilní aplikace fenytoinu může vést k zvýšené plazmatické hladině volného levothyroxinu a liothyroninu, a tak vyvolat arytmie. Účinek Letroxu může být zvýšen při podání salicylátů, po vysokých dávkách (250 mg) furosemidu nebo klofibrátu. Letrox může snižovat hypoglykemický účinek antidiabetik a zesilovat účinek derivátů kumarinu. U pacientů léčených levothyroxinem je třeba sledovat TSH alespoň v průběhu prvního měsíce po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem. Další interakce viz plné znění SPC. **Nežádoucí účinky:** Pokud v ojedinělých případech pacient danou velikost dávky nesnáší nebo dojde k předávkování, pak se mohou vyskytnout příznaky hypertyreózy. Nežádoucí účinky s neznámou četností viz plné znění SPC. **Uchování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 100 tablet. **Držitel registrace:** Berlin-Chemie AG (Menarini Group), 12489 Berlín, SRN **Registrační čísla:** Letrox 50: 56/171/83-A/C; 75: 56/576/07-C; 100: 56/171/83-B/C; 125: 56/577/07-C; 150: 56/204/98-C. **Datum poslední revize SPC:** 3. 6. 2019. Přípravky jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

1 SPC léčivého přípravku Letrox 50,75,100,125,150 mikrogramů tablety, datum poslední revize textů 3. 6. 2019

2 PIL léčivého přípravku Letrox 50,75,100,125,150 mikrogramů tablety, datum poslední revize textů 3. 6. 2019

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

Materiál schválen: červen 2019

bytek jodu, polékové postižení, dále vzácně nadbytek strumigenů ve stravě.

V dospělém věku je prevalence manifestní hypotyreózy 0,2–5,3 % a subklinické hypotyreózy (normální koncentrace  $fT_4$  při zvýšené koncentraci TSH) až 4,5 %. Prevalence hypotyreózy stoupá s věkem a je častější u žen. U starší populace může dosahovat dokonce až 15 %. Příčinou je nejen vyšší prevalence tyreopatií, ale i postupný fyziologický nárůst TSH, který souvisí s ustanovením nové rovnováhy osy hypofýza–štítná žláza u starší populace [1].

Klinické příznaky hypotyreózy jsou rozmanité, většinou se rozvíjejí pozvolně, jsou závislé na věku a tíži onemocnění. K jejím projevům patří únava, svalová slabost a bolesti svalů, chladná a suchá kůže, zhoršení kvality a vypadávání vlasů, prosáknutí až otoky kůže a podkoží, meteorismus a zácpa, zhoršení paměti, sklon k depresím, zpomalení psychomotorického tempa. U žen poruchy menstruačního cyklu a fertility, u mužů poruchy potency a zhoršení libida. Ke kardiovaskulárním projevům hypotyreózy patří pokles srdeční frekvence, srdečního výdeje a kontraktility myokardu. Může docházet i k systolické a diastolické dysfunkci myokardu. Na poruše kardiovaskulárních funkcí se podílí i zvýšená cévní rezistence a endoteliální dysfunkce. U závažné hypotyreózy může být přítomný perikardiální výpotek, který je většinou hemodynamicky nevýznamný, a regreduje po úpravě funkce štítné žlázy. U těžké hypotyreózy se objevuje typický EKG obraz se sníženou voltáží QRS komplexu, depresí úseku ST a výskytem plochých až negativních vln T [1–3]. Hypotyreóza může být spojena s dyslipidemií. Při hypotyreóze dochází k poklesu počtu LDL receptorů v játrech a ke zvýšení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B v krvi [4]. Dlouhotrvající hypotyreóza, a to i subklinická, je spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem.

**Hypertyreóza** je podmíněna nadbytkem tyreoidálních hormonů. Nejčastější příčinou hypertyreózy v mladém a středním věku je Gravesova-Basedowova choroba, u starší populace uzlová struma. Prevalence manifestní hypertyreózy se pohybuje mezi 0,2–0,4 %, u subklinické hypertyreózy v rozmezí 2–4 %. Ke klinickým příznakům hypertyreózy patří váhový úbytek, zvýšené pocení, intolerance tepla, svalová slabost, únava a psychomotorický neklid. Zásadní jsou i kardiální příznaky, které jsou zprostředkované působením tyreoidálních hormonů na TRa a katecholaminovými receptory. Neléčená hypertyreóza je spojena s tachykardií, častějším výskytem fibrilace síní (v 10–20 %). Mění se i elasticita myokardu a cévní stěny s možným rozvojem diastolické i systolické dysfunkce levé komory [1,5]. Příznaky hypertyreózy nemusí být u starších pacientů plně vyjádřeny [6].

## Jód a štítná žláza

Důležitou roli pro správnou funkci štítné žlázy představuje jód, který je nepostradatelnou stavební součástí tyreoidálních hormonů. Jedná se o halogen v přírodě

přítomný pouze ve formě sloučenin. Doporučený denní příjem jódu je 150  $\mu\text{g}$ .

Nedostatečný i nadměrný příjem jódu může ovlivnit tvorbu tyreoidálních hormonů. Dlouho známým, pro organismus důležitým ochranným efektem je Wolffův-Čajkovův efekt (Wolff–Chaikoff effect). Při nadměrném příjmu jódu dochází k jeho snížené organifikaci, která vede ke snížení syntézy tyreoidálních hormonů. Po 2–4 týdnech dochází k postupnému odeznění tohoto efektu a normalizaci fyziologických procesů [7,8]. Přesný patofyziologický podklad procesu není zcela objasněn. Předpokládá se, že dochází k poklesu aktivity natrium/jodidového symportéru na membráně tyreocytů [9,10]. Dalším mechanismem je snížení proteolýzy tyreoglobulinu s následným přechodným poklesem sérových koncentrací  $T_4$  a  $T_3$ . Výsledkem může být přechodné zvýšení hladiny TSH, které je pozorováno až u 18 % jedinců po podání kontrastní látky [11–14].

Nedostatečný příjem jódu vede ke vzniku strumy a rozvoji hypotyreózy. Nadměrný příjem jódu je spojen s rizikem rozvoje hypertyreózy i hypotyreózy. Více jsou ohroženi pacienti s preexistujícím onemocněním štítné žlázy – autoimunitní tyreoiditidou, polynodózní strumou či Gravesovou-Basedowovou chorobou.

## Amiodaronem indukované poruchy funkce štítné žlázy

Amiodaron je často užívaným antiarytmikem. Patří mezi lipofilní látky s poměrně velkým distribučním objemem a dlouhodobě stabilními sérovými koncentracemi. Počas amiodaronu je při dlouhodobém perorálním užívání 60–140 dnů [15,16]. Každá molekula amiodaronu obsahuje 2 atomy jódu a svou strukturou je velmi podobná tyreoidálním hormonům. Předpokládá se, že při eliminaci amiodaronu v játrech dochází k uvolnění 3 mg anorganického jódu ze 100 mg amiodaronu, tj. při podání amiodaronu v dávce 200 mg denně dochází k uvolnění až 6 mg anorganického jódu. Při terapii amiodaronem tedy dochází až k 40násobnému překročení doporučeného denního příjmu jódu.

Po zahájení užívání amiodaronu dochází ke zvýšení hladin celkového i volného  $T_4$  a zvýšení reverzního  $T_3$ . S odstupem klesá hladina volného  $T_3$  a TSH postupně stoupá k horní hranici normy, kterou může i překročit. Po 3–6 měsících kontinuální léčby amiodaronem se hodnoty tyreoidálních hormonů ustálí.  $T_4$ ,  $fT_4$  a  $rT_3$  pozvolna klesají a zůstávají většinou v horním rozmezí normy. TSH klesá k normálu a volný  $T_3$  zůstává v dolním rozmezí normy [17,18]. Uvedené děje, při kterých se uplatňuje Wolffův-Čajkovův efekt, souvisí s velkou náloží jódu, který je součástí amiodaronu.

**Hypotyreóza** při léčbě amiodaronem vzniká častěji u jedinců s autoimunitní tyreoiditidou, častěji u žen. Rozvoj periferní hypotyreózy není důvodem k přerušování léčby amiodaronem. V případě přetrvávající hypotyreózy je indikována substituční léčba levotyroxinem. Substituční léčbu zahajujeme nízkými dávkami levotyroxinu (25 nebo 50  $\mu\text{g}$  denně). Vzhledem k ovlivnění

metabolizmu tyreoidálních hormonů amiodaronem jsou však v léčbě hypotyreózy většinou potřebné vyšší dávky. Cílem léčby je dosažení normalizace TSH, jehož koncentrací se řídíme. Koncentrace volných tyreoidálních hormonů mohou být alterovány vlivem amiodaronu [1].

**Hypertyreóza** indukovaná amiodaronem má 2 odlišné typy, které se liší mechanismem vzniku (tab).

Amiodaronová hypertyreóza 1. typu je méně častá, ale většinou závažnější. Obvykle se vyskytuje u pacientů s preexistující tyreopatií (polynodózní struma, autoimunitní tyreopatie). Podstatou je nadměrný příjem jódu s následnou autonomní zvýšenou tvorbou tyreoidálních hormonů. K typickém nálezům patří zvýšená perfuze při dopplerovské ultrasonografii, u autoimunitních forem je při laboratorním vyšetření přítomná pozitivita protilátek proti TSH receptoru (TRAK), tyreoidální peroxidáze (TPOAb) nebo tyreoglobulinu (TgAb). Na počátku onemocnění se vysazení amiodaronu nedoporučuje. Rychlé přerušování podávání amiodaronu by mohlo vést prohloubení klinických známek tyreotoxikózy v důsledku zrušení blokace přeměny  $T_4$  na  $T_3$ .

V léčbě se užívají tyreostatika ve vyšších dávkách, thiamazol v dávce až 40 mg denně. Další alternativou je podávání chloristanu draselného, které je spojeno s rizikem rozvoje agranulocytózy, nebo podávání lithia s nutnou monitorací jeho sérových hladin [19].

Po zklidnění hypertyreózy je pro rozhodnutí o vysazení či pokračování v léčbě amiodaronem důležitá konzultace kardiologa a endokrinologa s posouzením možnosti jiné antiarytmické léčby.

Pokud není možné přerušit podávání amiodaronu, pak je po zklidnění onemocnění indikován operační výkon (totální tyreoidektomie). Opětovné nasazení amiodaronu po přerušování podávání tyreostatik je spojeno s vy-

sokým rizikem relapsu onemocnění. Operační výkon jako definitivní léčebné řešení je indikován u většiny pacientů s tyreotoxikózou 1. typu. Alternativou může být léčba radiojódem.

Hypertyreóza 2. typu vzniká přímým toxickým působením amiodaronu na tkáň štítné žlázy (folikulární buňky). Jeho působením dochází k jejímu rozpadu a uvolnění velkého množství tyreoidálních hormonů do krevního oběhu. Nedochází tedy ke zvýšené tvorbě tyreoidálních hormonů. Amiodaronová hypertyreóza 2. typu se většinou manifestuje až po déle trvající léčbě amiodaronem. Přístup k vysazení je obdobný jako u hypertyreózy 1. typu. Terapeuticky se využívají především glukokortikoidy (prednison v dávce 30–40 mg). Při terapii dochází k normalizaci hypertyreózy v řádu několika týdnů. Normalizace laboratorních výsledků je často následovaná přechodnou a v ojedinělých případech i trvalou hypotyreózou s nutností substituční léčby levotyroxinem [20–22].

V některých případech je obtížné odlišit podtyp hypertyreózy. V rozhodnutí mohou pomoci zobrazovací metody. Sonograficky je pro 2. typ charakteristická chudá perfuze. Nápomocné může být i laboratorní vyšetření – pozitivita protilátek svědčí spíše pro amiodaronovou hypertyreózu 1. typu. Ve sporných případech se v rozlišení typu hypertyreózy může využít terapeutický pokus. Léčebně se podávají glukokortikoidy společně s thiamazolem (Thyrozol 40 mg). Pokud dojde v průběhu 2–3 týdnů po zahájení léčby ke zlepšení funkce štítné žlázy, pak se jedná pravděpodobně o 2. typ [22].

Léčba amiodaronem je často spojena s poruchou funkce štítné žlázy, a proto je před zahájením léčby doporučeno vyšetření TSH, u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou i vyšetření protilátek proti štítné žláze a sonografické vyšetření. Pravidelné kontroly funkce štítné žlázy ve 3- až 4měsíčních intervalech jsou doporu-

**Tab. Rozdělení tyreopatií po amiodaronu. Upraveno podle [1]**

změny ve štítné žláze		struma	protilátky	perfuze	terapie	
hypertyreóza	I. typ (v předem poškozené štítné žláze)	aktivace (iniciace) autoimunity	obvykle ano	pozitivní TRAK, TPOAb	zvýšená	thiamazol, betablokátory, operace, $KClO_4$ , lithium
		aktivace tyreoidální autonomie	může být	negativní	zvýšená	
	II. typ (v dosud zdravé štítné žláze)	destrukce folikulů	nebývá	negativní, sekundárně pozitivní	normální nebo snížená	prednison, betablokátory, často remise bez operace
		kombinace I. a II. typu	nebývá	mohou a nemusí být pozitivní	normální nebo zvýšená	thiamazol, prednison, betablokátory, operace
hypotyreóza	jodový mechanismus		může být	negativní	normální	levotyroxin
	aktivace (iniciace) autoimunitní tyreoiditidy		nebývá	TPOAb	normální nebo zvýšená	levotyroxin

čeny nejen při léčbě amiodaronem, ale vzhledem k dlouhému biologickému poločasu i po vysazení amiodaronu, a sice alespoň po dobu 1 roku. U pacientů, kterým je podáván společně amiodaron i warfarin, může hypertyreóza ovlivnit efekt warfarinu. Proto je nutná častější monitorace INR [1].

## Poruchy funkce štítné žlázy u jodových kontrastních látek

Jodové kontrastní látky jsou nejčastějším typem kontrastních látek užívaných k zobrazovacím vyšetřením. Dávka kontrastní látky aplikovaná při běžném vyšetření obsahuje přibližně 13 500 µg volného jódu a 15–60 g jodu vázaného (jedná se o dávku několikatisíckrát překračující denní doporučený příjem) [23]. U zdravých jedinců přetrvává po aplikaci kontrastní látky zvýšená hladina jódu v krvi po dobu 1–1,5 měsíce [24,25].

Nadměrný přísun jódu ve formě kontrastní látky může vést k rozvoji poruchy funkce štítné žlázy ve smyslu hypertyreózy nebo hypotyreózy.

Vznik jodem indukované hypertyreózy u pacientů s polynodózní strumou se udává v rozmezí 10–20 %. Podkladem vzniku je přítomnost autonomie v rámci polynodózně přestavěné štítné žlázy, ve které nedochází k přirozené ochraně před nadměrnou náloží jódu ve formě Wolffova-Čajkovova efektu [26].

Před plánovaným vyšetřením s podáním jodové kontrastní látky je doporučeno zkontrolovat hladinu TSH. U jedinců s floridní hypertyreózou nebo s objemnou polynodózní strumou je vyšetření s jodovou kontrastní látkou možné pouze v případech, pokud nelze vyšetření nahradit vyšetřením bez jodové kontrastní látky nebo jiným zobrazovacím vyšetřením. V těchto případech je se před vyšetřením podává chloristan nebo zvýšená dávka tyreostatik. Chloristan draselný (připravovaný v lékárně magistraliter) se podává 2 hod před vyšetřením, jeho podání je spojeno s rizikem rozvoje agranulocytózy. S odstupem 1 týdně po podání je nutné zkontrolovat krevní obraz pacienta [1,27]. Zvýšené dávky tyreostatik se podávají po dobu 3 dnů před vyšetřením a asi 1 týdně po vyšetření. Kontrola funkce štítné žlázy je potřebná s odstupem 6–8 týdnů po vyšetření.

## Závěr

Nadměrný příjem jódu může vyvolat tyreoidální dysfunkci. U pacientů s kardiologickým onemocněním je vyšší pravděpodobnost podání látek s vysokým obsahem jódu. U těchto pacientů jsou tedy nutné pravidelné kontroly tyreoidální funkce a dodržování preventivních opatření.

## Literatura

1. Marek J, Hána V (eds). Endokrinologie. Galén: Praha 2017. ISBN 978-80-7262-484-3.
2. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174(2): 555–564.
3. Reiners C, Wegscheider K, Schicha H et al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany: ultrasonography

screening in 96,278 unselected employees. *Thyroid* 2004; 14(11): 926–932. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2004.14.926>>.

4. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(9): 860–866. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60694-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60694-6)>.

5. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 2004; 164(15): 1675–1678. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.15.1675>>. Erratum in *Arch Intern Med* 2005; 165(3): 307.

6. Stern RA, Robinson B, Thorner AR et al. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8(2): 181–185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1176/jnp.8.2.181>>.

7. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996; 379(6564): 458–460. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/379458a0>>.

8. Eng PH, Cardona GR, Fang SL et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 1999; 140(8): 3404–3410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/endo.140.8.6893>>.

9. Saberi M, Utiger RD. Augmentation of thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone following small decreases in serum thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(3): 435–441. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-40-3-435>>.

10. Markou KB, Paraskevopoulou P, Karaiskos KS et al. Hyperthyrotropinemia during iodide administration in normal children and in children born with neonatal transient hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 617–621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020681>>.

11. Braverman LE. Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid* 1994; 4(3): 351–356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.1994.4.351>>.

12. Gartner W, Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? *Thyroid* 2004; 14(7): 521–524. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/1050725041517075>>.

13. Roti E, Uberti ED. Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* 2001; 11(5): 493–500. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/105072501300176453>>.

14. Stanbury JB, Ermans AE, Bourdoux P et al. Iodine-induced hyperthyroidism: occurrence and epidemiology. *Thyroid* 1998; 8(1): 83–100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.1998.8.83>>.

15. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(3): 563–568. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem-62-3-563>>.

16. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD et al. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22(3): 257–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb03238.x>>.

17. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62(1): 1–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198301000-00001>>.

18. Lambert M, Unger J, De Nayer P et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(6): 527–530. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/bf03348618>>.

19. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S et al. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2): 423–427. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.78.2.8106631>>.

20. Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA et al. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid* 1995; 5(3): 177–183. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.1995.5.177>>.

21. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10(3): 366–391. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/edrv-10-3-366>>.

22. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 1990; 88(6): 626–630. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(90\)90530-q](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(90)90530-q)>.
23. Padovani RP et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012; 22: 926–930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0099>>.
24. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007; 4(9): 1250–1259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.07.020>>.
25. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100(19): 2025. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.100.19.2025>>.
26. Rhee CM, Bhan I, Alexander EK et al. Association between iodinated contrast media exposure and incident hyperthyroidism and hypo-

thyroidism. *Arch Intern Med*. 2012; 172(2): 153–159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.677>>.

27. Nimmons GL, Funk GF, Graham MM et al. Urinary iodine excretion after contrast computed tomography scan: implications for radioactive iodine use. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139(5): 479–482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2013.2552>>.

#### **MUDr. Tomáš Brutvan**

✉ [Tomas.Brutvan@vfn.cz](mailto:Tomas.Brutvan@vfn.cz)

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

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

*Doručeno do redakce 14. 10. 2019*

*Přijato po recenzi: 12. 11. 2019*



# Význam fixních kombinací na poli kardiovaskulární prevence aneb možnost léčit dvě diagnózy jednou tabletou

Eva Tůmová, Michal Vrablík

*Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze*

## Souhrn

V rámci péče o kardiovaskulárně rizikového pacienta je v současné době jistě častější situace, kdy se pokoušíme terapeuticky ovlivnit více rizikových faktorů současně. Léčba jediného samostatně se vyskytujícího rizikového faktoru je spíše výjimkou. Většinou musíme léčbou ovlivnit více rizikových faktorů, a proto nezřídka volíme léčbu kombinací, kterou lze rychleji a s větší spolehlivostí dosáhnout požadovaných cílů. S počtem tablet užívaných pacientem ovšem klesá i jeho ochota léčbu dlouhodobě a správně užívat, což má nemalý dopad na efektivitu terapie a vývoj individuálního kardiovaskulárního rizika. Ve snaze kontrolovat všechny rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění sílí potřeba rozšířit dostupnost přípravků fixních kombinací léčiv, jež by svou jednoduchostí užívání vyhovovaly pacientovi a vhodným složením s různým odstupňováním dávky léčivých přípravků plnily požadavky nás ošetřujících lékařů. S ohledem na fakt, že časná intervence rizikových faktorů přináší výraznější benefity nežli odložená, hledáme vhodné způsoby, k jejímu vedení. Současná intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie pomocí bezpečných a osvědčených léčiv se jeví jako jedna z cest dalšího zlepšení výsledků prevence kardiovaskulárních onemocnění. Nová fixní kombinace atorvastatinu s perindopilem, která vstupuje na český trh právě nyní, se jeví jako v mnoha směrech ideální „tableta pro kardiovaskulární prevenci“.

**Klíčová slova:** dyslipidemie – fixní kombinace – hypertenze – kardiovaskulární riziko – prevence – synergie

## Importance of fixed-dose combinations in cardiovascular prevention: the possibility of treating two diagnoses with a single pill

### Summary

In the care of a cardiovascular risk patient there is certainly a more frequent situation in which we try to influence several risk factors at the same time. Treatment of a single self-occurring risk factor is rather an exception. In most cases, we need to intervene with more risk factors, often involving combination therapy, which can achieve the desired goals more quickly and reliably. However, with the number of tablets taken by the patient, the patient's willingness to take long-term and correct use decreases, which has a significant impact on the effectiveness of therapy and the development of individual cardiovascular risk. In an effort to control all risk factors for cardiovascular disease, there is a growing need to extend the availability of fixed drug formulations to suit the patient's ease of use and suitably formulated with varying dose grades to meet the needs of our attending physicians. With regard to the fact that early intervention of risk factors brings greater benefits than deferred, we are looking for appropriate ways to manage it. The current intervention of arterial hypertension and dyslipidemia with safe and proven drugs seems to be one of the ways to further improve the results of the prevention of cardiovascular diseases. The new fixed combination of atorvastatin with perindopril, which is entering the Czech market right now, appears to be in many ways an ideal "tablet for cardiovascular prevention".

**Key words:** cardiovascular risk – dyslipidemia – hypertension – prevention – single pill combination – synergy

### Úvod

Kardiovaskulární riziko se s přibývajícím rizikovými faktory u jednoho pacienta nesčítá, ale násobí, dochází tedy k exponenciálnímu nárůstu individuálního rizika a vý-

razné progresi aterosklerózy. Tento fakt byl prokázán již v roce 2003 studií INTERHEART [1], která dokumentovala zvýšení rizika kardiovaskulárních (KV) příhod u pacienta s pouhou arteriální hypertenzí přibližně 2násobně, paci-

enti s dyslipidemií měli toto riziko přibližně 3,3krát vyšší. Pokud měl jedinec kombinaci arteriální hypertenze a dyslipidemie, jeho KV riziko bylo 6násobně vyšší ve srovnání se zdravou kontrolou. Jestliže našemu modelovému pacientovi dále přisoudíme diabetes a nikotinismus, vzroste u něj riziko KV příhody dokonce 40krát. Tento extrémně rizikový jedinec, bohužel, není v běžné populaci raritou. Naším cílem je takové osoby vyhledávat a adekvátně léčit. V klinické praxi se málokdy setkáme s pacientem, který by měl pouze jeden rizikový faktor aterosklerózy. Kumulaci těchto rizik typicky vidáme u osob s metabolickým syndromem a inzulinovou rezistencí. Především tito pacienti nezbytně potřebují komplexní léčbu sestávající z režimových opatření a kombinované farmakoterapie. Klasifikaci kardiovaskulárního rizika uvádí **tab. 1**.

### Současné ovlivnění arteriální hypertenze a dyslipidemie

Klinicky významného snížení kardiovaskulárního rizika lze dosáhnout pouze léčebným ovlivněním více rizikových faktorů současně. Arteriální hypertenze a dyslipidemie se ve svém negativním účinku na kvalitu cévní stěny vzájemně potencují – hypertenze prokazatelně ovlivňuje kvalitu lipoproteinů, čímž narůstá jejich atherogenita (např. roste podíl oxidovaných LDL částic a produkce volných kyslíkových radikálů), dyslipidemie se může cestou navození endoteliální dysfunkce klesající produkci

vazorelaxancí podílet na zvyšování krevního tlaku [3,4]. Z praxe víme, že současný výskyt arteriální hypertenze a dyslipidemie je velice častou situací. Studie srovnávající léčbu hyperteniků v primární péči a na specializovaném pracovišti pražského IKEM hodnotila také výskyt dalších rizikových faktorů a konstatovala, že dyslipidemie se vyskytovala u 94,7 % mužů a u 93,7 % žen trpících hypertenzí [5]. Lze tedy konstatovat, že valná většina z téměř 2 milionů hyperteniků v České republice má současně dyslipidemii.

Z mnoha skupin antihypertenziv máme klinické důkazy příznivého vlivu antihypertenzní léčby na progresi aterosklerózy především u inhibitorů renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Tyto preparáty nejenže zlepšují funkce endotelu, ale také příznivě ovlivňují distenzibilitu tepen, a jsou dokonce schopné zpomalit zvětšování aterosklerotického plátu [6,7]. ACE inhibitory snižují degradaci bradykininu, který je jednak zodpovědný za nežádoucí účinky této lékové skupiny, na druhou stranu zvyšuje biologickou dostupnost oxidu dusnatého, čímž zprostředkovává vazodilataci a zlepšuje endoteliální funkce [8].

Zaměříme-li se na současnou antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu a její efekt na kvalitu cévní stěny, nelze nezmínit pilotní studii AVALON [9], jejíž autoři sledovali působení kombinační léčby amlodipinem a atorvastatinem na funkce tepen různého kalibru. Dokumentovali de facto shodný efekt obou terapií, ovšem v rozdílných

**Tab. 1. Kategorie kardiovaskulárního rizika. Upraveno podle [2]**

velmi vysoké riziko	vysoké riziko	střední riziko	nízké riziko
klinicky anebo zobrazovací metodou prokázané KV onemocnění aterosklerotické etiologie (ASKVO); ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK; za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrasonograficky	významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména T-C > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg	mladí pacienti (s DM1T do 35 let věku; DM2T do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů	vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %
DM s orgánovým postižením (mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie) anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF; časně vzniklý DM1T s dobou trvání > 20 let	pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů	vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5 %	
CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem		
vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10 %	CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem	vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10 %		

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění AKS – akutní koronární syndrom AP – angina pectoris CABG – aortokoronární bypass/coronary artery bypass graft CKD – chronické onemocnění ledvin/chronic kidney disease CMP – cévní mozková příhoda CT – výpočetní tomografie/computed tomography DM – diabetes mellitus eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace/estimated glomerular filtration rate FH – familiární hypercholesterolemie IM – infarkt myokardu KVO – kardiovaskulární onemocnění LDL-C – cholesterol o nízké hustotě/low-density lipoprotein cholesterol PCI – perkutánní koronární intervence RF – rizikový faktor SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation T-C – celkový cholesterol/total cholesterol TIA – tranzitorní ischemická ataka TK – tlak krve

lokalitách tepenného řečiště – zatímco amlodipin zlepšoval poddajnost velkých tepen, atorvastatin byl zodpovědný za tento účinek u arterií malého průsvitu. Proto nepřekvapí, že nejlepší vliv na endoteliální funkce byl zaznamenán u jedinců léčených oběma látkami současně. Dat z klinických studií potvrzujících vliv této kombinace léčby na redukcí KV rizika je mnoho a nemusíme pátrat ani nijak daleko – slovenští autoři po dobu 12 týdnů sledovali 1 406 pacientů léčených fixní kombinací amlodipinu s atorvastatinem a popsali pokles KV rizika (pomocí tabulek SCORE) z 9,21 % na 4,7 % [10]. Rozšíření současně užívaných účinných látek o perindopril přináší další významný efekt. Autoři studie ASCOT [11] přidali k léčbě amlodipinem a atorvastatinem ještě perindopril, což přineslo další pokles KV rizika celkem o 50 % ve srovnání s jedinci léčenými tehdy konvenční antihypertenzivní medikací (založenou na betablokátoru v kombinaci s tiazidovým diuretikem) a placebem místo atorvastatinu. Trojkombinací amlodipin-atorvastatin-perindopril bylo léčeno více než 4 000 pacientů v našich podmínkách v rámci projektu ATTRACTIV [12], který přinesl srovnatelné výsledky a potvrdil významný kardiovaskulární benefit této léčby. Tyto výsledky potvrdily favoritní místo inhibitorů ACE v první linii léčby arteriální hypertenze a ukázaly, že jejich kombinace se statinem (konkrétně atorvastatinem) přináší přidatné benefity.

### Jak snižovat riziko? Bez zbytečných odkladů!

Ideální scénář představuje situace, kdy odchylky zachytíme ještě před rozvojem ireverzibilních aterosklerotických změn a bezodkladně intervenujeme. Zejména u mladších pacientů můžeme očekávat dobrý efekt režimové změny, samozřejmě za předpokladu, že se jí podaří prosadit. Vysoká pohybová aktivita a dieta respektující „antisklerotické“ zásady od dětství jsou z hlediska populace bezpochyby nejlepší způsoby, jak ateroskleróze předcházet. Prosadit režimovou změnu není snadné u mladších, ve vyšším věku to bývá ještě podstatně horší. Přitom režimová opatření naplňují jeden ze zásadních předpokladů úspěchu, kterým je současná intervence všech ovlivnitelných rizik. Faktorem tedy zůstává, že většina pacientů s dyslipidemií a arteriální hypertenzí nakonec potřebuje farmakologickou léčbu. Její indikaci bychom při neúspěchu nefarmakologických opatření neměli odkládat. In-

tenzita režimových opatření nutná k dosažení významné změny lipidogramu nebo hodnot krevního tlaku je pro řadu i dobře spolupracujících pacientů nedosažitelná. A v takové situaci je čas na změnu přístupu k léčbě a její iniciaci. Neměli bychom několik let zahájení podávání farmakoterapie odkládat. Nezbytným předpokladem je souhlas pacienta, který se často bude „tableté“ bránit. Jako argument může posloužit demonstrace nedostatečného efektu režimových opatření a vysvětlení principu, že i relativně malá změna v úrovni kontroly cholesterolémie nebo krevního tlaku ale po dlouhou dobu, mění celoživotní riziko zásadním způsobem. Připomeňme stále platný princip: 10% snížení hladiny krevního tlaku a současný 10% pokles cholesterolémie vede ke snížení rizika ASKVO o 45 % [13].

### Adherence k léčbě jako rozhodující faktor

Časná identifikace rizikového pacienta a brzká intervence rizikových faktorů je stále základem péče o naše pacienty. Pilířem léčby zůstává adekvátní úprava životního stylu a již v této fázi se velmi často setkáváme s nedostatečnou kompliancí pacientů. Pokud režimovými a dietními opatřeními nedosáhneme požadovaných (a stále ambicióznějších) cílových hodnot (tab. 2), musíme zvolit vhodnou farmakologickou léčbu.

Primární cílová hodnota je stanovena pro LDL-C. Za sekundární cíle léčby označujeme non-HDL-C a apoB. Hladiny triglyceridů a HDL-C jsou nadále považovány za důležité modulátory rizika, ne však léčebné cíle.

Naprostou nezbytností při indikaci terapie je věnovat dostatečný prostor rozhovoru s pacientem. Alespoň základní vysvětlení patogeneze aterosklerózy a její dopady na rozvoj KV příhod, včetně vlivu ordinované terapie, jsou nepodkročitelným minimem. Čas věnovaný této diskusi se nám u vybraných pacientů vrátí v podobě důvěry v náš postup a poctivého užívání léčby. I přes velkou snahu předat pacientům zásadní myšlenky preventivní terapie býváme, bohužel, často neúspěšní a víme z nespočtu průzkumů, že adherence k preventivní léčbě bývá mezi obecnou populací jednou z nejhorších. Pokud pečujeme o jedince s několika rizikovými faktory aterosklerózy současně, situace je o to složitější. Samotná léčba arteriální hypertenze a dyslipidémie, tedy pouze dvou rizikových faktorů, vyžaduje často podávání i 5 účinných látek. V takovém případě se skutečně často potýkáme se špat-

Tab. 2. Cílové hodnoty lipidogramu. Upraveno podle [2]

	nízké riziko	středně zvýšené riziko	vysoké riziko	velmi vysoké riziko	extrémní riziko
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a současně pokles nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,0
non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

LDL-C – LDL-cholesterol non-HDL-C – non-HDL-cholesterol apoB – apolipoprotein B

nou adherencí k léčbě, jakkoli správně indikované, což výrazně limituje její žádoucí pozitivní efekt.

Dlouhodobé správné užívání racionálně volené farmakoterapie se snažíme podpořit jednak věnováním dostatečného prostoru rozhovoru s pacientem a jednak vytvořením vhodných podmínek k lepší spolupráci pacientů. Zásadní je pokusit se dle individuální odpovědi volit dobře tolerovanou léčbu, kterou při dobrém efektu a toleranci lze podávat ve formě fixní kombinace kdykoli, kdy se takováto fixní varianta nabízí. Omezení počtu tablet užívaných pacientem se bezesporu promítá do zlepšení adherence a potažmo lepších výsledků a účinnosti léčby než při terapii stejnými lékovými skupinami odděleně [10]. Zásadní výhodu z hlediska adherence představuje současné zahájení intervence arteriální hypertenze a dyslipidemie. Zdá se, že pacient lépe rozumí potřebě udržovat krevní tlak v požadovaných hladinách, ale význam snižování hladin aterogenních lipidů tak pevnou pozici nemá. Bylo zjištěno, že při současném zahájení farmakoterapie antihypertenzivem a statinem stoupá šance udržení dlouhodobé dobré adherence o třetinu [14].

V posledních letech máme k dispozici stále více tablet s fixní kombinací kardiovaskulárně protektivních léků – nejen etablovanou fixní kombinací antihypertenziv (již delší dobu k dispozici fixní kombinace 2 účinných látek – např. ACEI/AT<sub>1</sub> blokátor + tiazidové diuretikum, ACEI + indapamid, ACEI/AT<sub>1</sub> blokátor + blokátor kalciových kanálů, betablokátor + blokátor kalciových kanálů; ale také 3 účinných látek – perindopril + amlodipin + indapamid), ale stále přibývající variant hypolipidemik, anti-diabetik a v poslední době také kombinace 2 rozdílných účinných látek k ovlivnění různých rizikových faktorů. Již několik let s úspěchem využívané fixní kombinaci atorvastatinu s amlodipinem, letos přibývá nová fixní kombinace atorvastatinu a perindoprilu. Farmakologické předpoklady má tato fixní kombinace ideální: obě účinné látky mají dlouhý biologický poločas, velice dobrou snášenlivost a především synergickou účinnost z hlediska výsledného kardiovaskulárně protektivního efektu.

### Bezpečnost a tolerance především

Zejména u mladších asymptomatických nositelů rizikových faktorů, jimž nabízíme farmakologickou léčbu, bychom měli volit osvědčená léčiva s dobrým bezpečnostním profilem. Adherence k léčbě a ochota užívat lék, který pacientovi dosud zcela bez problémů způsobí obtíže, jistě nebude velká. Proto vybíráme farmaka s nízkým výskytem nežádoucích účinků a věnujeme pozornost těm, které se případně objeví. I přes všechnu negativní mediální pozornost nežádoucím účinkům statinů je nadále považujeme za jedny z nejbezpečnějších léčiv užívaných ve vnitřním lékařství. Z hlediska intervence arteriální hypertenze se léky první volby jeví blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, jejichž bezpečnostní profil je také velmi dobrý.

### Euvascor nová fixní kombinace pro kardiovaskulární prevenci

Na český trh se aktuálně dostává další fixní kombinace léčiv sloužící k intervenci dvou nejdůležitějších a nejčastějších rizikových faktorů aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Přípravek Euvascor obsahující 5 až 10 mg perindoprilu a atorvastatin v dávkách 10 až 40 mg vhodně rozšiřuje dosavadní portfolio léčiv. Obsažené účinné látky není třeba představovat. Nejenže patří k vůbec nejlépe dokumentovaným, ale také k nejčastěji používaným v klinické praxi. Dokumentace z klinických studií obsahuje i jednoznačné údaje o synergickém působení kombinace atorvastatin + perindopril na úrovni cévní stěny (zpomalení progresu aterosklerózy, zamezení růstu plátu a jeho stabilizace) i na úrovni sledovaných klinických ukazatelů (ovlivnění výskytu příhod i mortality). Euvascor se zdá velmi vhodný jako součást zahajovací strategie u nově zachycených pacientů, ale najde své využití i v komplexnějších léčebných schématech u polymorbidních nemocných. Může sloužit i k dosažení požadovaných dávek různých složek více fixních kombinací (titrace dávky perindoprilu k maximu při zachování nižších dávek ostatních složek fixní kombinace). V každém případě se jedná o účinné a vítané obohacení léčebných možností.

### Literatura

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. [INTERHEART Study Investigators]. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937–952. Dostupné z DOI: <[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)>.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
3. Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation* 2004; 110(8): 1013–1020. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139857.85424.45>>.
4. Nickenig G, Harrison G. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: Part I: Oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105(3): 393–396. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/hc0302.102618>>.
5. Jozifová M, Cífková R, Lánská V et al. Porovnání léčby hypertenze a rizikového profilu hypertoniků v obecné populaci a na specializovaném pracovišti. *Cor Vasa* 2003; 45: 533–541.
6. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48(1): 80–86. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1161/01.HYP.0000224283.76347.8c>>.
7. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR et al. [EUROPA/PERSPECTIVE Investigators]. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron Artery Dis* 2009; 20(6): 409–414. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32832fa9b8>>.
8. Golias Ch, Charalapopoulos A, Stagikas D et al. The kinin system – bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system – bradykinin. *Hippokratia* 2007; 11(3): 124–128.
9. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D et al. [AVALON Investigators]. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial.



J Clin Hypertens (Greenwich) 2006; 8(8): 571–581. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1111/j.1524–6175.2006.05636.x>.

10. Hatala R, Pella D, Hatalová K, Šidlo R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. Clin Drug Investig 2012; 32(9): 603–612. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2165/11634530–000000000–00000>.

11. Sever P, Dahlof B, Poulter N et al. [ASCOT Steering Committee Members]. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J 2006; 27(24): 2982–2988. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehl403>.

12. Vrablík M, Freiburger T, Lánská V et al. Projekt Atractiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice. Vnitr Lek 2008, 54(12): 1131–1139.

13. Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardio-

vascular disease. Eur Heart J 2004; 25(6): 484–491. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.ehj.2003.11.012>.

14. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med. 2005; 165(10): 1147–1152. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/archinte.165.10.1147>.

**prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.**

✉ [michal.vrablik@vfn.cz](mailto:michal.vrablik@vfn.cz)

Centrum preventivní kardiologie. III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze  
[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

*Doručeno do redakce 19. 11. 2019*

*Přijato po recenzi 27. 11. 2019*

## Ľubomíra Fábryová, Pavol Holéczy a kolektív. Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčky

**Facta Medica: Brno 2019, 336 stran. ISBN: 978-80-7345-601-6**

Kniha „Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčky“ je pozoruhodným dílem, které velmi dobře pokrývá komplexní problematiku obezity a diabetu. Oba hlavní editoři MUDr. Ľ. Fábryová a doc. P. Holéczy odvedli perfektní práci jednak při plánování kapitol, které skutečně pokrývají všechny důležité aspekty, jednak při perfektním výběru spoluautorů. Součástí autorského kolektivu je celá řada renomovaných představitelů řady oborů nejen vnitřního lékařství, ale také chirurgie, anesteziologie, kardiologie a dalších, včetně zástupců z České republiky.

Kniha se velmi dobře čte, jednotlivé kapitoly jsou vyvážené a jejich délka je přiměřená. V knize je velmi snadné se zorientovat a najít třeba jen jedno téma, které čtenáře zajímá. Za velmi důležité považuji i zařazení kapitol na témata, která nejsou v rámci podobných publikací často diskutována – například diabezita a lázeňská léčba, sociálně-ekonomické dopady diabetu a možnosti jejich řízení a řada dalších. Z praktického



hlediska jsou velmi důležité a prakticky využitelné i další kapitoly – například anesteziologický management pacienta s diabetem a nutriční aspekty managementu pacientů po barietrické/metabolické chirurgii. Velmi vydařené jsou však i další kapitoly a rozhodně čtenářům doporučuji knihu přečíst celou.

Celkově se jedná o jednu z nejvydařenějších knih na uvedené téma, kterou jsem v posledních letech na toto téma četl. Zajímat by měla prakticky všechny lékaře, kteří se s pacienty s obezitou a diabetem setkávají. A myslím, že každý čtenář si vybere minimálně jednu část,

které pro něj bude zajímavá a poučná.

**prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.**

✉ [halm@ikem.cz](mailto:halm@ikem.cz)

Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha  
[www.ikem.cz](http://www.ikem.cz)

*Doručeno do redakce 18. 11. 2019*

# Biologický přípravek NUCALA (mepolizumab) významně snižuje exacerbace těžkého eozinofilního astmatu: výsledky předběžné analýzy 2leté celosvětové prospektivní observační studie REALITI-A prezentované na kongresu Evropské respirační společnosti (European Respiratory Society)

## Úvodem

Společnost GlaxoSmithKline plc (GSK) prezentovala nové údaje terapeutické účinnosti přípravku NUCALA (mepolizumab) získané z předběžné analýzy studie REALITI-A, která je celosvětově první prospektivní studií použití biologické léčby u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem v reálné klinické praxi. Z výsledků plyne významné snížení výskytu exacerbací a užívání perorálních kortikosteroidů (oral corticosteroid, OCS) oproti předchozím 12 měsícům u pacientů, kteří v rámci běžné péče po dobu jednoho roku užívali přípravek Nucala.

Christopher Corsico, senior viceprezident pro vývoj ze společnosti GSK, konstatoval: „Exacerbace mohou být u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem velice vyčerpávající. Předběžné výsledky studie REALITI-A potvrzují, že přípravek Nucala účinně snižuje výskyt exacerbací, tentokrát i v rámci běžné péče. Těšíme se, až se budeme moci podělit o konečné výsledky této studie po jejím ukončení v roce 2021.“

REALITI-A je 2letá celosvětová prospektivní observační studie s jednou skupinou pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, kterým byl nově předepsán přípravek Nucala. Studie probíhá v rámci běžné péče. Z předběžné analýzy výsledků 368 pacientů představené na 29. mezinárodním kongresu Evropské respirační společnosti (ERS) na přelomu září a října 2019 v Madridu plyne, že ve srovnání s předchozími 12 měsíci nastalo:

- **69% snížení ročního výskytu klinicky významných exacerbací** (poměr rizik/RR 0,31; 95% interval spolehlivosti/CI 0,27, 0,35), což je primární cílový ukazatel studie
- **77% snížení ročního výskytu exacerbací vyžadujících hospitalizaci/návštěvu pohotovosti** (RR 0,23; 95% CI 0,18, 0,30)
- **snížení mediánu dávky perorálních kortikosteroidů** (n = 159) z 10 mg/den na 5 mg/den, přičemž 34 % pacientů (49/143) mohlo užívání OCS zcela ukončit.<sup>1</sup>

Prof. Tim Harrison, zkoušející studie, z Univerzity v Nottinghamu a Univerzitní nemocnice v Nottinghamu ve Velké Británii, konstatuje: „Právě díky studiím reálné kli-

nické praxe, jako je studie REALITI-A, lépe rozumíme příznivým účinkům, které mohou mít léčivé přípravky nad rámec těch účinků, které byly zjištěny v randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních (studiích). Do studie REALITI-A byla zařazena širší skupina pacientů s těžkým astmatem, jejichž léčba byla zkoumána za podmínek, které lépe odrážejí jejich každodenní životy. Těžké eozinofilní astma může mít ničující dopad na kvalitu života pacientů, a proto jsou zjištění z předběžné analýzy poukazující na přínosy léčby mepolizumabem pro pacienty po 1 roce jejího trvání velmi povzbuzující, a navíc odrážejí mé osobní zkušenosti s podáváním mepolizumabu. Těším se na konečné výsledky této studie.“

Údaje o bezpečnosti získané ze studie odpovídaly výsledkům z předchozích klinických hodnocení. U 14 % (53/368) pacientů se objevily v průběhu léčby nežádoucí vedlejší účinky, přičemž nejčastěji se jednalo o bolest hlavy (23/368), nevolnost (5/368), únavu (4/368), příznaky podobné chřipce (4/368), bolesti zad (3/368) a myalгии (3/368). Závažné nežádoucí účinky se během léčby objevily u < 1 % pacientů (2/368). Nedošlo k žádným úmrtím.

Ukončení studie REALITI-A je plánováno na rok 2021 a konečné výsledky budou náležitě zveřejněny a prezentovány na budoucích vědeckých konferencích.

## O studiích reálné klinické praxe

Průkaz účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků potřebný k získání schválení kontrolními úřady je obvykle výsledkem randomizovaných kontrolovaných studií/hodnocení (RKS), které jsou považovány za „zlatý standard“ medicíny založené na důkazech (Evidence based Medicine – EBM), neboť jsou prováděny vysoce kontrolovaným způsobem a vědecky.

Údaje z reálné praxe představují údaje o zdravotním stavu pacientů nebo péči zdravotníků získané v jiných než standardních podmínkách RKS a odrážejí každodenní zkušenosti pacientů a ošetřujícího personálu. Důkazy z reálné praxe jsou z těchto údajů odvozeny za použití vědeckých výzkumných metod. Studie reálné klinické praxe nenahrazují RKS, neboť u nich nelze vyloučit určitá zkreslení nebo matoucí faktory. Studie

<sup>1</sup>Data on file – Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: the REALITI-A study, REF-27964

reálné klinické praxe doplňují poznatky získané v RKS o informace o účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku podávaného v rámci běžné péče.

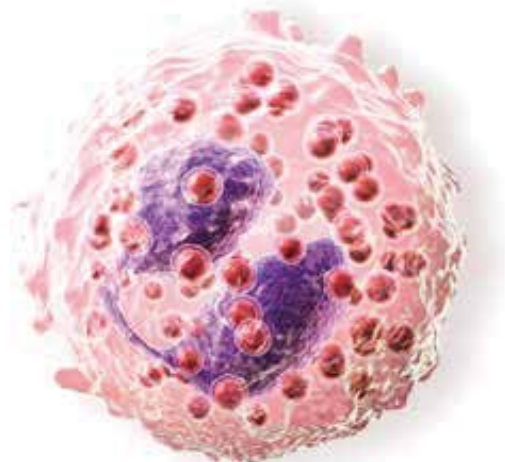
### O studii REALITI-A

Studie REALITI-A (REAL world effectiveness of mepolizumab in patient care – Asthma) je 2letá globální prospektivní observační kohortová studie s jednou skupinou, do níž jsou zařazováni pacienti s těžkým eozinofilním astmatem, kterým je nově dle úsudku lékaře (tj. bez existence předem definovaných kritérií způsobilosti) předepsán mepolizumab v dávce 100 mg k subkutánnímu podávání.

Jedná se o první prospektivní globální studii reálné klinické praxe hodnotící biologický přípravek v léčbě těžkého eozinofilního astmatu. Design studie předpokládá zařazení 850 pacientů ze 7 zemí. Údaje o zdravotním stavu pacientů jsou shromažďovány při běžných návštěvách u lékaře a údaje za období 1 roku před zahájením užívání přípravku jsou získány zpětně při zařazení do studie. Primárním cílovým ukazatelem je četnost klinicky významných exacerbací (definovaných jako exacerbace vyžadující podání perorálních kortikosteroidů a/nebo návštěvu na pohotovosti nebo hospitalizaci). Četnost exacerbací vyžadující návštěvu na pohotovosti/hospitalizaci a udržovací podávání perorálních kortikosteroidů jsou hlavními sekundárními cílovými ukazateli. Předběžná analýza prezentovaná na kongresu ERS (viz výše) vychází z údajů pacientů užívajících léčbu po dobu 1 roku. Ukončení studie je naplánováno na rok 2021.

### O těžkém astmatu a eozinofilním zánětu

Těžké astma je definováno jako astma vyžadující léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů (Inhaled corticosteroids – ICS) a další přídatnou léčbu (a/nebo systémové kortikosteroidy), aby se zabránilo zhoršení nemoci do stavu, ve kterém se stane astma „nekontrolované“ nebo zůstane „nekontrolované i přes léčbu“. Pacienti s těžkým astmatem jsou rovněž často charakterizováni i dlouhodobým užíváním perorálních kortikosteroidů (Oral Corticosteroids – OCS).



Podskupina těžkých eozinofilních astmatiků je charakterizována zvýšenou hladinou eosinofilů, což způsobuje plicní zánět. Studie naznačují, že přibližně 60 % pacientů s těžkým astmatem trpí eozinofilním zánětem dýchacích cest. Klíčovým stimulantem růstu, aktivace a přežití eosinofilů je interleukin 5 (IL5), který zajišťuje nezbytnou signalizaci migrace eosinofilů z kostní dřeně do plic.

### O přípravku Nucala (mepolizumab)

Mepolizumab je monoklonální protilátka, která byla první ve své terapeutické třídě zaměřená proti IL5. Mepolizumab je zaměřen na léčbu těžkého eozinofilního refrakterního astmatu a byl pro tuto indikaci schválen v roce 2015. Předpokládaný mechanismus jeho účinku spočívá v zabránění vazby IL5 na receptor na povrchu eosinofilů, čímž snižuje jejich počet v krvi, byť je neeliminuje zcela.

Mepolizumab byl vyvinut k léčbě zánětlivých onemocnění způsobených zvýšenou hladinou eosinofilů. Byl podroben klinickému hodnocení u více než 3 000 pacientů ve 21 klinických studiích u různých indikací souvisejících s eozinofily. Je jediným biologickým přípravkem, u něhož existují data o bezpečnosti a účinnosti při léčbě trvajících až 4,8 let u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem.<sup>2,3</sup>

Přípravek Nucala není schválen jako úlevová medicína při akutním bronchospazmu nebo pro terapii těžkých akutních stavů.

### Kontraindikace

Přípravek Nucala by neměl být podáván pacientům s anamnézou hypersenzitivity na mepolizumab nebo pomocné látky v něm obsažené.

### Upozornění a opatření pro použití

#### Hypersenzitivní reakce

Po podání přípravku Nucala se vyskytly reakce hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují obvykle během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (tj. v průběhu několika dnů). Při výskytu reakcí hypersenzitivity je třeba užívání přípravku Nucala ukončit.

#### Příznaky akutního astmatu nebo zhoršení onemocnění

Přípravek Nucala se nemá používat k léčbě akutních příznaků astmatu, akutních exacerbací nebo akutního bronchospazmu.

#### Oportunní infekce: herpes zoster

V kontrolovaných klinických studiích se u subjektů léčených přípravkem Nucala objevily dvě závažné nežádoucí reakce výskytu herpes zoster, kdežto ve skupině, v níž bylo podáváno placebo, se neobjevily žádné.

<sup>2</sup>Khurana S et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study Clin Ther. 2019 Oct;41(10):2041–2056

<sup>3</sup>RFNLA022718: Overview of Exacerbation Rates: MEA115666 (COLUMBA) and MEA112997 (DREAM), REF-2157



### Snížení dávek kortikosteroidů

Po zahájení léčby přípravkem Nucala náhle nevysazujte systémové nebo inhalační kortikosteroidy. Je-li snižování dávek kortikosteroidů vhodné, má se provádět postupně a pod dohledem lékaře. Snižování dávek systémových kortikosteroidů může být doprovázeno systémovými příznaky a/nebo může odhalit stavy, které byly léčbou systémovými kortikoidy potlačeny.

### Parazitární (helmintická) infekce

Není známo, zda přípravek Nucala ovlivňuje odpověď pacienta na parazitární infekci. U pacientů s již existující helmintickou infekcí je třeba před zahájením léčby přípravkem Nucala tuto infekci léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby přípravkem Nucala a neodpovídají-li na podávanou antihelmintickou léčbu, přerušete léčbu přípravkem Nucala až do vyléčení helmintické infekce.

### Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ( $\geq 3\%$  a častěji se vyskytující než u placebo) hlášenými během prvních 24 týdnů 2 klinických hodnocení přípravku Nucala (a placebo) byly: bolest hlavy 19 % (18 %), reakce v místě podání injekce 8 % (3 %), bolest zad 5 % (4 %), únava 5 % (4 %), chřipka 3 % (2 %), infekce močových cest 3 % (2 %), bolest v nadbřišku 3 % (2 %), svědění 3 % (2 %), ekzém 3 % ( $< 1\%$ ) a svalové křeče 3 % ( $< 1\%$ ).

Systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity: Ve 3 klinických hodnoceních hlásilo systémové (alergické i nealergické) reakce 3 % pacientů, kteří užívali přípravek Nucala, oproti 5 % pacientů ze skupiny užívací placebo. Systémové alergické reakce/reakce hypersenzitivity byly hlášeny u 1 % pacientů, kteří užívali přípravek Nucala, oproti 2 % pacientů ze skupiny užívací placebo. Mezi projevy patřily vyrážka, svědění, bolest hlavy a myalgie. Systémové nealergické reakce hlásily 2 % pacientů, kteří užívali přípravek Nucala, a 3 % pacientů ze skupiny užívací placebo. Mezi projevy patřily vyrážka, zarudnutí a myalgie. Většina systémových reakcí se objevila v den podání. Hlášení o anafylaktické reakci byla přijata až po vydání rozhodnutí o registraci.

Reakce v místě podání injekce (např. bolest, erytém, otok, svědění, pocit pálení) se vyskytly u 8 % pacientů

léčených přípravkem Nucala a u 3 % pacientů léčených placebem.

### Použití u zvláštních populací

**Množství údajů (výsledek u méně než 300 těhotenství) o podávání mepolizumabu těhotným ženám je omezené. U opic mepolizumab prochází placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu. Potenciál škodlivosti pro plod není znám.<sup>4</sup>**

### Závazek společnosti GlaxoSmithKline v boji proti respiračním onemocněním

Společnost GSK stojí již 50 let v čele vývoje léčivých přípravků zlepšujících péči o pacienty s astmatem a CHOPN. Od představení prvního selektivního krátkodobě působícího agonisty beta-receptorů na světě v roce 1969 až po registraci 6 nových způsobů léčby během posledních 5 let, které dotváří dnešní v oboru jedinečné portfolio přípravků k léčbě respiračních onemocnění, nepřestává naše společnost přinášet inovace, abychom správným pacientům nabídli tu správnou léčbu. Díky spolupráci s komunitou zdravotníků využíváme nejnovější poznatky vědy ve snaze objevit molekuly, které budou stát u zrodu budoucích léků, a porozumět jim. V našem úsilí budeme pokračovat tak dlouho, dokud nebude každý jednotlivý nádech a výdech snazší pro všechny.

**Informace pro použití:** Přípravek Nucala není určen k léčbě akutních exacerbací astmatu. Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje. Po podání přípravku Nucala se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy, reakce v místě podání injekce a bolest zad.

<sup>4</sup>Nucala CZ SPC 2019, PI-4390

**Zkrácená informace o přípravku:** Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Podezření na nežádoucí účinky nám, prosím, hláste na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). **Název přípravku:** Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok, Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru a v předplněné injekční stříkačce\*. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg, 1 ml roztoku v předplněném peru a stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg\*. **Indikace:** Nucala je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých pacientů, dospívajících a dětí ve věku od 6 let a starších\*. **Dávkování:** **Dospělí a dospívající ve věku 12 let a starší:** Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg s.c. jednou za 4 týdny. **Děti ve věku 6–11 let:** Doporučená dávka mepolizumabu je 40 mg s.c. jednou za 4 týdny\*. Přípravek Nucala 100 mg ve formě injekčního roztoku v předplněném peru a v injekčním roztoku v předplněné injekční stříkačce není určen k podání této skupině. Přípra-

vek Nucala je určen pouze pro subkutánní injekční podání. Injekce může být podána do horní části paže, do stehna nebo břicha. Při autopodání léčiva jsou doporučená místa podání do břicha nebo stehna. Ošetřující osoba může podat přípravek Nucala rovněž do horní části paže\*. Prášek je před podáním nutno rekonstituovat a rekonstituovaný roztok má být okamžitě aplikován. Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním – viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

**Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nucala se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu. Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje. Pokud je požadováno snižování dávek kortikosteroidů, má být postupné a prováděné pod dohledem lékaře. **Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním:** Po podání přípravku Nucala se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují většinou během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (v průběhu několika dnů) a mohou se poprvé objevit až po delší době léčby. **Parazitární infekce:** Pacienty s již existující helmintickou infekcí je nutno před zahájením léčby přípravkem Nucala léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby přípravkem Nucala a neodpovídají-li na antihelmintickou léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pravděpodobnost potenciálních lékových interakcí s mepolizumabem je nízká. **Těhotenství:** Z bezpečnostních důvodů se upřednostňuje nepodávat přípravek Nucala v průběhu těhotenství. Podávání přípravku Nucala těhotným ženám je třeba zvážit pouze, pokud očekávaný přínos pro matku převyší jakékoli možné riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Mepolizumab se však vylučoval do mléka opic rodu cynomolgus v koncentracích nižších než 0,5 % koncentrací detekovaných v plazmě. O tom, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Nucala, je nutno rozhodnout na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku. **Fertilita:** K dispozici nejsou žádné údaje týkající se fertility u člověka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nucala nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: bolest hlavy, časté: infekce dolních cest dýchacích, infekce močových cest, faryngitida, hypersenzitivní reakce (systémové alergické), anafylaxe, kongesce nosní sliznice, bolest v nadbříšku, ekzém, bolest zad, reakce spojené s podáním (systémové nealergické), reakce v místě podání injekce, pyrexie. U pediatrické populace byl profil NÚ stejný jako u dospělých\*. Ostatní nežádoucí účinky – viz SPC. **Doba použitelnosti:** 4 roky\*(prášek), 2 roky\*(předplněné formy). **Zvláštní opatření pro uchování:** **Prášek:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchování po rekonstituci – viz SPC. **Předplněné formy:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pokud je to nutné, přípravek Nucala v předplněném peru a v předplněné injekční stříkačce může být vyjmut chladničky uchován v neotevřeném balení po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud je chráněn před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku je třeba balení zlikvidovat. Předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka musí být podána do 8 hodin po otevření balení. Pokud není balení přípravku podáno do 8 hodin, je třeba ho zlikvidovat\*. Druh obalu a obsah balení: 10ml injekční lahvička z bezbarvého skla (sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a šedým hliníkovým uzávěrem s plastovým krytem obsahující 100 mg prášku pro injekční roztok. Velikost balení: 1 injekční lahvička. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru, v předplněné injekční stříkačce. Velikost balení: 1 předplněné pero či stříkačka\*.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irsko.

**Registrační čísla:** EU/1/15/1043/001, EU/1/15/1043/002, EU/1/15/1043/003, EU/1/15/1043/004, EU/1/15/1043/005, EU/1/15/1043/006. **Datum registrace:** 2. 12. 2015. **Datum revize textu:** 31. 7. 2019. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků zdravotního pojištění dle indikačního omezení, viz. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) na [www.gskkompodium.cz](http://www.gskkompodium.cz), nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; tel.: 222 001 111; fax: 222 001 444; email: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com); [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz). Případné nežádoucí účinky nám, prosím, nahláste na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Zkrácená informace o přípravku je platná k datu vydání: 15. 11. 2019

*\*Všimněte si prosím změny ve zkrácené informaci o přípravku*

Content Lab PM-CZ-MPL-ADVR-190001, připraveno v listopadu 2019

# Vnitřní lékařství

## 65 let ve službách interní medicíny

prosinec 2019 | ročník 65 | číslo 12

vedoucí odborný redaktor  
prim. MUDr. Petr Svačina, Brno

zástupci vedoucího odborného redaktora  
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC, Bratislava  
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC, Plzeň

### redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.  
prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM  
prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.  
prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.  
prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.  
prof. MUDr. Pavel Gregor, DrSc., FESC  
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.  
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc.  
prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA  
prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc., FRCP  
prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.  
† prof. MUDr. Josef Marek, DrSc.  
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc., FRCP Edin

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.  
prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP  
prof. MUDr. Peter Pontuch, CSc.  
prof. MUDr. Anna Remková, DrSc.  
prof. MUDr. Otto Schück, DrSc.  
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.  
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.  
prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA  
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA  
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.  
prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.  
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC  
prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.  
prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.  
prof. MUDr. Jiří Widimský jr, CSc.



© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha, 2019

[www.vnitrnilekarstvi.eu](http://www.vnitrnilekarstvi.eu)

Časopis Vnitřní lékařství je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum, vývoj a inovace vlády ČR.

**Indexováno v:** EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS | MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovacca | Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International | Chemical Abstracts | INIS Atomindex  
**Vydavatel:** Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s., Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359 | **registrační značka** MK ČR E 1202 | ISSN 0042-773X (tisková verze) | ISSN 1801-7592 (on-line verze) | **nakladatel:** Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno, IČ 28298110 | **adresa redakce:** Facta Medica, s.r.o., Jana Babáka 11, 612 00 Brno | **odpovědný redaktor:** PhDr. Boris Skalka, e-mail: boris.skalka@fa-ma.cz, GSM +420 737 985 593 | **technická a jazyková redakce a grafické zpracování** Facta Medica, s.r.o. | vychází 12krát ročně | **předplatné na ročník** (12 čísel bez supplement) činí 1 350 Kč (55 EUR) včetně DPH plus **balné a poštovné** 150 Kč (12 EUR), členům ČIS ČLS JEP nad 30 let věku poskytuje ČIS časopis zdarma, pro členy ČIS ČLS JEP a SIS SLS do 30 let je on-line přístup zdarma (přístupový kód žádejte na <fama-redakce@fa-ma.cz>) | **informace o předplatném** podává a objednávky předplatitelů přijímá <fama-redakce@fa-ma.cz> | **informace o podmínkách inzerce a objednávky** přijímá eliska.skalkova@fa-ma.cz, GSM +420 737 287 512 | **rukopisy zasílejte na adresu:** MUDr. Petr Svačina, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny, Pekařská 53, 656 91 Brno, e-mail: svacinavl@seznam.cz nebo svacinavl@hotmail.com | **pokyny pro autory jsou dostupné z WWW** <www.vnitrnilekarstvi.eu>  
**Toto číslo vychází:** 5. 12. 2019

# EUVASCOR<sup>®</sup>

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ  
OCHRANA  
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI

