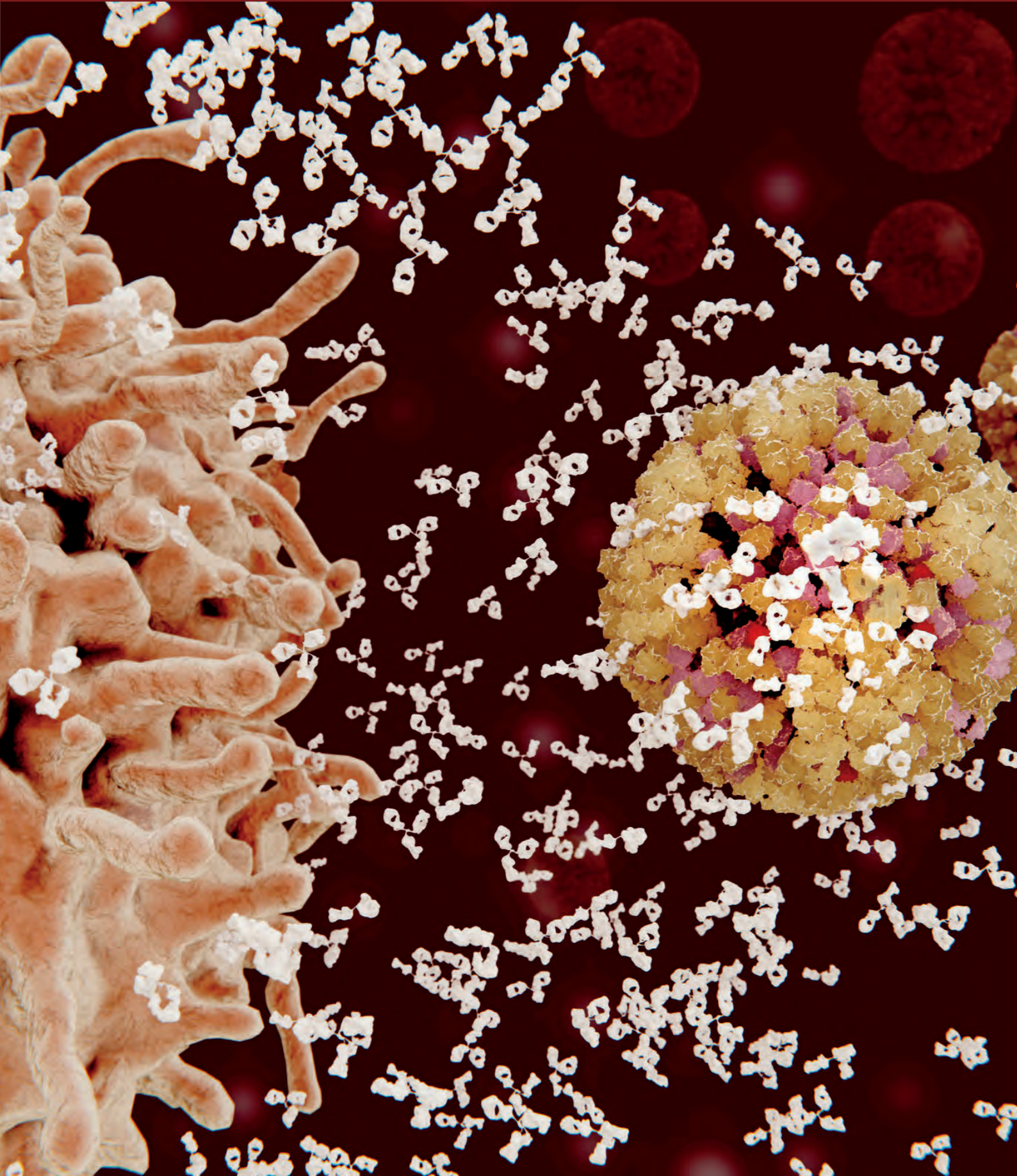




KAZUISTIKY v angiologii

2 | 20 24

ROČNÍK 11



ÚLEVA PRO VAŠE NOHY

Osvědčená kombinace pro léčbu
křečových žil, otoků, pocitu
těžkých nohou i hemoroidů.

Deyenal

Diosmin + Hesperidin
450 mg 50 mg

- ⊙ Bolavé nohy
- ⊙ Těžké nohy
- ⊙ Oteklé nohy
- ⊙ Křečové žíly



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU | **Název a složení přípravku:** Deyenal 500 mg potahované tablety. Flavonoida micronisata 500 mg (obsahující 450 mg diosminu a 50 mg dalších flavonoidů vyjádřených jako hesperidin). **Indikace:** Léčba chronické žilní insuficience dolních končetin s následujícími funkčními symptomy: pocit těžkých nohou a otoky dolních končetin, bolest, noční křeče dolních končetin. Symptomatická léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění (hemoroidální krize). **Dávkování a způsob podání:** Chronická žilní insuficience 1 tableta dvakrát denně (v poledne a večer). Akutní ataka hemoroidálního onemocnění první 4 dny léčby 3 tablety dvakrát denně. Následujících 3 dny 2 tablety dvakrát denně. Udržovací léčba 1 tableta dvakrát denně. Deyenal je indikován k léčbě dospělých. **Pediatrická populace:** použití u pediatrické populace nedoporučuje. **Pacienti s renální a/nebo hepatální insuficíencí:** Doposud nejsou k dispozici žádné údaje, které by poukazovaly na nutnost úpravy dávkování u těchto skupin pacientů. **Starší populace:** Není nutná úprava dávkování. **Způsob podání:** Perorální podání. **Tablety se mají užívat s jídlem.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nenahrazuje jinou specifickou léčbu onemocnění konečnicku. Pokud symptomy při krátkodobé léčbě neodezní, doporučuje se proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Při léčbě chronické žilní insuficience je lepší výsledků dosaženo, pokud je léčba doplněna vhodným životním stylem. **Klinicky významné interakce:** nebyly provedeny žádné studie interakcí. **Těhotenství, kojení a fertilita:** Nejsou žádné údaje o vlivu na fertilitu. Jako preventivní opatření je doporučeno vyhnout se používání přípravku Deyenal během těhotenství a kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ovšem s ohledem k obecnému bezpečnostnímu profilu Deyenal nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté: nauzea, vomitus, průjem, dyspepsie. Méně časté: kolitida. Vzácné: bolesti hlavy, závratě, malátnost, vyrážka, svědění, kopřivka. Není známo: ojedinelý otok obličeje, rtů a očních víček spojený s hypersenzitivní reakcí, ve výjimečných případech Quinckeho edém. Úplný seznam viz SPC. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Velikost balení:** 60, 180 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Green-Swan Pharmaceuticals CR, a.s. Pod Višňovkou 1662/27, Krč, 140 00 Praha. **Registrační číslo:** 85/515/18-C 9. **Výdej přípravku Deyenal 500 mg potahované tablety 180 tbl. je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej přípravku Deyenal 500 mg potahované tablety 60 tbl. není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku (SPC).**

www.devenal.cz



KAZUISTIKY
v angiologii

časopis pro angiology, kardiology,
interní a praktické lékaře

Ročník 11.
Číslo 2/2024

ISSN 2336-2790
Registrační číslo: MK ČR E 21515

Vydává:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.

Vydavatel:
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Nádražní 66, 513 01 Semily
www.geum.org

Inzertní oddělení:
Jitka Sluková
tel.: 606 734 722
e-mail: inzerce@geum.org

Redakce:
Kazuistiky v angiologii
Nakladatelství GEUM, s.r.o.
Mariánská 216, 470 01 Česká Lípa
tel.: 721 639 079
e-mail: geum@geum.org

Mgr. Karel Vízner (šéfredaktor)
e-mail: karelvizner@geum.org

Nová média:
Klára Víznerová
e-mail: viznerova@geum.org

Internetová verze:
www.kazuistiky.cz

Redakční rada:
MUDr. Ewald Ambrozy, PhD.
MUDr. Katarína Dostálová, PhD., MPH
doc. MUDr. Jana Hirmerová, Ph.D.
MUDr. Martin Holý
doc. MUDr. Jean-Claude Lubanda, Ph.D.
MUDr. Jiří Matuška
MUDr. Pavlína Piňhová, Ph.D.
MUDr. Václav Procházka, Ph.D.
MUDr. Karel Roztočil, CSc.
MUDr. Jan Stryja, Ph.D.
prim. MUDr. Jan Zeman

Tisk:
Tiskárna Glos s.r.o.
e-mail: tiskarna@glos.cz

Foto na obálce:
Shutterstock

Karel Vízner

Editorial 1

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Studie FRAIL-AF

Křehcí geriatrickí pacienti s fibrilací síní – převádět
z warfarinu na NOAC či nikoliv?

The FRAIL-AF study

Frail geriatric patients with atrial fibrillation – to switch
or not to switch from warfarin to NOAC 8

Zpráva / Report

Kyselina bempedoová nově v terapii dyslipidemií

Bempedoic acid – a newcomer in dyslipidaemia therapy 10

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Studie CLEAR Outcomes

Vliv kyseliny bempedoové na pokles cévních příhod
u rizikových osob s intolerancí statinů

The CLEAR Outcomes study

The effect of bempedoic acid on the reduction of vascular
events in at-risk persons with statin intolerance 14

Anotace / Annotation

Petr Dulíček

Poruchy hemostázy v klinické praxi 16

Aktualita z klinických studií / News from clinical studies

Dlouhodobé sledování efektivity a bezpečnosti inklisiranu
u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem

Čtyřleté výsledky studie ORION-3

Long-term monitoring of the effectiveness and safety
of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol

Four-year results of the ORION-3 study 17



Slovenská angiologická spoločnosť
Slovenskej lekárskej spoločnosti (S.A.S. SLS) vás pozýva na

XXXII. slovenský angiologický kongres

12. – 14. septembra 2024

Hotel Partizán, Tále, Nízke Tatry

The 32nd Slovak Angiological Congress

September 12th – 14th 2024

Hotel Partizán, Tále, Low Tatras

angiology.sk

Aktualita z klinických štúdií / News from clinical studies

**I nediabetici s nadváhou či obezitou majú kardiovaskulárny benefit z terapie semaglutidom
Výsledky štúdie SELECT**

**Semaglutide therapy has a cardiovascular benefit even for overweight or obese non-diabetics
Results of the SELECT study** 20

Aktualita z klinických štúdií / News from clinical studies

Nová analýza klasické statinové štúdie SPARCL

New analysis of the classic statin SPARCL study 22

Aktualita z klinických štúdií / News from clinical studies

Sekundárni prevence DVT z pohľadu reálnej klinickej praxe

Secondary prevention of DVT from the point of view of real clinical practice 25

Zpráva / Report

Iniciativa Choosing Wisely prezentovaná na výročnej angiologickej konferencii ČAS

**The Choosing Wisely initiative presented at the annual angiology conference of the Czech
Angiology Society** 28

Zpráva / Report

Mezioborová komunikace mezi angiologem a cévním chirurgem

Symposium uspořádané v rámci 49. angiologických dní s mezinárodní účastí (Praha, 2024)

Interdisciplinary communication between angiologist and vascular surgeon

Symposium organized within the 49th Angiology Days (Prague, 2024) 29

Zpráva / Report

Prestížní ceny pro angiology

Prestigious awards for angiologists 33

Rozhovor / Interview

Čestné členství České angiologické společnosti pro profesorku Alexandru Jirkovskou

Honorary membership of the Czech Angiology Society for Professor Alexandra Jirkovska 35

ŠOBRŮV DEN

XXXVIII. konference o hyperlipoproteinemiích

Pořádá Galén-Symposion s.r.o.
ve spolupráci s Českou společností pro aterosklerózu,
s Centrem preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK
a VFN v Praze a Českou lékařskou komorou



5. června 2024

KONFERENCE ČENTRUM CITY
Na Strži 1702/65, Praha 4 - Nusle

www.sobruvden.cz



Seriál / Series

Karolína Hlavatá

Potraviny, které nejvíce škodí zdraví

Foods most harmful to health 37

Kapitoly z historie / Chapters from history

Jiří Spáčil

MUDr. Jiří Linhart, DrSc., doc. MUDr. Ivo Přerovský, DrSc. a doc. MUDr. Josef Hladovec,

DrSc. se narodili před 100 lety 43

Kazuistiky a Lysenko aneb Kazuistiky tentokrát bez kazuistik

Editorial

V době, kdy jsem studoval přírodní vědy, už opět naplno vyhrál darwinismus nad lamarckismem a jeho pozdějšími odnožemi, jako byla teorie Trofima Děnisoviče Lysenka, který věřil (či spíše jen předstíral, že věří), že získané vlastnosti je možné programově (šlechtitelsky) přenášet na další generace. V 80. letech 20. století, kdy jsem navštěvoval svou *alma mater*, už byly pryč doby, kdy genetika byla zakázanou buržoazní pavědou, a nikdo už se nepokoušel otužovat pšenici ani zasypávat jabloně sněhem. Byl jsem **vědecky vychován ve víře** v evoluci a různé formy přírodního výběru.

Jenže svět se mění. Vývoj poznání se pohybuje ve spirále a vědecké pravdy dneška nemusí být vědeckými pravdami zítřka. Ne že by pravda nebyla jen jedna, jen se tak trochu v čase mění...

Zjistili jsme, že pro některé organismy a způsoby množení neplatí zcela jednoduché poučky a mendelovská pravidla, poznali jsme horizontální přenos genetické informace mezi některými mikroorganismy a jejich prostřednictvím i do vyšších organismů a nakonec jsme se dozvěděli také leccos o epigenetice a přenosu informace nikoliv pomocí samotné DNA, ale změnou její methylace a uspořádání histonů. Pokračovat bych mohl ještě hodně dlouho, vývoj v biologii postoupil. A to nechci zmiňovat, jak jsme dnes schopni ovlivnit sami svou vlastní genetickou informaci uměle, genovou manipulací a genovou terapií a dalšími postupy, a zrušit svou predestinaci danou genetickou predispozicí. Ale v návaznosti na předchozí odstavce zjednodušeně mohu říci, že platí, že **některé** získané fenotypické vlastnosti jsme **za určitých okolností a po určitý omezený počet generací** schopni předat svým potomkům. Lysenko by jásal, ale pravdu by měl pochopitelně Darwin. Ovšem jen ve své době. Dnes už je pravda jiná, složitější.

Náš časopis jsme zakládali coby nejmladší z časopisů rodiny *Kazuistik* s tím, že hlavním a naprosto převládajícím obsahem čísla vždy budou kazuistická sdělení. Postupně, s během času a ročníků, se nám do obsahu čísla vždy pašovaly další a další typy článků, odborné zprávy, anotace, kapitoly z historie a další. Velmi často přinášíme také *aktuality z klinických studií*, kterými referujeme o výsledcích mezinárodních studií publikovaných v poslední době – se snahou přiblížit je také domácím čtenářům v českém či slovenském jazyce.

Aktuální číslo, inspirované množstvím hot lines a referátů z klinických studií na výroční angiologické konferenci letos v Praze, jsme věnovali právě těmto studiím. Snad nás za to nebudete kamenovat... ostatně slibuji, že díky tomu bude zvýšený počet kazuistik v podzimním čísle našeho časopisu.

Za celou redakci poklidný zbytek jara přeje

Karel Vízner
šéfredaktor



Studie FRAIL-AF

Křehcí geriatřičtí pacienti s fibrilací síní – převádět z warfarinu na NOAC, či nikoliv?

Syndrom geriatrické křehkosti (frailty) je pokles potenciálu zdraví, tj. zdatnosti, odolnosti a adaptability organismu, spojený s věkem a provázený kumulací funkčních deficitů. Nejde o nemoc, jedná se o syndrom, který je však intervenovatelný a může být reverzibilní. Aktuálně představuje nejzávažnější geriatrický syndrom, nad 70 let postihuje 5–10 % osob a nad 80 let věku dokonce 20 %, významně zkracuje délku přežití a je asociován s velkým spektrem negativních zdravotních dopadů, vč. vyšší nemocnosti, výskytu komplikací u akutních nemocí, pooperačních průběhů a hospitalizací, častější přítomností deliria, pádů, fraktur ad.⁴

K hodnocení syndromu křehkosti máme celou řadu nástrojů a skórovacích systémů, jedním z nich je GFI.^{4–6} Groningen Frailty Index (GFI) hodnotí skóre křehkosti na základě 15 otázek posuzujících mobilitu, výživu, orientaci, kognici a psychosociální i fyzický stav geriatrických osob. Škála výsledků je v rozmezí 0–4 body, od žádného omezení (0) až po plně invalidní osoby, neschopné vykonávat sebeobsluhu, upoutané na lůžko nebo invalidní křeslo (4).⁵

Skupina pacientů se syndromem geriatrické křehkosti je v řadě ohledů specifická a při hodnocení doporučených postupů terapie je třeba přihlížet k specifickým této skupiny. Více než potřebné je zohlednit specifika těchto pacientů při designování a vyhodnocování výsledků klinických studií.

Např. v případě cévní mozkové příhody (CMP) je incidence u pacientů s fibrilací síní 3,9 %, pokud ale jde o pacienty s frailty syndromem, zvyšuje se incidence CMP až na 12,3 %.¹ Současná **guidelines ESC pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní** z roku 2020 konstatují, že léčba antagonisty vitamínu K (většinou warfarinem) snižuje riziko cévní mozkové příhody o 64 % a úmrtnost o 26 % ve srovnání s placebem. Použití je omezeno úzkým terapeutickým indexem, což vyžaduje časté monitorování INR a úpravy dávek. Při dostatečném času v terapeutickém rozmezí (TTR) (TTR nad 70 %) jsou antagonisté vitamínu K (VKA) účinnými a relativně bezpečnými léky. Při vysokých hodnotách TTR může být účinnost VKA v prevenci cévní mozkové příhody podobná jako NOAC, nicméně NOAC jsou zatíženy nižším rizikem výskytu závažných krvácení. Také setrvání na léčbě je u NOAC vyšší než v případě VKA. Proto **guidelines**

ESC doporučují pro prevenci CMP preferovat NOAC před VKA (s výjimkou mechanických náhrad srdeční chlopně a mitrální stenózy). Pacientům, kteří užívají VKA, je doporučeno dosahovat cílového rozmezí INR 2–3 více než 70 % času (TTR). Pokud TTR nad 70 % není dosahován, je doporučen převod na NOAC (I/B) nebo snaha o jeho zlepšení (IIa/B), např. častější monitoraci INR.⁷

Jaká je situace v případech geriatrických křehkých pacientů s fibrilací síní dosud léčených VKA? Je vhodné a bezpečné je převádět na DOAC? Tyto otázky si položila studie FRAIL-AF. Výsledky této studie byly nejprve publikovány na kongresu ESC v srpnu 2023³ a následně v časopise *Circulation*² počátkem letošního roku. Českým posluchačům je přiblížil J. C. Lubanda na výroční konferenci České angiologické společnosti.¹

FRAIL-AF byla otevřená, pragmatická a multicentrická superioritně cílená klinická studie. Sledovaná populace pacientů zahrnuje křehké geriatrické pacienty s fibrilací síní. Jednalo se o pacienty léčené ambulantně pro fibrilaci síní v některém z trombotických center v Nizozemí. Vstupní podmínkou byl věk ≥ 75 let a GFI skóre ≥ 3 body. Nebyli zařazeni pacienti s eGFR pod 30 ml/min/1,73 m². Ve studii bylo randomizováno celkem 1 330 pacientů, jejich průměrný věk činil 83 ± 5 let, průměrné skóre GFI bylo 4 body (3–6), průměrné CHADS₂-VASc skóre 4 (3–5) body. Více než 50 % zařazených pacientů mělo také hypertenzi, 21 % diabetes mellitus, průměrné eGFR bylo 63 (± 16) ml/min/1,73 m².²

Za primární endpoint studie byl určen výskyt velkého/závažného krvácení (major bleeding) nebo klinicky relevantního nezávažného krvácení. Závažné krvácení bylo definováno jako krvácení do kritické oblasti nebo orgánu (intrakraniální, intraspinalní, intraokulární, retroperitoneální, intraartikulární, perikardiální nebo intramuskulární vedoucí ke kompartment syndromu), fatální krvácení, krvácení s nutností podání dvou nebo více transfuzních jednotek nebo krvácení s poklesem hemoglobinu o 1,25 mmol/l nebo více. Za klinicky relevantní nezávažné krvácení pak bylo pokládáno jakékoliv krvácení s nutností konzultace specialistů, nutností hospitalizace či zvýšení péče nebo s nutnou intervencí zdravotníků.²

Sekundární endpoint studie představovaly především mor-

Tab. 1: Výskyt krvácivých komplikací ve studii FRAIL-AF²

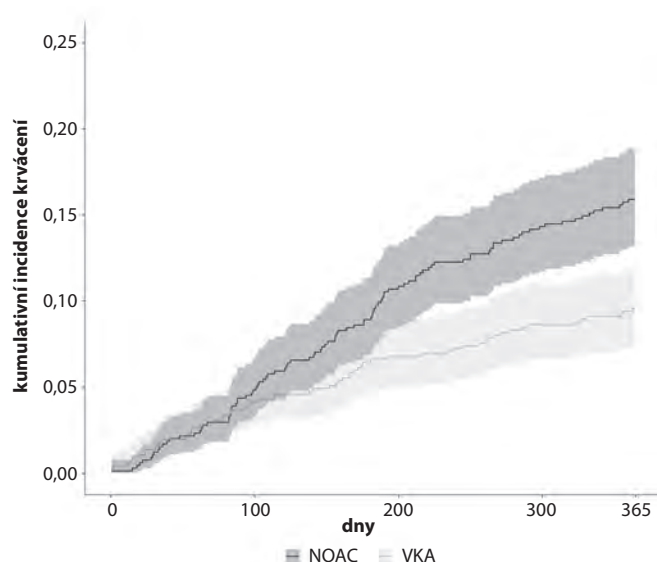
	VKA	NOAC	HR (95% CI)	p
Závažné + KRNK	9,4 %	15,3 %	1,69 (1,23–2,32)	0,00112
Závažné krvácení	2,4 %	3,6 %	1,52 (0,81–2,87)	
KRNK	7,4 %	12,7 %	1,77 (1,24–2,52)	

KRNK – klinicky relevantní nezávažné krvácení, VKA – antagonisté vitamínu K, NOAC – nová orální antikoagulantia (sensu non-vitamin A), HR – hazard ratio

Tab. 2: Sekundární endpointy ve studii FRAIL-AF²

	VKA	NOAC	HR (95% CI)
Tromboembolické příhody	2,0 %	2,4 %	1,26 (0,6–2,61)
Úmrtí	7,0 %	6,7 %	0,96 (0,64–1,45)

Obr. 1: Kumulativní incidence závažného a klinicky relevantního nezávažného krvácení²



talita z jakýchkoliv příčin a výskyt tromboembolických příhod.²

Z celkem 1 330 pacientů bylo 662 zařazeno do skupiny, jež pokračovala nadále v terapii VKA, a 668 bylo převedeno na NOAC. Analyzována byla IIT (intention to treat) populace, která zahrnuje 661 a 662 pacientů v těchto dvou skupinách. Výběr užitého NOAC byl volbou terapeuta, 8,6 % pacientů bylo převedeno na dabigatran, 50,2 % na rivaroxaban, 17,4 % na apixaban a 16,5 % na edoxaban. Pouze 6,6 % pacientů užívalo dávky nižší, než doporučuje SPC. Sledování probíhalo po dobu jednoho roku.²

Studie byla předčasně ukončena z etických důvodů. Přestože byla původně předpokládána superiorita NOAC, ukázalo se, že převod na NOAC naopak u této skupiny pacientů zvyšuje riziko krvácivých komplikací. Kompletní vyhodnocení ukázalo,

že převod na NOAC zvyšoval společné riziko závažného a klinicky relevantního nezávažného krvácení o 69 % (HR 1,69; 95% CI 1,23–2,32; $p = 0,00112$). Výsledek byl tažen především složkou klinicky relevantních nezávažných krvácení. Současně nebylo prokázáno, že by převod na NOAC signifikantně snižoval riziko tromboembolických příhod nebo úmrtí z jakýchkoliv příčin (viz obr. 1, tab. 1, 2).²

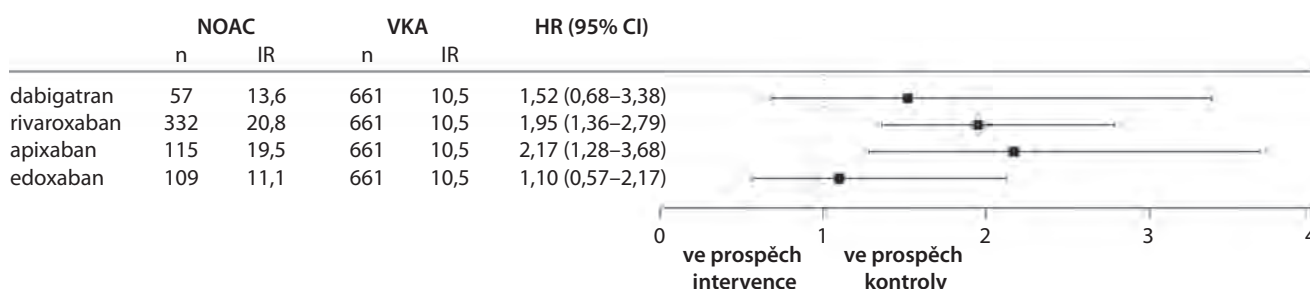
Existovaly rozdíly mezi jednotlivými užitými NOAC (obr. 2), ale žádné z nich při dílčí analýze neprokázalo superioritu vůči VKA u této skupiny pacientů. Rozdíly mezi jednotlivými NOAC je třeba také hodnotit opatrně, protože se jednalo o post hoc analýzu a neproběhla randomizace dle užitého NOAC.²

Autoři studie hodnotí výsledek svého výzkumu tak, že u křehkých (frail) geriatrických pacientů s fibrilací síní, kteří jsou dobře kontrovaní (dle INR) na stávající terapii VKA, nevede změna terapie na NOAC ke snížení tromboembolických příhod nebo úmrtí a současně přináší zvýšení rizika krvácivých komplikací. Změnu léčby u této skupiny pacientů tedy jednoznačně nedoporučují.

Literatura

- Lubanda, J. C. Studie FRAIL AF: máme pacienty s fibrilací síní s vyšším rizikem krvácení převádět z warfarinu na přímá antikoagulantia? Přednáška. 49. angiologické dny s mezinárodní účastí. Praha, 29. 2. – 2. 3. 2024.
- Joosten, L. P. T., van Doorn, S., van de Ven, P. M. et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to non-vitamin K anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation* 149, 4: 279–289, 2024.
- Joosten, L. P. T., Gersing, G.-J. Safety of switching from a VKA to a NOAC in frail older patients with atrial fibrillation. Results of the FRAIL-AF randomised controlled trial. Přednáška. ESC Congress, 27. 8. 2023. (online: www.escardio.org) [cit. 9. 4. 2024]
- Vaňková, H., Topinková, E., Hrnčariková, D. et al. Vyhodnocení syndromu křehkosti (frailty) u geriatrického pacienta. Klinický doporučený postup výboru České gerontologické a geriatrické společnosti ČLS JEP. *Geriatric a Gerontologie* 12, 1: 5–8, 2023.
- GFI. Groninge Frailty Index. (online: <https://geriatriahcsc.wordpress.com/wp-content/uploads/2014/03/gfi.pdf>) [cit. 9. 4. 2024]
- Dent, E., Kowal, P., Hoogendijk, E. O. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med* 31: 3–10, 2016.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 5: 373–498, 2021.

Obr. 2: Analýza podskupin (užití jednotlivých NOAC) pro výskyt krvácení ve studii FRAIL-AF²



Kyselina bempedoová nově v terapii dyslipidemií

Hlavními ovlivnitelnými rizikovými faktory vzniku a rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění jsou (dle shody renomovaných odborníků reprezentovaných v dokumentech mezinárodních guidelines) dyslipidemie (především **zvýšený LDL-cholesterol** v krvi), **hypertenze**, **kouření** a **diabetes mellitus**. Dalším důležitým rizikovým faktorem je pak adipozita, která zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění jak prostřednictvím hlavních konvenčních rizikových faktorů, tak i dalšími mechanismy.¹⁴

Evropská i česká odborná doporučení pro diagnostiku a terapii dyslipidemií konstatují, že bylo prokázáno, že zvýšené hodnoty LDL-cholesterolu jsou v příčinné souvislosti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním a že snížení LDL-cholesterolu a ApoB redukuje kardiovaskulární riziko.¹⁶ Klinické studie posledních let jasně prokázaly, že v případě hladiny LDL-cholesterolu platí pro kardiovaskulární riziko – čím nižší tím lépe. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu závisí na stanovené výši kardiovaskulárního rizika a guidelines se v posledních letech v tomto ohledu výrazně zpřísnily. Nová doporučení postulují požadavek dosažení nízkých cílových koncentrací LDL-cholesterolu (do 1,8 mmol/l u vysokého kardiovaskulárního rizika a do 1,4 mmol/l u velmi vysokého rizika, současně s minimálně 50% snížením ve srovnání s hodnotou před léčbou).^{14,17,18}

Do palety farmakoterapeutických nástrojů přibyl v nedávné době další vynikající lék – kyselina bempedoová.

Kyselina bempedoová

Nové hypolipidikum, kyselina bempedoová, inhibuje enzym adenosintrifosfát citrát lyáza. Toto působení vede k snížení endogenní syntézy cholesterolu v játrech a ke snížení hladiny LDL-cholesterolu v krvi prostřednictvím up regulace receptorů LDL. Kyselina bempedoová působí ve stejné biochemické kaskádě jako statiny, jen o dva kroky dříve. Účinná forma kyseliny bempedoové je aktivována až v játrech, což vede k významnému snížení systémové expozice a tím i k pozitivnímu ovlivnění nežádoucích účinků a výborné toleranci (obr. 1).^{1,3,4}

Podávání kyseliny bempedoové samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidiky snižuje hladinu LDL-cholesterolu, non-HDL-cholesterolu, apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.¹

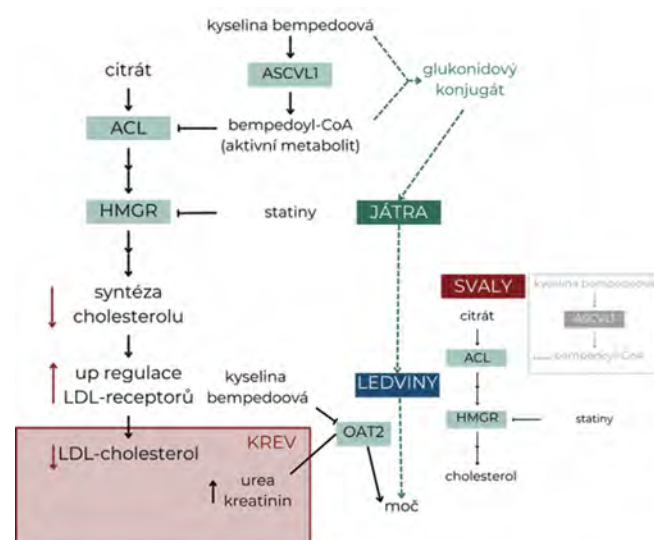
V ČR je kyselina bempedoová registrována jako přípravek Nilemdo (tablety se 180 mg kyseliny bempedoové) nebo ve fixní kombinaci s ezetimibem v přípravku Nustendi (tablety se 180 mg kyseliny bempedoové a 10 mg ezetimibu).^{1,2}

Nilemdo je indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk diety: 1. v kombinaci se statiny nebo statiny a jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílové hladiny cholesterolu s lipoproteiny o nízké hustotě nebo 2. samostatně **nebo v kombinaci s jinými terapiemi ke snížení hladiny lipidů u pacientů, kteří mají statinovou intoleranci nebo je u nich některý statin kontraindikován**.^{1,2}

Podle hodnotící zprávy SÚKL i informací prezentovaných v rámci konference Technologie v diabetologii bude od 1. prosince 2023 kyselina bempedoová (a její fixní kombinace s ezetimibem) hrazena u pacientů ve vysokém ev. velmi vysokém kardiovaskulárním riziku, kteří nedosahují hodnot LDL-cholesterolu pod 2,6 mmol/l resp. pod 1,8 mmol/l v případě intolerance nebo kontraindikace statinů. Předepisovat ji budou moci internisté, kardiologové, diabetologové a geriatři.^{19,20}

Dávkování zahrnuje podání 1 tablety denně. Dávkování není třeba upravovat v případě mírné ani středně závažné poruchy funkce ledvin či jater, v případě těžké poruchy jater či ledvin zatím nejsou k dispozici dostatečná data. Je možné podání jak spolu se statiny, tak (v případě intolerance statinů) i samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidiky. Při podávání v kombinaci se staršími molekulami statinů (simvastatin, pravastatin) je třeba obezřetnosti. V případě podání se **simvastatinem** je kontraindikováno použití vyšší dávky než 40 mg simvastatinu denně a doporučená dávka simvastatinu (až na vybrané situace) je maximálně 20 mg denně.^{1,2}

Obr. 1: Schéma působení kyseliny bempedoové (upraveno dle Ballantyne et al. 2021)⁴



Po perorálním podání (jedná se o proléčivo) se v játrech kyselina bempedoová mění za pomoci ASCVL1 na aktivní metabolit bempedoyl-CoA. Ten inhibuje cytoplazmatický enzym ACL. ACL je enzym, který je nezbytný pro syntézu cholesterolu. Snížení syntézy cholesterolu vede ke zvýšené expresi receptorů pro LDL-cholesterol a tím ke zvýšení jeho vychytávání z krve. ASCVL1 není přítomen ve svalech, proto kyselina bempedoová ve svalech nepůsobí.

Kontraindikace kyseliny bempedoové nejsou četné. Jde o hypersenzitivitu, těhotenství a kojení a souběžné podávání s dávkou simvastatinu vyšší než 40 mg denně. Pokud jde o fixní kombinaci kyseliny bempedoové s ezetimibem, zahrnují kontraindikace navíc aktivní onemocnění jater nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení hladin sérových aminotransferáz.^{1,2}

Tolerance léčby a bezpečnost terapie

Pro toleranci léčby kyselinou bempedoovou má význam skutečnost, že působí především v játrech a nikoliv v kosterním svalstvu. Tím se m. j. liší od působení statinů. Podle klinických studií **nezvyšuje** užití kyseliny bempedoové **četnost nežádoucích účinků ve svalcích**. To prokazují například i výsledky recentní studie CLEAR Outcomes, ve které se myalgie vyskytovaly častěji u pacientů léčených placebem než u pacientů na kyselině bempedoové (6,8 % vs. 5,6 %).⁶

Bezpečnost a tolerance léčby byla sledována v řadě randomizovaných klinických studií. Podle dostupných dat zohledňujících výskyt nežádoucích účinků jde o léčbu bezpečnou a dobře tolerovanou. K dispozici máme například souhrnnou analýzu bezpečnosti podání ze čtyř klinických studií fáze III klinického zkoušení. Tato analýza zahrnuje celkem 3 621 pacientů (medián užití léku 363 dní). Nežádoucí účinky léčby (treatment-emergent adverse events, TEAEs) adjustované na expozici léčbě činily dle této analýzy 87,1 případů/100 osob/rok v případě kyseliny bempedoové a 82,9 případů/100 osob/rok u placeba. V těchto studiích byla kyselina bempedoová podávána spolu s maximálně tolerovanou dávkou statinu.⁵

V již zmiňované studii CLEAR Outcomes, kam byli zařazeni pacienti s intolerancí statinů, byla incidence vedlejších účinků, závažných vedlejších účinků a vedlejších účinků vedoucích k ukončení léčby obdobná (významně se nelišila) ve skupině užívající kyselinu bempedoovou i ve skupině užívající placebo. Výskyt nebo zhoršení jakýchkoliv nežádoucích účinků byl zaznamenán u 86,3 % pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 85,0 % pacientů na placebu. Nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby, se vyskytly u 25,2 % aktivně léčených pacientů a u 24,9 % pacientů na placebu.⁶

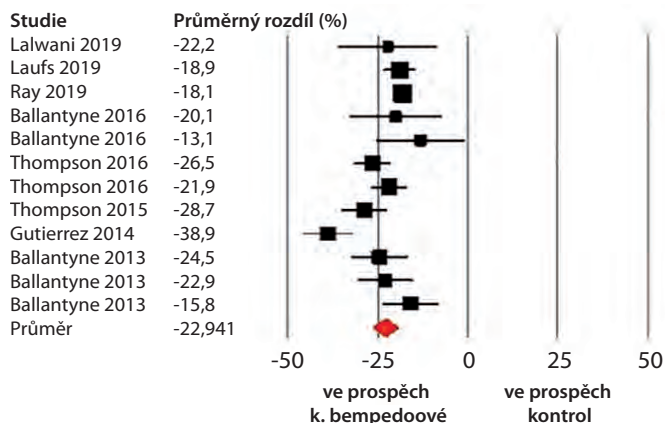
Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky kyseliny bempedoové najdeme hyperurikemii, bolest končetin a anemii. Kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2, způsobovat nebo zhoršovat hyperurikemii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozicí k ní. Nicméně příznaky dny i vzestup sérové koncentrace kyseliny močové jsou po ukončení léčby reverzibilní. V souvislosti s léčbou kyselinou bempedoovou byla zjištěna mírná (max. do trojnásobku horní hranice normy) elevace aminotransferáz (0,8 vs. 0,3 případů/100 pacientů/rok ve srovnání s placebem). I tento efekt byl pouze přechodný a reverzibilní po ukončení léčby.^{1,10,15}

Jedná se tedy o léčbu bezpečnou a velmi dobře tolerovanou. Nežádoucí účinky jsou mírné a reverzibilní. Velkou výhodou je, že terapie kyselinou bempedoovou **nezvyšuje četnost výskytu myalgie**, což je významné při použití u pacientů s častou nebo úplnou intolerancí statinů.

Efektivita kyseliny bempedoové na snižování LDL-cholesterolu

Podávání kyseliny bempedoové samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky snižuje hladinu LDL-cholesterolu, non-HDL cholesterolu, apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.¹ Jaká je potence této látky ke snížení jednotlivých metabolických parametrů kardiovaskulárního rizika ukazuje přehledně systematická metaanalýza klinických studií s kyselinou bempedoovou. Ta zahrnuje 10 randomizovaných klinických studií fáze II a III klinického zkoušení s celkem 3 788 pacienty. Podle této analýzy má terapie kyselinou bempedoovou (oproti placebu) schopnost snížit celkový cholesterol o 14,94 %, non-HDL cholesterol o 18,17 %, LDL-cholesterol o 22,94 %, apolipoprotein B o 15,18 % a hsCRP o 27,03 % (vše $p < 0,001$).⁷ To platí v terapeutickém modelu, kdy je kyselina bempedoová podávána v kombinaci se statiny. **V případě nemožnosti použití v terapii statiny je pochopitelně hypolipidemický potenciál kyseliny bempedoové ještě výrazně vyšší a dosahuje až 40 %.**⁸

Obr. 2: Snižování LDL-cholesterolu (kys. bempedoová vs. placebo)⁷



Účinek na kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost u této nové farmakoterapeutické léčby dosud nebyl stanoven.¹ Kromě jasněho potvrzení, že kyselina bempedoová snižuje kardiovaskulární rizikové faktory, jakým je např. LDL-cholesterol nebo apo B, máme k dispozici také výsledky z validovaného predikčního modelu. Ten využil výsledky čtyř randomizovaných klinických studií s kratší dobou trvání a aproximoval změnu 10letého kardiovaskulárního rizika při léčbě kyselinou bempedoovou na základě snížení hladiny LDL-cholesterolu. U pacientů léčených statiny ve vysoké dávce byl dodatečný pokles kardiovaskulárního rizika 3,3 %, u pacientů s hypolipidemickou léčbou nízké intenzity byl pak pokles o 6,0 %.^{9,10}

Kyselina bempedoová při intoleranci statinů

V letošním roce byly publikovány výsledky unikátní studie CLEAR Outcomes. Ty hodnotily kardiovaskulární benefit terapie kyselinou bempedoovou u pacientů s aterosklerotickým

kardiovaskulárním onemocněním (nebo ve vysokém riziku) a **intolerancí statinů**.

Studii CLEAR Outcomes věnujeme v tomto čísle časopisu samostatný článek.

Kyselina bempedoová u diabetiků a prediabetiků

Většina dospělých diabetiků 2. typu má vysoké nebo velmi vysoké riziko rozvoje kardiovaskulárního onemocnění. Diabetes mellitus (DM) 2. typu v průměru zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a zkracuje očekávanou délku života o 4–6 let, přičemž absolutní riziko je nejvyšší u osob s jakýmkoliv poškozením cílových orgánů. Diabetes mellitus 2. typu rovněž zvyšuje riziko kardio renálních následků, zejména srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin (CKD). U všech osob s DM 2. typu se doporučuje zanechat kouření a osvojit si zdravý životní styl a u všech osob s DM, přinejmenším u osob starších 40 let, by měla být zvážena léčba rizikových faktorů.¹⁴

Naprostá většina diabetiků spadá podle současných guidelineů do vysokého a velmi vysokého rizika rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti s DM 2. typu jsou zařazeni ve velmi vysokém riziku, pokud mají klinicky rozvinuté aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (asKVO) nebo již přítomné postižení orgánů v důsledku diabetu (např. oči, ledviny...) ev. mají 10leté riziko dle SCORE2-diabetes od 20 % výše. Ve vysokém riziku jsou pacienti s diabetem 2. typu jen pokud nemají rozvinuté aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (asKVO) ani závažné postižení orgánů v důsledku diabetu a mají 10leté riziko (SCORE2-Diabetes) nižší než 20 %. Do kategorie středního (resp. nízkého) rizika mohou být zařazeni jen pacienti s krátko trvajícím diabetem (do 10 let), bez jakýchkoliv poškození orgánů a jakýchkoliv dalších rizikových faktorů asKVO a se SCORE2-Diabetes pod 10 % (resp. 5 %), tedy jen minimum pacientů s diabetem.^{17,18}

Terapie statiny přinesla významné kardiovaskulární benefity i pro pacienty s diabetem. Je také známo, že terapie statiny (zvláště ve vysokých dávkách) může zvyšovat riziko vzniku diabetu 2. typu. Nicméně bylo prokázáno, že benefity z léčby statiny u této skupiny pacientů výrazně převyšují její rizika. Jaký je vztah terapie kyselinou bempedoovou a diabetes mellitus 2. typu?

K dispozici máme např. specifickou metaanalýzu pěti randomizovaných klinických studií s kyselinou bempedoovou v hypolipidemické terapii, která se zaměřila přímo na zhodnocení vlivu kyseliny bempedoové na nově vzniklý diabetes nebo jeho zhoršení. Výzkumníci identifikovali pět vhodných studií, které zahrnuly 3 629 pacientů (z toho 2 419 na kyselině bempedoové a 1 210 na placebo). Užití kyseliny bempedoové bylo ve sledované skupině pacientů spojeno se signifikantní **redukcí rizika vzniku nového diabetu nebo zhoršení kompenzace již přítomného diabetu o 34 % (OR 0,66; 95% CI 0,48–0,9).**¹²

Podle metaanalýzy zaměřené na hodnocení hypolipidemické účinnosti kyseliny bempedoové v deseti klinických studiích

fáze II a III klinického zkoušení bylo zjištěno, že tato terapie je velmi silně asociována s poklesem nově vzniklého diabetu nebo jeho zhoršení (OR 0,59; 95% CI 0,39–0,9; $p = 0,01$).⁷

Studie CLEAR Outcomes zahrnuje pacienty vyžadující hypolipidemickou léčbu (s rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním nebo ve vysokém kardiovaskulárním riziku), kteří nemohou užívat statiny. 45,6 % pacientů v této studii mělo diabetes, necelá polovina z nich pod nedostatečnou kontrolou. Výsledky studie prokázaly, že kyselina bempedoová **nezvyšovala (na rozdíl od statinů) hladiny HbA_{1c}** ani výskyt nového diabetu (11,1 % kys. bempedoová vs. 11,5 % placebo).⁶

Zajímavý přínos do diskuse o vztahu terapie kyselinou bempedoovou a diabetes mellitus přinesly výsledky analýzy, která hledala faktory spojené se zvýšeným účinkem kyseliny bempedoové na snížení hladin LDL-cholesterolu. Ty naznačily, že **výrazné (tj. ≥ 30 %) snížení LDL-cholesterolu pomocí kyseliny bempedoové je m. j. pravděpodobnější u pacientů s diabetem** oproti pacientům bez diabetu a u pacientů s vyššími hladinami hsCRP oproti pacientům s nižšími. Také absence léčby statiny je významným prediktorem zvýšené efektivity léčby kyselinou bempedoovou, což dále potvrzuje její vhodnost užití u pacientů s intolerancí statinů.⁸

Kyselina bempedoová je bezpečná a dobře tolerovaná hypolipidemikum, které nezvyšuje nežádoucí účinky ve svalch a má jen mírné a reverzibilní nežádoucí účinky. Má výrazný potenciál pro snížení LDL-cholesterolu (i prozánětlivých parametrů reprezentovaných hsCRP) a nabízí rozšíření možností kombinační terapie dyslipidemií a zvýšení její efektivity v dosahování cílových hladin LDL-cholesterolu a v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. V případě intolerance statinů je vhodnou a velmi potentní alternativou léčby. Faktory jako absence statinů, ženské pohlaví, diabetes v anamnéze, užívání ezetimibu nebo vyšší hladina hsCRP mohou být užitečné pro identifikaci pacientů, kteří mohou dosáhnout většího snížení LDL-cholesterolu pomocí kyseliny bempedoové. Kyselina bempedoová nezvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus, naopak některé studie a analýzy ukazují snížení tohoto rizika nejen vůči statinům (které jej mírně zvyšují), ale i ve srovnání s placebem.

Literatura

1. Nilemdo 180 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 13. 10. 2023]
2. Nustendi 180 mg/10 mg potahované tablety. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nustendi-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 13. 10. 2023]
3. Penson, P., McGowan, M., Banach, M. Evaluating bempedoic acid for the treatment of hyperlipidemia. *Expert Opin Invest Drugs* 26, 2: 251–259, 2017.
4. Ballantyne, C. M., Bays, H., Catapano, A. L. et al. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther* 35, 4: 853–864, 2021.
5. Bays, H. E., Banach, M., Catapano, A. L. et al. Bempedoic acid safety analysis: pooled data from four phase 3 clinical trials. *J Clin Lipidol* 14, 5: 649–659, 2020.
6. Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D. et al., CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388, 15: 1353–1364, 2023.

7. Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Hernandez, A. V. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 17, 7: e1003121, 2020.
8. Ballantyne, C. M., Bays, H. E., Louie, M. J. et al. Factors associated with enhanced low-density lipoprotein cholesterol lowering with bempedoic acid. *J Am Heart Assoc* 11, 15: e024531, 2022.
9. Gunn, L. H., McKay, A. J., Feng, A. et al. Estimated cardiovascular benefit of bempedoic acid in patients with established cardiovascular disease. *Atheroscler Plus* 49: 20–27, 2022.
10. Tůmová, E., Vrablík, M. Kyselina bempedoová v kontextu současných možností hypolipidemické léčby a výsledků studie CLEAR OUTCOMES. *Atheroscler Rev* 8, 2: 85–94, 2023.
11. Nissen, S. E., Menon, V., Nicholls, S. J. et al. Bempedoic acid for primary prevention of cardiovascular events in statin-intolerant patients. *JAMA Network* 24. 6. 2023. (online: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2806646>) [cit. 13. 10. 2023]
12. Masson, W., Lobo, M., Lavalle-Cobo, A. et al. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 168: 108369, 2020.
13. Leiter, L. A., Banach, M., Catapano, A. L. et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: a post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 24, 5: 868–880, 2022.
14. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M. et al.; ESC National Cardiac Societies, ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 42, 34: 3227–3337, 2021.
15. Vrablík, M. Kyselina bempedoová – nová hypolipidemická léčba. Přednáška. XL. konference České společnosti pro hypertenzi. Praha, 5.–7. 10. 2023.
16. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 1: 111–188, 2020.
17. Marx, N., Federici, M., Schütt, K. et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 44, 39: 4043–4140, 2023.
18. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 21, 44: 2544–2556, 2023.
19. SÚKL. Souhrn k hodnotící zprávě. SUKLS159316/2022, 14.9.2023) (online: www.sukl.cz) [cit. 23. 10. 2023]
20. Karásek, D. Novinky v léčbě dyslipidemie u diabetiků. Přednáška. Technologie v diabetologii, Plzeň, 19.–21. 10. 2023.

Co je nového v oblasti CVD?

Exkluzivně na portálu Kazuistiky online nový obsah

- **ANGIO 2024 – co zaznělo na kongresu**

Mezioborová spolupráce mezi angiologem a chirurgem
– záznam ze symposia

- **Novinky z EVF 2023**

Chronické žilní onemocnění: klinická účinnost
vs. potřeby pacienta



navštivte www.kazuistiky.cz



Studie CLEAR Outcomes

Vliv kyseliny bempedoové na pokles cévních příhod u rizikových osob s intolerancí statinů

Kyselina bempedoová je nové hypolipidemikum, které je aktuálně dostupné pro terapii pacientů i v České republice. Princip působení spočívá v inhibici enzymu adenosintrifosfát citrát lyáza. Toto působení vede k snížení endogenní syntézy cholesterolu v játrech a ke snížení hladiny LDL cholesterolu v krvi prostřednictvím up-regulace receptorů LDL. Kyselina bempedoová působí ve stejné biochemické kaskádě jako statiny, jen o dva kroky dříve. Účinná forma kyseliny bempedoové je aktivována až v játrech, což vede k významnému snížení systémové expozice a tím i k pozitivnímu ovlivnění nežádoucích účinků a výborné toleranci.⁴

Podávání kyseliny bempedoové samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky snižuje hladinu LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu, apolipoproteinu B (apo B) a celkového cholesterolu u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií.⁴

Indikace a hlavní vlastnosti kyseliny bempedoové byly přestaveny už i v české odborné literatuře a prezentovány na odborných konferencích.^{4,5} V rámci sekce hot lines výroční konference České angiologické společnosti byly podrobněji představeny výsledky multicentrické klinické studie CLEAR Outcomes.⁶

Studie CLEAR Outcomes byla mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná klinická studie hodnotící efekt kyseliny bempedoové u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo s již rozvinutým kardiovaskulárním onemocněním, kteří nemohli nebo nechtěli (z různých důvodů) užívat statiny.¹⁻³

Design studie

Studie sledovala téměř 14 000 pacientů ve věku 18–85 let ve vysokém kardiovaskulárním riziku (primární prevence) nebo s již prokázaným kardiovaskulárním onemocněním (sekundární prevence). Jednalo se o pacienty netolerující terapii statiny. Intolerance byla posuzována na základě prohlášení pacientů. Všichni pacienti byli poučeni o přínosu statinů na snižování rizika kardiovaskulárních příhod, vč. úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Do studie mohli být zařazeni i pacienti, kteří byli schopni užívat velmi nízké dávky statinů aniž by měli nepříjemné nežádoucí účinky. Povoleno bylo také užívání další hypolipidemické terapie, např. ezetimibu, niacinu, fibrátů či PCSK9 inhibitorů.¹⁻³

Během vstupního čtyřtýdenního období užívali všichni pacienti zaslepené placebo. Za nezpůsobilé pro vstup do studie pak byli považováni pacienti, kteří netolerovali v tomto období placebo nebo měli adherenci k jeho užívání nižší než 80 %. Ostatní pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání 180 mg kyseliny bempedoové denně nebo placeba. Po šesti měsících byly pacientům, jejichž hodnota LDL cholesterolu se oproti počátku studie zvýšila o 25 % nebo více (bez ohledu na to, zda užívali placebo či k. bempedoovou), připomenuty zásady zdravé výživy a dodržování terapie. Pokud opakované testování potvrdilo zvýšenou hodnotu LDL cholesterolu, mohl ošetřující lékař upravit režim hypolipidemické terapie.¹⁻³

Primárním endpointem studie byla doba do výskytu příhody ze složeného kardiovaskulárního cíle, zahrnujícího úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo koronární revaskularizaci. Vyhodnoceny byly v rámci sekundárních endpointů

také samostatně jednotlivé složky tohoto cíle nebo jejich méně četné kombinace.¹⁻³

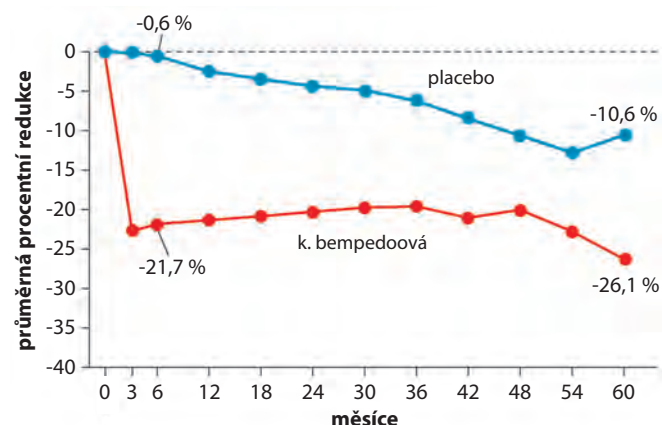
Výsledky studie

Ve studii bylo randomizováno 13 970 pacientů, z nich 6 992 bylo přiřazeno do skupiny užívající kyselinu bempedoovou a 6 978 k užívání placeba. Vstupní charakteristiky pacientů byly v obou skupinách obdobné. Průměrný věk pacientů byl $65,5 \pm 9$ roku, 48,2 % pacientů byly ženy, 45,6 % pacientů mělo diabetes mellitus a 69,9 % bylo v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod. 22,7 % bralo statin v malé dávce, 11,5 % užívalo ezetimib. Průměrná vstupní hodnota LDL cholesterolu byla 3,59 mmol/l, HDL cholesterolu 1,28 mmol/l, TG 1,8 mmol/l. Průměrná hodnota hsCRP byla 2,3 mg/l.³

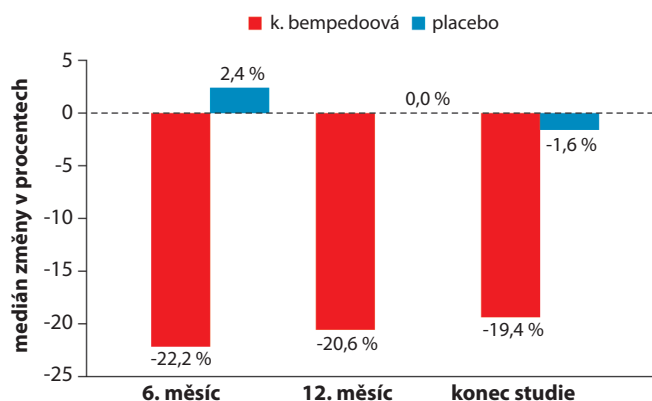
Sledování byli v průměru 40,6 měsíce. Předčasné ukončení léčby bylo zaznamenáno u 29,1 % pacientů ve skupině užívající kyselinu bempedoovou a u 31,7 % pacientů ze skupiny placeba.³

Po šesti měsících byla hodnota LDL cholesterolu ve skupině užívající kyselinu bempedoovou 2,77 mmol/l, což bylo o 0,76

Obr. 1: Pokles LDL cholesterolu ve studii CLEAR Outcomes³



Obr. 2: Pokles hsCRP ve studii CLEAR Outcomes³



mmol/l méně než u skupiny s placebem. Zjištěný rozdíl činil 21,1 % ve prospěch kyseliny bempedoové (95% CI 20,3–21,9). Ve skupině s placebem bylo také častěji nutné přistoupit k podávání další hypolipidemické léčby (15,6 % u placeba, 9,4 % u kyseliny bempedoové). Zaznamenan byl také rozdíl ve snížení hsCRP za dobu šesti měsíců sledování, o 21,6 % ve prospěch kyseliny bempedoové vůči placebu.

Primární kardiovaskulární endpoint (složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP a koronární revaskularizace) byl dosažen u 11,7 % (819 osob) pacientů léčených kyselinou bempedoovou a u 13,3 % (927 osob) pacientů na placebo. HR činil 0,87 (95% CI 0,79–0,96; $p = 0,004$). Snížení rizika při léčbě kyselinou bempedoovou bylo prokázáno také pro samostatně hodnocený infarkt myokardu, koronární revaskularizaci, nikoli však pro samostatně hodnocenou CMP nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

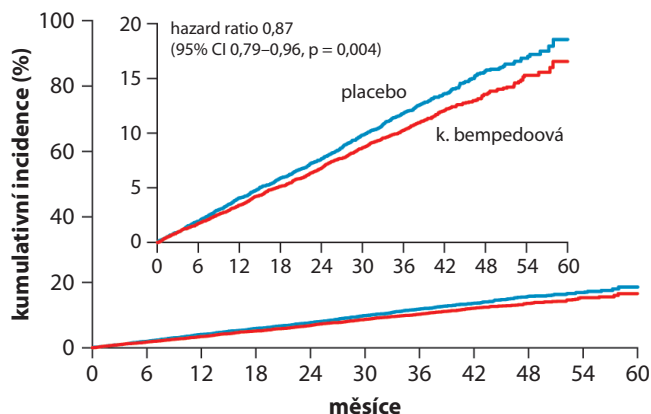
Nežádoucí účinky

Celkový výskyt nežádoucích příhod, závažných nežádoucích příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby se ve studii mezi skupinami významně nelišil. U pacientů léčených kyselinou bempedoovou se mírně častěji vyskytla dna (3,1 % vs. 2,1 % u placeba) a cholelitiáza (2,2 % vs. 1,2 % u placeba) a také mírný nárůst sérového kreatininu, incidence hyperurikémie a elevace jaterních testů. Myalgie byly hlášeny častěji ve skupině s placebem než u kyseliny bempedoové (5,6 % vs. 6,8 % u placeba).³

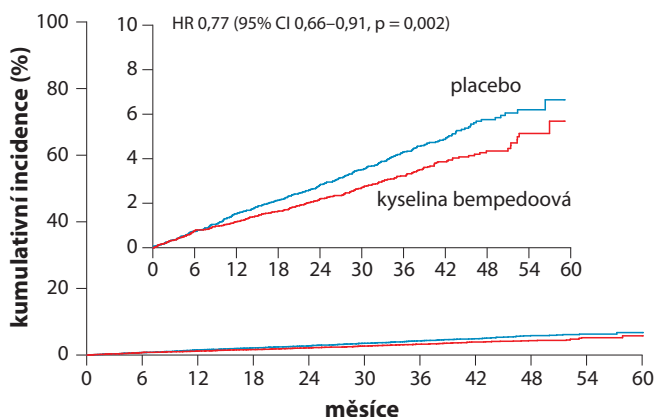
Pro toleranci léčby kyselinou bempedoovou má význam skutečnost, že působí především v játrech, a nikoliv v kosterním svalstvu. Tím se mimo jiné liší od působení statinů. Podle klinických studií nezvyšuje užití kyseliny bempedoové četnost nežádoucích účinků ve svalu.⁴

Kyselina bempedoová může zvyšovat sérovou hladinu kyseliny močové v důsledku inhibice renálního tubulárního OAT2, způsobovat nebo zhoršovat hyperurikémii a vyvolávat dnu u pacientů s anamnézou dny nebo predispozicí k ní. Nicméně příznaky dny i vzestup sérové koncentrace kyseliny močové jsou po ukončení léčby reverzibilní. Mírná elevace (max. do trojnásobku horní hranice normy) aminotransferáz zjištěná v souvislosti s léčbou kyselinou bempedoovou bývá přechodná a reverzibilní po ukončení léčby.⁷

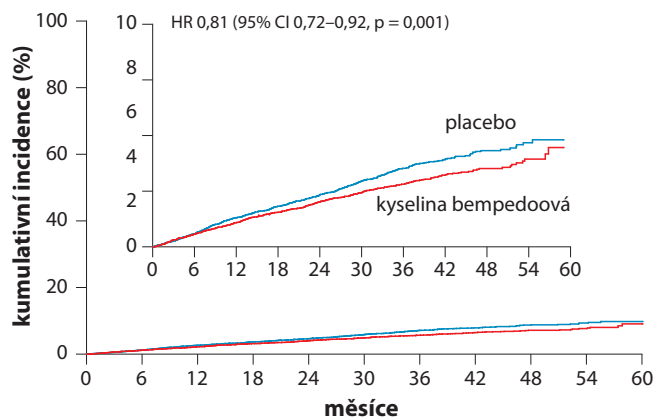
Obr. 3: Složený kardiovaskulární endpoint ve studii CLEAR Outcomes³



Obr. 4: Fatální a nefatální infarkt myokardu ve studii CLEAR Outcomes³



Obr. 5: Koronární revaskularizace ve studii CLEAR Outcomes³



Studie CLEAR Outcomes prokázala, že u kardiovaskulárně rizikových pacientů v primární i sekundární prevenci, kteří mají intoleranci statinů, vede léčba kyselinou bempedoovou ke snížení závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a současně je výborně tolerována.³

Literatura

1. Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes). NCT02993406. ClinicalTrials.gov (online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406?term=CLEAR+OUTCOMES&draw=2&rank=1>)
2. Nicholls, S., Lincoff, A. M., Bays, H. E. et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 235: 104–112, 2021.
3. Nissen, S. E., Lincoff, A. M., Brennan, D. et al., CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388, 15: 1353–1364, 2023.
4. Kyselina bempedoová nově v terapii dyslipidemií. *Kazuistiky v diabetologii* 21, 4: 27–31, 2023.
5. Vrablík, M. Kyselina bempedoová – nová hypolipidemická léčba. Přednáška. XL. konference České společnosti pro hypertenzi, Praha, 5.–7. 10. 2023.
6. Pítha, J. Studie CLEAR: Vliv kyseliny bempedoové na pokles cévních příhod u rizikových osob s intolerancí statinů. Přednáška. 49. angiologické dny s mezinárodní účastí, Praha, 29. 2. – 2. 3. 2024.
7. Tůmová, E., Vrablík, M. Představení výsledků studie CLEAR OUTCOMES. *Hypertenze a kardiiovaskulární prevence* 13, 1: 36–38, 2023.

anotace

Poruchy hemostázy v klinické praxi

Petr Dulíček

Narušení hemostatické rovnováhy může vést jak ke krvácivému stavu, tak k trombofilii. Záleží pochopitelně na tom, který z prvků hemostatické rovnováhy je narušen a jakým způsobem.

Autor ve své monografii, určené jak studentům, tak lékařům v klinické praxi, uvádí problematiku shrnutím základní teorie – od úlohy cévní stěny, přes funkci trombocytů a principů koagulace po vysvětlení fibrinolytického systému. Samostatná kapitola je věnována laboratornímu vyšetření hemostázy. Hlavní část rozsahu knihy je věnována dvěma zásadním tématům – diferenciální diagnostice poruch hemostázy a dále antitrombotické terapii. Praktickou část reprezentuje 50 případů z reálné klinické praxe, ve kterých autor formou otázek v diagnostické a terapeutické rozvaze ilustruje možný postup v konkrétních kazuistikách.

Monografie je prakticky založena a vzhledem k vysoké autorově zkušenosti a erudici přináší velmi dobrou orientaci v problematice využitelnou pro praxi ve všech oborech medicíny.

Grada Publishing, 2022, 167 x 240 mm, 280 stran, ISBN 978-80-271-3337-6, doporučená cena 729 Kč (v e-shopu vydavatele www.grada.cz k dispozici se slevou i v elektronické podobě)



Soutěž

Ve spolupráci s Grada Publishing jsme pro Vás připravili soutěž o tři výtisky publikace **Poruchy hemostázy v klinické praxi**. Pro účast v soutěži naskenujte QR kód nebo navštivte www.kazuistiky.cz



Dlouhodobé sledování efektivity a bezpečnosti inkisiranu u pacientů se zvýšeným LDL cholesterolem

Čtyřleté výsledky studie ORION-3

I na stránkách našeho časopisu jsme opakovaně referovali o nové možnosti terapie dyslipidemie ovlivněním PCSK9, kterou je inkisiran.⁸⁻¹⁰ Inkisiran je malá dvouvláknová interferující RNA (siRNA), která v hepatocytech využívá interferenční mechanismus RNA a řídí katalytické štěpení mRNA pro PCSK9. Zabraňuje vzniku PCSK9 specificky uvnitř hepatocytu regulovanou degradací příslušné mRNA. Tím se liší od stávajících inhibitorů PCSK9, které extracelulárně blokují již vytvořený PCSK9.

Bezpečnost a účinnost inkisiranu při snižování LDL cholesterolu byla sledována v řadě klinických studií s názvem ORION. Publikace metaanalýzy výsledků studií ORION 9, 10, 11 jsme publikovali v samostatném článku.⁹

Zcela recentně byly publikovány výsledky klinické studie ORION-3, která se zaměřila především na dlouhodobou účinnost a bezpečnost užití inkisiranu.^{1,2} Referát o výsledcích této klinické studie zazněl i na posledních angiologických dnech.¹¹

Design studie ORION-3 a studijní populace

ORION-1 byla multicentrická klinická studie fáze II klinického zkoušení, která byla primárně určena ke stanovení vhodné dávky inkisiranu pro snížení LDL cholesterolu u kardiovaskulárně rizikových pacientů. Srovnávala užití inkisiranu podávaného dvakrát ročně v různých dávkách vůči placebo.³⁻⁶

Zařazení do ní byli pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo pacienti ve vysokém riziku tohoto onemocnění a současně se zvýšenou hodnotou LDL cholesterolu. Vstupní hodnota LDL cholesterolu u pacientů s přítomným kardiovaskulárním onemocněním musela být nejméně 1,8 mmol/l, u pacientů v riziku pak nejméně 2,6 mmol/l. Vysoké riziko bylo představováno onemocněním diabetes mellitus, familiární hypercholesterolemií nebo vypočteným desetiletým rizikem vzniku kardiovaskulární příhody vyšším než 20 %. Pacienti užívali maximální tolerované dávky statinů, ev. další hypolipidemika, případně měli dokumentovanou intoleranci statinů.

Studie ORION-3 byla otevřená, multicentrická (52 center v pěti zemích), dlouhodobá (s trváním 4 roky) studie, jež byla prodloužením studie ORION-1.^{1,2}

Pacienti, kteří ve studii ORION-1 užívali inkisiran (v různé dávce), pokračovali ve studii ORION-3 s terapií inkisiranem v dávce 300 mg podávané jednou za šest měsíců. Pacienti, kteří byli ve studii ORION-1 léčeni placebem, byli nejprve na dobu 360 dní převedeni na terapii inhibitorem PCSK9, evolocumabem, v dávce 140 mg subkutánně každé dva týdny, následně pak také převedeni na terapii inkisiranem v dávce 300 mg každých šest měsíců.¹

Primárním endpointem studie ORION-3 byla stanovena procentní změna LDL cholesterolu od počátku studie ORION-1 do 210. dne studie ORION-3 (pro rameno pacientů, kteří užívali inkisiran ve studii ORION-1 i ORION-3), tedy po celkové délce užívání 570 dní.¹

Sekundární endpointy zahrnují procentní i absolutní změnu LDL cholesterolu za celou dobu studie (tedy za 4 roky) a změnu PCSK9, změny dalších ostatních lipoproteinů, podíl pacientů, kteří dosáhnou LDL cholesterolu pod 0,6 mmol/l, 1,8 mmol/l, ev. 2,6 mmol/l a některé další, vč. bezpečnosti terapie.¹

Ve studii ORION-1 bylo 370 pacientů léčeno inkisiranem a 127 dostávalo placebo. Z 370 pacientů na inkisiranu celkem 290 pokračovalo do studie ORION-3 a z nich 233 (80 %) dokončilo celou čtyřletou studii. Z pacientů užívajících ve studii ORION-1 placebo pokračovalo do studie ORION-3 (evolocumab, poté inkisiran) 92 pacientů a z nich 80 (87 %) dokončilo studii. Průměrný věk pacientů byl 63 let, 64 % byli muži, 94 % běloši. Průměrná vstupní hodnota LDL cholesterolu byla 3,33 mmol/l (inkisiran), resp. 3,17 mmol/l (rameno původně na placebo).¹

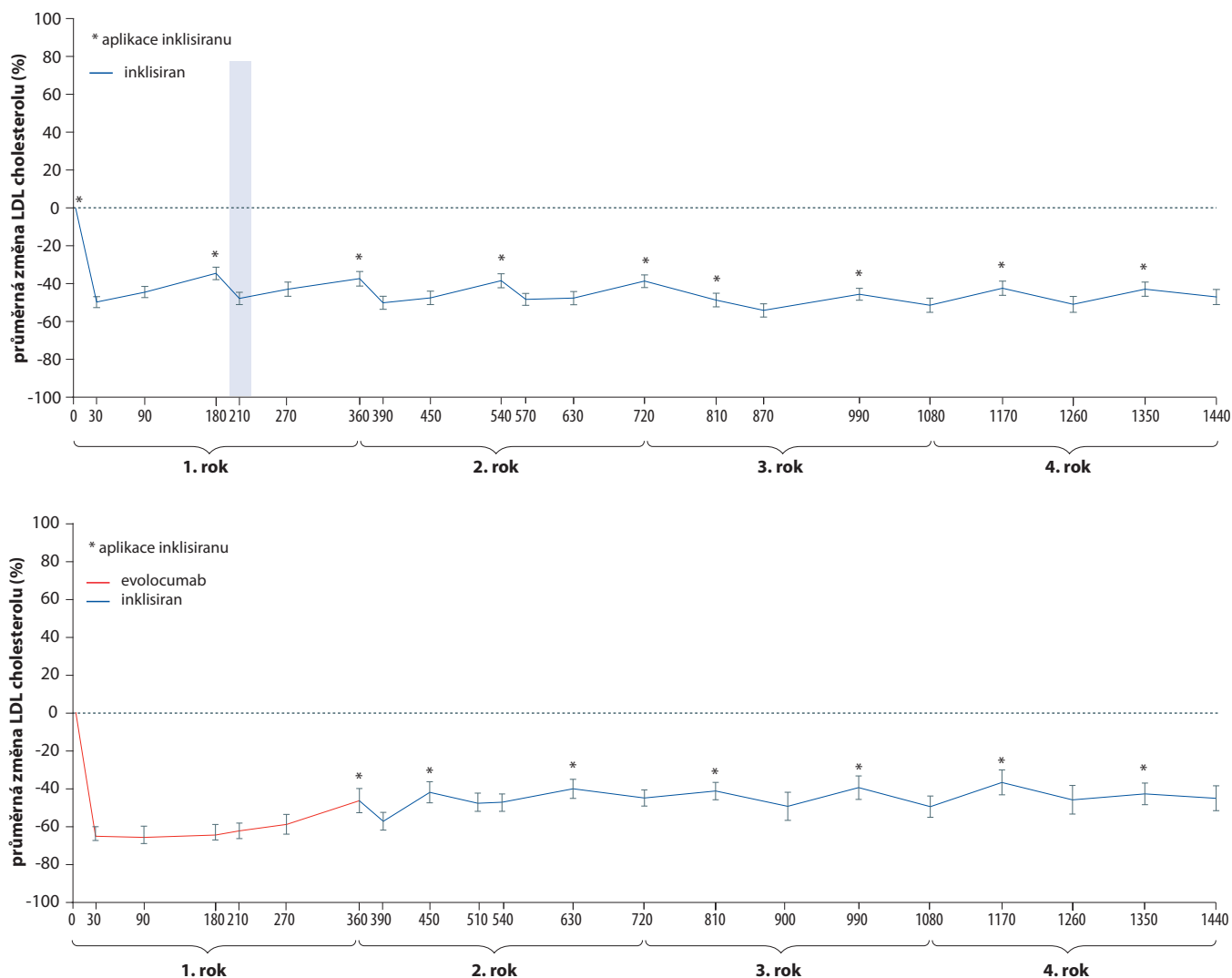
Výsledky studie ORION-3

V rameni s kontinuálním podáváním inkisiranu byl ve dni 210 (tedy přibližně po 570 dnech kontinuálního podávání inkisiranu) zaznamenán průměrný pokles hodnoty LDL cholesterolu o 1,56 mmol/l (95% CI -1,68 až -1,44), což představovalo pokles o 47,5 % (95% CI -50,7 až -44,3, $p < 0,0001$). Tento pokles přetrval celé čtyři roky, na konci studie byla vstupní hodnota LDL cholesterolu snížena v průměru o 44,2 %.¹

Průměrný pokles koncentrace PCSK9 byl po čtyřech letech v rozmezí 62,2–77,8 %.¹

Nežádoucí účinky spojené s léčbou byly zaznamenány ve 25–28 % případů. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nasofaryngitida. Komplikace byly většinou mírné nebo středně závažné a samy ustoupily. Nežádoucí účinky v místě aplikace byly hlášeny u 14 % pacientů v inkisiranovém rameni a u 14 % pacientů v rameni se změnou léčby. Incidence závažných nežádoucích účinků s možným vztahem ke studijní medikaci činila 1 % v obou skupinách.¹

Obr. 1: Pokles LDL cholesterolu ve studii ORION-3¹



Studie ORION-3 prokázala, že inklisiran vede k dlouhodobému poklesu LDL cholesterolu i koncentrace PCSK9, v této studii konkrétně v období čtyř let. Současně prokázala velmi dobrou dlouhodobou toleranci této léčby.

Literatura

- Ray, K. K., Troquay, R. P. T., Visseren, F. L. J. et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11, 2: 109–119, 2023.
- An extension trial of inclisiran in participants with cardiovascular disease and high cholesterol (ORION-3). NCT03060577. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03060577?term=ORION-3&draw=2&rank=1>) [cit. 18. 3. 2024]
- Trial to evaluate the effect of ALN-PCSSC treatment on low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (ORION-1). NCT02597127. *ClinicalTrials.gov* (online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597127?term=ORION-1&draw=2&rank=1>) [cit. 18. 3. 2024]
- Warden, B. A., Duell, P. B. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipo-

protein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 78, 2: e157–e174, 2021.

- Leiter, L. A., Teoh, H., Kallend, D. et al. Inclisiran lowers LDL-C and PCSK9 irrespective of diabetes status: the ORION-1 randomized clinical trial. *Diabetes Care* 42, 1: 173–176, 2019.
- Ray, K. K., Stoekenbroek, R. M., Kallend, D. et al. Effect of an siRNA therapeutic targeting PCSK9 on atherogenic lipoproteins: prespecified secondary and points in ORION 1. *Circulation* 138, 13: 1304–1316, 2018.
- Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 18. 3. 2024]
- Nové studie a nové léky v lipidologii. *Kazuistiky v angiologii* 10, 2: 39–40, 2023.
- Leqvio (inklisiran) – novinka v terapii dyslipidemie. *Kazuistiky v diabetologii* 21, 1: 39–41, 2023.
- Změny v úhradách přípravku Leqvio (inklisiran). *Kazuistiky v angiologii* 10, 3–4: 24, 2023.
- Matuška, J. Leqvio ve studiích a klinické praxi. Přednáška. 49. angiologické dny s mezinárodní účastí. Praha, 29. 2. – 2. 3. 2024.

I nediabetici s nadváhou či obezitou mají kardiovaskulární benefit z terapie semaglutidem

Výsledky studie SELECT

V případě subkutánně jednou týdně podávaného semaglutidu máme za pomoci výsledků velkých klinických studií doloženo, že u dospělých nediabetických pacientů s nadváhou či obezitou má semaglutid schopnost významně snížit tělesnou hmotnost (ve studii STEP 5 s podáváním 2,4 mg semaglutidu s.c. jednou týdně v průměru o 15,2 % za 104 týdnů).⁵

V případě diabetiků, kteří semaglutid užívali v dávce 0,5 mg nebo 1 mg s.c. týdně, prokázala studie SUSTAIN-6, určená k hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti tohoto léku, že u pacientů léčených semaglutidem byl výskyt složeného kardiovaskulárního cíle (společně úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) významně nižší u pacientů na semaglutidu než na placebo.⁶

Skládku důkazů o efektivitě a bezpečnosti subkutánně jednou týdně podávaného semaglutidu doplňuje studie SELECT, jejíž výsledky byly publikovány na konci roku 2023.

Mezinárodní a multicentrická (804 pracovišť v 41 zemích), dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie SELECT hodnotila kardiovaskulární benefity jednou týdně podávaného semaglutidu u osob s nadváhou či obezitou bez diabetu.

Studijní populace zahrnovala pacienty ve věku od 45 let, s BMI nejméně 27 kg/m² a anamnézou kardiovaskulárního onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, sympto-

matická ischemická choroba dolních končetin). Jednalo se o nediabetiky, takže mezi vylučovacími kritérii byla diagnóza diabetes mellitus a hodnota HbA_{1c} ≥48 mmol/mol, dále pak mezi vylučovací kritéria pro zařazení do studie patřilo srdeční selhání třídy IV NYHA a plánovaná koronární, karotická nebo periferní revaskularizace.¹⁻⁴

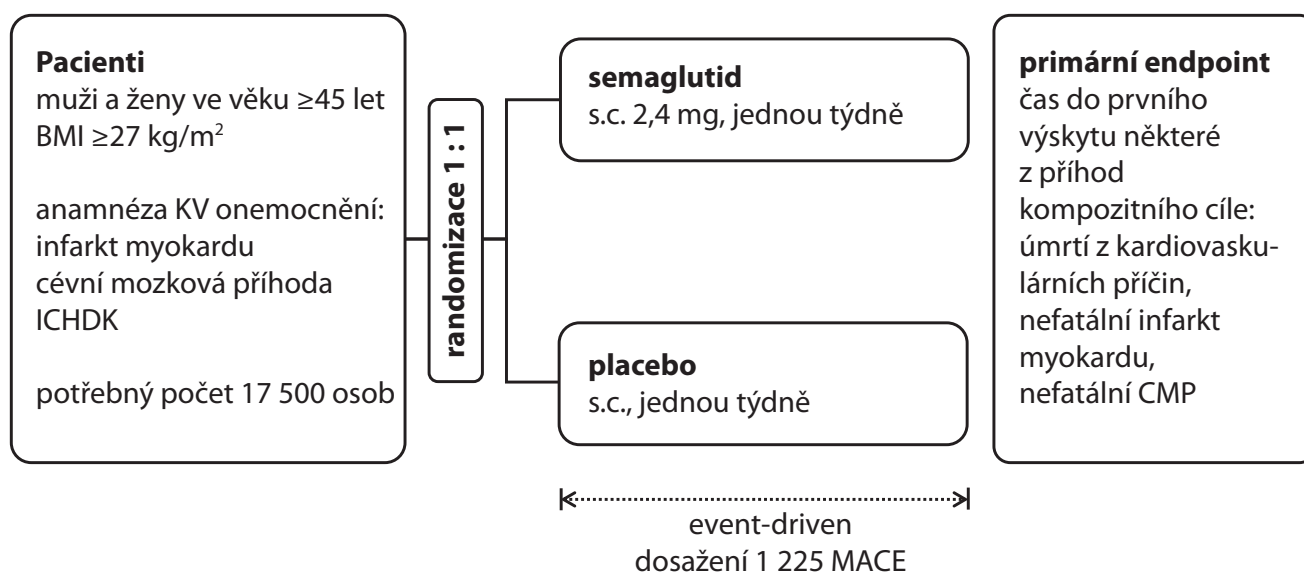
Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k užívání semaglutidu v dávce až 2,4 mg s.c. týdně nebo placebo. Dávka semaglutidu byla titrována postupně od úvodní dávky 0,24 mg týdně se zvyšováním dávky každé čtyři týdny (0,5..1,0..1,7..2,4 mg) po dobu 16 týdnů. Pokud pacient netoleroval eskalaci dávky, mohl být titrační interval prodloužen nebo nemuselo být dosaženo maximální cílové dávky a k udržovací léčbě pak byla užitá dávka nižší než 2,4 mg týdně.¹⁻⁴

Pokud se v průběhu studie rozvinul u pacienta diabetes, mohl být léčen antidiabetiky s výjimkou dalších GLP-1 agonistů.¹

Za primární endpoint studie byl stanoven kompozitní úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Studie byla designována jako event-driven. Tento design vyžadoval, aby bylo dosaženo nejméně 1 225 příhod primárního endpointu.¹⁻⁴

Ve studii bylo randomizováno celkem 17 604 pacientů. Průměrný věk činil 61,6 ± 8,9 roku, průměrný BMI 33,3 ± 5,0 kg/m² (s tím, že 71,5 % pacientů mělo BMI ≥30 kg/m²). Průměrný

Obr. 1: Design studie SELECT³



BMI – body mass index, ICHDK – ischemická choroba dolních končetin, KV – kardiovaskulární, MACE – (major adverse cardiovascular event), velká kardiovaskulární příhoda, CMP – cévní mozková příhoda

HbA_{1c} byl 5,8 ± 0,3 % a celkem 11 696 pacientů (66,4 %) naplnilo kritéria prediabetu (definováno jako HbA_{1c} 5,7–6,4 %). Téměř tři čtvrtiny pacientů mělo v anamnéze infarkt myokardu, necelá čtvrtina srdeční selhání.¹

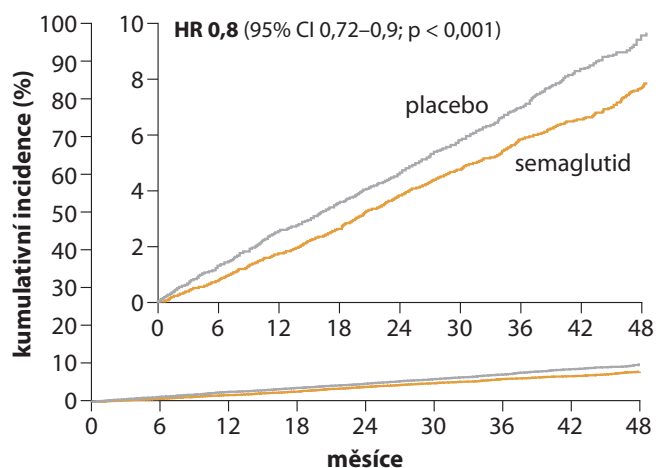
90,1 % pacientů užívalo při vstupu do studie hypolipidemika, 86,2 % antiagregancia, 70,2 % beta-blokátory, 45 % ACE inhibitory a 29,5 % sartany, skupiny byly z hlediska užívání kardiovaskulární terapie vyvážené.¹ Jednalo se tedy o pacienty v sekundární kardiovaskulární prevenci s poměrně intenzivní kardiovaskulární farmakoterapií.

Pacienti byli ve studii sledováni v průměru 39,8 ± 9,4 měsíce. Předčasné ukončení léčby bylo zaznamenáno u 26,7 % pacientů ve skupině se semaglutidem a u 23,6 % pacientů ve skupině s placebem. Přibližně 77 % pacientů v semaglutidové skupině užívalo plnou dávku 2,4 mg týdně.¹

Primární endpoint (tedy úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda) byl dosažen u 569 z 8 803 pacientů na semaglutidu (6,5 %) a u 701 z 8 801 pacientů na placebu (8 %). Riziko tak bylo ve skupině užívající semaglutid nižší o 20 % (HR 0,8; 95% CI 0,72–0,9; p < 0,001).

Průměrný pokles tělesné hmotnosti za 104 týdnů studie byl 9,39 % vstupní tělesné hmotnosti u pacientů na semaglutidu a 0,88 % u pacientů na placebu. Ve skupině léčené semaglutidem poklesl celkový cholesterol o 4,6 % (vs. 1,92 % placebo), hsCRP o 39,12 % (vs. 2,08 % placebo).¹

Obr. 2: Primární kardiovaskulární endpoint ve studii SELECT¹



Z pacientů léčených semaglutidem, kteří při vstupu do studie měli HbA_{1c} ≥5,7 %, jich ve 104. týdnu mělo 65,7 % glykovaný hemoglobin nižší než tuto hodnotu (v případě placebové skupiny se jednalo o 21,4 % pacientů).¹

Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 2 941 pacientů (33,4 %) na semaglutidu a u 3 204 pacientů (36,4 %) na placebo (p < 0,001), byly tedy nižší při užívání semaglutidu než na placebo. V případě semaglutidu nežádoucí účinky častěji vedly k přerušení léčby (16,6 % vs. 8,2 %), především se jednalo o gastrointestinální potíže.

Studie SELECT ukázala, že terapie semaglutidem (v dávce 2,4 mg s.c. jednou týdně) u nediabetiků s nadváhou či obezitou v sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob snižuje kardiovaskulární riziko těchto pacientů reprezentované kompozitním kardiovaskulárním cílem složeným z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Současně byl doložen výrazný pokles tělesné hmotnosti i pozitivní ovlivnění dalších kardiovaskulárních a metabolických rizikových faktorů (LDL-cholesterol, hsCRP, krevní tlak ad.) – a to u populace pacientů ve vysoké míře léčené statiny, antihipertenzivy a antiagregancii. Závažné nežádoucí účinky byly u semaglutidu méně časté než u placebo, podle očekávání bylo v případě semaglutidu častější předčasné ukončení léčby z důvodu intestinálních potíží.

Literatura

1. Lincoff, A. M., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M. et al.; SELECT Trial Investigators. N Engl J Med Epub 11. 11. 2023.
2. Semaglutide effects on heart disease and stroke in patients with overweight or obesity (SELECT). NCT03574597. ClinicalTrials.gov (online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574597?term=NCT03574597&draw=2&rank=1>) [cit. 24. 11. 2023]
3. Ryan, D. H., Lingvay, I., Colhoun, H. M. et al. Semaglutide effects on cardiovascular outcomes in people with overweight or obesity (SELECT) rationale and design. Am Heart J 229: 61–69, 2020.
4. Lingvay, I., Brown-Frandsen, K., Colhoun, H. M. et al.; SELECT Study Group. Semaglutide for cardiovascular event reduction in people with overweight or obesity: SELECT study baseline characteristics. Obesity (Silver Spring) 31, 1: 111–122, 2023.
5. Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M. et al.; STEP 5 Study Group. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. Nat Med 28, 10: 2083–2091, 2022.
6. Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 375, 19: 1834–1844, 2016.

Nová analýza klasické statinové studie SPARCL

Skupinu ischemických CMP tvoří mozkový infarkt (MI) (dokončená ischemická CMP) a tranzitorní ischemická ataka (TIA). MI je nejčastěji způsoben uzávěrem nebo zúžením mozkových cév s výrazným snížením průtoku krve, které vede k ischemizaci části mozkové tkáně. Příčiny bývají heterogenní, mezi nejčastější patří **ateroskleróza** s postižením krčních nebo intrakraniálních tepen, embolizace z kardiálního nebo jiného centrálního zdroje anebo mikroangiopatie postihující perforující arterioly s následnými lakunárními infarkty. Existuje ale i řada dalších, méně častých možných příčin.

Primární prevence má základ v režimových opatřeních, kam patří nekouření, dostatečná a pravidelná fyzická aktivita, racionální strava a kontrola základních metabolických parametrů, jako je krevní tlak, glykemie, cholesterolemie.

Guidelines terapie ischemické CMP a TIA uvádějí důležitost kontroly hladiny LDL cholesterolu a včasné úpravy LDL cholesterolu úpravou životního stylu a statinem v rámci primární prevence (pokud je LDL zvýšen). V rámci sekundární prevence CMP a TIA je u pacientů s nekaradioemboligenním iktem doporučena léčba statinem jako součást režimových a léčebných opatření k eliminaci vaskulárních rizikových faktorů.⁴

SPARCL

Prospektivní randomizovaná klinická studie SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byla publikována již v roce 2006. Jejím cílem bylo zjistit, zda statiny snižují riziko cévní mozkové příhody (CMP) také u nemocných, kteří již prodělali CMP nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA).^{1,2}

Studie sledovala 4 731 pacientů, kteří v období od jednoho do šesti měsíců před zařazením do studie prodělali cévní mozkovou příhodu (CMP) nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA) a současně měli zvýšenou hodnotu LDL cholesterolu – v rozmezí 2,6–4,9 mmol/l. Jednalo se o pacienty, kteří dosud neměli ischemickou chorobu srdeční. Vyřazovací kritéria zahrnují mj. fibrilaci síní nebo jiné možné srdeční zdroje embolizace a také subarachnoideální krvácení. Průměrný věk zařazených pacientů byl 63 ± 0,2 roku.^{1,2}

Pacienti byli randomizováni k terapii 80 mg atorvastatinu nebo placebem.

Primárním sledovaným cílem byl první výskyt fatální a nefatální cévní mozkové příhody ve studii.

Ve studii byla u pacientů léčených atorvastatinem dosažena hodnota LDL cholesterolu 1,9 mmol/l a u pacientů na placebo

3,3 mmol/l. Během doby sledování (medián 4,9 roku) 265 pacientů (11,2 %) na atorvastatinu a 311 pacientů (13,1 %) na placebo mělo fatální nebo nefatální CMP. Bylo dosaženo absolutní redukce tohoto složeného primárního cíle za 5 let o 2,2 %, relativní o 16 % (HR 0,84; 95% CI 0,71–0,99; p = 0,03). Dosaženo bylo také snížení pětiletého rizika výskytu velkých kardiovaskulárních příhod o 3,5 % (absolutně), resp. 20 % relativně (HR 0,8; 95% CI 0,69–0,92; p = 0,002).^{1,2}

Významné bylo snížení fatálních CMP o 43 % (HR 0,57; 95% CI 0,35–0,95; p = 0,03). Relativní riziko výskytu CMP + TIA se snížilo o 23 % (p < 0,001) a relativní riziko velkých koronárních příhod o 35 % (p = 0,003). Celková úmrtnost a úmrtnost na maligní onemocnění se v obou skupinách nelišila.^{1,2}

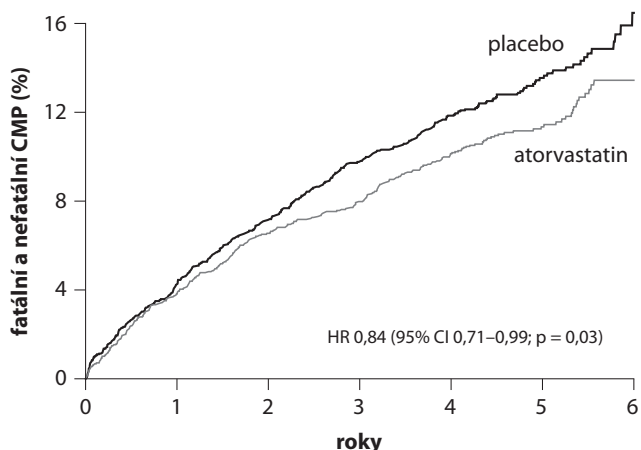
Studie tedy prokázala u pacientů s předchozí CMP nebo TIA bez přítomné ICHS, že terapie 80 mg atorvastatinu denně vede **k významné redukci výskytu CMP i kardiovaskulárních příhod.**

Následné analýzy ukázaly, že kromě významného snížení výskytu ischemických CMP došlo také ke zvýšení výskytu hemoragické CMP. Výskyt byl v absolutních číslech malý. Naznačuje však, že do studie byli zařazeni i pacienti s CMP na podkladu tromboembolie. Pro pacienty s **hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem** v anamnéze není poměr přínosu a rizika užívání této dávky atorvastatinu jasný.

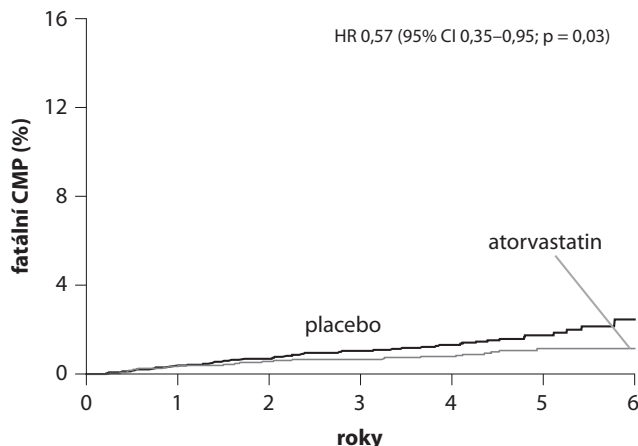
Tab. 1: Vybrané primární a sekundární výsledky studie SPARCL²

Cíl/parametr	atorvastatin	placebo	HR (95% CI)	p
První CMP (fatální i nefatální)	11,2 %	13,1 %	0,84 (0,71–0,99)	0,03
Nefatální CMP	10,4 %	11,8 %	0,87 (0,73–1,03)	0,11
Fatální CMP	1 %	1,7 %	0,57 (0,35–0,95)	0,03
CMP nebo TIA	15,9 %	20,1 %	0,77 (0,67–0,88)	< 0,001
TIA	6,5 %	8,8 %	0,74 (0,6–0,91)	0,004
Velké KV příhody	3,4 %	5,1 %	0,65 (0,49–0,87)	0,003
Úmrtí z jakýchkoliv příčin	9,1 %	8,9 %	1,0 (0,82–1,21)	0,98
Úmrtí z KV příčin	3,3 %	4,1 %	0,78 (0,58–1,06)	0,11
Úmrtí na rakovinu	2,4 %	2,2 %	1,05 (0,72–1,53)	0,8

Obr. 1: Výskyt první fatální a nefatální CMP²



Obr. 2: Výskyt fatální CMP²



Metaanalýza statinových studií

V roce 2009 publikovali Amarenco a Labreuche metaanalýzu klinických studií se statiny, ve kterých byl hodnocen také jejich vliv na výskyt ischemické CMP. Analyzované studie zahrnuly 165 792 osob ve vysokém riziku CMP, které užívaly statin (v kombinaci s dalšími preventivními strategiemi).⁵

Výsledky této metaanalýzy ukázaly, že snížení LDL cholesterolu vede k poklesu relativního rizika ischemické cévní mozkové příhody, a to v rozsahu o 21,1 % za každý pokles LDL o 1 mmol/l (39 mg/dl). V sekundární prevenci nekarđiometabolické CMP intenzivní snížení LDL cholesterolu statiny vede k významnému snížení opakované CMP o relativně 16 % (RR 0,84; 95% CI 0,71–0,99; p = 0,03) a závažných kardiovaskulárních příhod o 20 % (RR 0,8; 0,69–0,92; p=0,002).⁵

Statiny nejenže snižují celkové riziko cévní mozkové příhody, ale také zpomalují progresi karotické aterosklerózy, sni-

žují zánět a endoteliální dysfunkci, snižují agregaci krevních destiček, čímž zlepšují fibrinolýzu, snižují krevní tlak a snižují riziko tromboembolických komplikací mozku tím, že snižují výskyt infarktu myokardu. Statiny mohou mít také neuroprotektivní účinek.⁵

Nová post hoc analýza studie SPARCL – nejen první, ale i následné vaskulární příhody

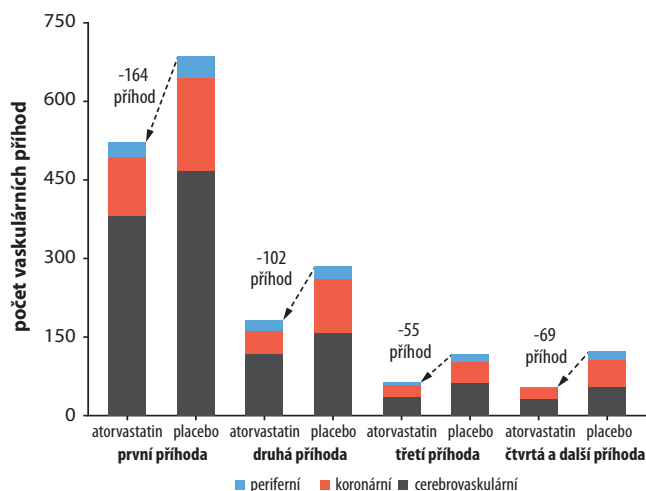
Nová analýza studie SPARCL publikovaná Szarekem et al. nehodnotila pouze výskyt první cévní mozkové příhody, ale zaměřila se na zjištění, zda a v jaké míře atorvastatin snížil celkový výskyt cévních příhod v rámci studie. Tedy nejen prvních, ale i následných a nejen cévních mozkových příhod, ale i ischemických příhod jiné distribuce. Cévní příhody byly pro tyto

Tab. 2: Výskyt všech cévních příhod ve studii SPARCL³

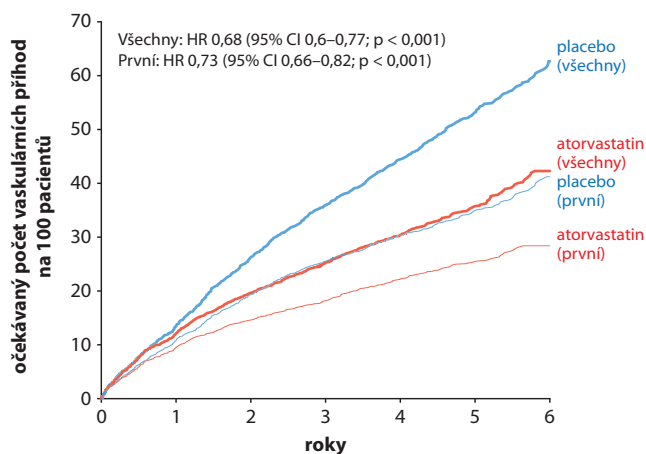
	atorvastatin	placebo	celkem
První cévní příhoda	524/2 365 (22,2 %)	688/2 366 (29,1 %)	1 212/4 731 (25,6 %)
cerebrovaskulární	383 příhod	469 příhod	852 příhod
fatální	15 příhod	21 příhod	36 příhod
nefatální	368 příhod	448 příhod	816 příhod
koronární	113 příhod	178 příhod	291 příhod
fatální	36 příhod	36 příhod	72 příhod
nefatální	77 příhod	142 příhod	219 příhod
periferní	28 příhod	41 příhod	69 příhod
Druhá cévní příhoda*	184/473 (38,9 %)	286/631 (45,3 %)	470/1 104 (42,6 %)
Třetí cévní příhoda*	64/167 (38,3 %)	119/261 (45,6 %)	183/428 (42,7 %)
Čtvrtá a další cévní příhoda*	56	125	181

*Pacienti s rizikem druhé a následné příhody nezahrnují účastníky s fatální příhodou v předchozí části studie.

Obr. 3: Výskyt první a následných cévních příhod ve studii SPARCL³



Obr. 4: Kumulativní incidence vaskulárních příhod ve studii SPARCL³



účely rozlišeny podle oblasti vzniku na cerebrovaskulární, koronární a periferní.³

Pacientů s první cévní příhodou bylo 1 212 (576 s fatální nebo nefatální CMP a 636 s první příhodou jiné lokalizace). 9,9 % účastníků studie mělo v průběhu studie více než jednu cévní příhodu. Celkem bylo ve studii zaznamenáno 2 046 vaskulárních příhod.³

Ve skupině pacientů léčených atorvastatinem bylo zaznamenáno méně prvních cévních příhod (jakékoliv lokalizace) i méně celkově všech cévních příhod (viz tab. 2).³

Ve skupině pacientů na placebo byl kumulativní výskyt prvních příhod 41,2 na 100 účastníků za 6 let a výskyt všech (i následných) příhod 62,7 na 100 účastníků za 6 let. **Atorvastatin vedl ke snížení počtu prvních cévních příhod o 27 % (HR 0,73; 95% CI 0,66–0,82; p < 0,001) a snížení všech cévních příhod o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,6–0,77; p < 0,001).**³

Literatura

1. Lipitor in the prevention of stroke, for patients who had a previous stroke (SPARCL). NCT00147602. ClinicalTrials.gov (online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00147602?term=NCT00147602&draw=2&rank=1>) [cit. 29. 4. 2024]
2. Amarenco, P., Gogousslavsky, J., Callahan 3rd, A. et al.; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355, 6: 549–559, 2006.
3. Szarek, M., Amarenco, P., Callahan, A. et al.; SPARCL Committees and Investigators. Atorvastatin reduces first and subsequent vascular events across vascular territories. *The SPARCL Trial. J Am Coll Cardiol* 75, 17: 2110–2118, 2020.
4. Škoda, O., Herzig, R., Mikulík, R. et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N* 79/112, 3: 351–363, 2016.
5. Amarenco, P., Labreuche, J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 8, 5: 453–463, 2009.

Sekundární prevence DVT z pohledu reálné klinické praxe

Výsledky italské multicentrické studie

Podle národních i mezinárodních doporučení diagnostiky a léčby žilní trombózy^{2,4,7,8} jsou pilířem léčby hluboké žilní trombózy antikoagulantia (spolu s režimovými opatřeními). V iniciální fázi, za kterou obvykle označujeme prvních 5–21 dní terapie, je užíván většinou nízkomolekulární heparin (LMWH), ev. rivaroxaban či apixaban. V následné léčebné fázi (do 3.–6. měsíce) je pokračováno terapií warfarinem, přímými antikoagulancii (DOAC) a v některých případech (např. malignita) LMWH. Časově neohraňovaná antikoagulační léčba je následně vhodná u pacientů s vysokým rizikem recidivy tromboembolie za předpokladu, že nemají vysoké riziko krvácení.²

Při volbě strategie sekundární prevence (po léčebné fázi) je třeba zvážit riziko recurence příhody i další potenciál této léčby (mortalita, hospitalizace ad.) na jedné straně a na druhé rizika této léčby, především riziko krvácení. Do rozhodování pochoptitelně vstupuje i řada dalších faktorů, jako jsou preference samotného pacienta, úhradové podmínky a řada dalších.³

Ve studii START2-POST-VTE⁵ byla v 16 vaskulárních centrech v Itálii hodnocena délka léčby pacientů s VTE. Antikoagulační léčba pacientů trvala déle než tři měsíce u více než 90 % pacientů. Následně bylo publikováno hodnocení, jehož cílem bylo analyzovat výskyt komplikací u pacientů z této studie – se zohledněním, zda jejich antikoagulační léčba pokračovala, nebo byla přerušena.¹

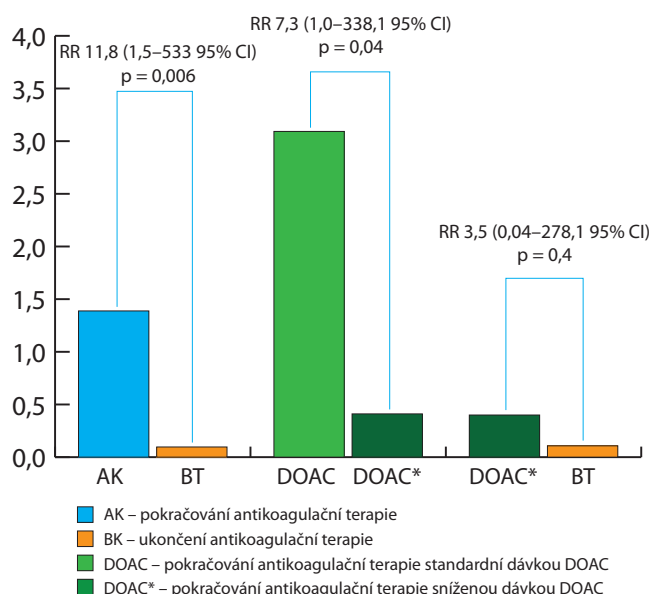
Do následného otevřeného hodnocení bylo zařazeno 720 pacientů (53,5 % mužů). Jednalo se o pacienty, kteří byli zařazeni ve studii START2-POST-VTE a kteří dostávali antikoagulační léčbu v délce průměrně 8,7 měsíce (počáteční a primární léčba). Převažovaly neprovokované příhody (56,9 %) proximální lokalizace DVT (55 %).¹

Po ukončení primární terapie, která v 81,5 % případů spočívala v podávání DOAC, byli všichni pacienti posouzeni svými ošetřujícími lékaři (vaskulárními specialisty). Antikoagulační léčba byla přerušena u 439 osob (61 %), prodloužena u 281 osob (39 %).¹

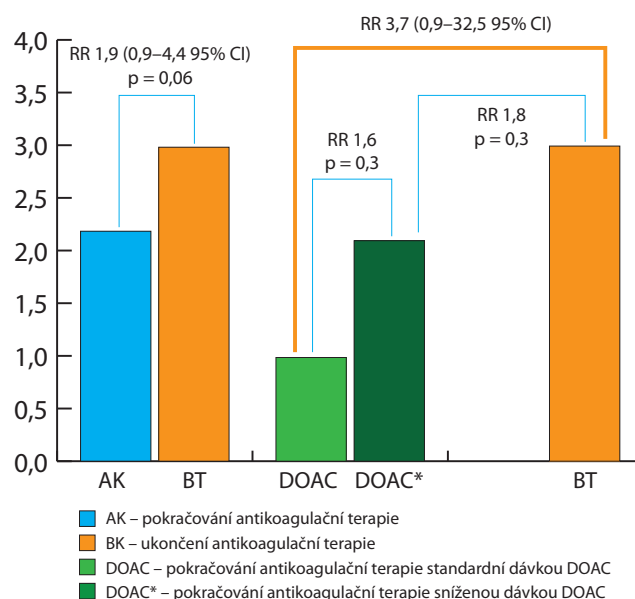
Tab. 1 ukazuje, že rozhodnutí o přerušení či pokračování léčby nebylo dominantně určeno tím, zda šlo o provokovanou, či neprovokovanou příhodu. Důležitějším faktorem se ukázala lokalizace postižení – častěji byla prodloužena antikoagulační terapie u proximální DVT (62,2 %) a naopak většinou ukončena u izolované distální DVT (82,2 %). Přítomnost trombofilních poruch byla také faktorem upřednostňujícím prodloužení léčby.¹

Výsledky studie jsou v zásadě v relaci s observační studií z reálné klinické praxe (několika zemí vč. ČR) – WHITE.⁶ V ní celkem 1 240 pacientů (z toho 58 % s neprovokovanou DVT) po první žilní tromboembolické příhodě bylo léčeno antikoagulační léčbou v průměru po dobu šesti měsíců, následně bylo rozhodováno o pokračování či ukončení antikoagulační léčby.

Obr. 1: Výskyt krvácivých příhod (velké a klinické závažné krvácení)¹



Obr. 2: Rekurence DVT¹



Tab. 1: Charakteristika pacientů rozdělených podle pokračování/ukončení antikoagulační léčby¹

	pokračování	ukončení
Počet (%)	281 (39,0)	439 (61,0)
Muži n, (%)	160 (57)	225 (51,2)
Věk, roky	68 ± 14	63 ± 16
Trvání antikoagul. terapie, měsíce	10,8 ± 8,0	7,3 ± 6,2
Příhody neprovokované, n (%)	167 (59,4)	243 (55,3)
Příhody provokované, n (%)	114 (40,5)	196 (44,6)
Lokalizace, n (%)		
proximální DVT	175 (62,2)	223 (55,3)
DVT + PE	38 (13,5)	38 (8,6)
izolovaná PE	42 (14,9)	57 (13,0)
izolovaná distální DVT	26 (9,2)	120 (27,3)
Antikoagulace v léčebné fázi, n (%)		
VKA	35 (12,5)	25 (5,7)
LMWH/fondaparinux	32 (11,4)	41 (9,3)
DOAC	214 (76,1)	373 (85,0)
apixaban	72	86
dabigatran	9	46
edoxaban	44	64
rivaroxaban	89	177
Současná protidestičková léčba, n (%)	24 (8,5)	30 (6,8)
Komorbidity		
předchozí TIA/CMP	10 (3,6)	11 (2,5)
předchozí velké krvácení	5 (1,8)	10 (2,3)
hypertenze (na léčbě)	114 (40,6)	168 (38,3)
diabetes mellitus	21 (7,5)	45 (10,2)
ICHS/ICHDK	12/7 (6,7)	28 (6,4)
srdeční selhání	9 (3,2)	8 (1,8)
aktivní maligní onem.	22 (7,8)	20 (4,5)
GFR (ml/min)	80	88
Trombofilní poruchy		
Charlsonové index		
0–1 (mírné)	47 (16,7)	77 (17,5)
2–4 (střední)	142 (50,5)	247 (56,2)
5 a více (závažné)	92 (32,7)	115 (26,1)

U 51,3 % pacientů byla antikoagulační terapie (většinou za pomoci DOAC) prodloužena, u 20,6 % byla zcela přerušena, zbývajících pacientů (28,1 %) pokračovali na terapii antitrombotiky – většinou sulodexidem, méně často ASA. Antikoagulační léčba byla ukončena u 28,9 % pacientů s provokovanou DVT, ale

pouze u 15,4 % pacientů s neprovokovanou příhodou, prodloužení antikoagulační terapie bylo indikováno u 51,7 % pacientů s neprovokovanou a u 49,3 % s provokovanou DVT. Rozhodování specialistů o prodloužení či ukončení léčby bylo však významně rozdílné v různých zemích.⁶

Tab. 2: Terapie pacientů v sekundární prevenci¹

Terapie	Pacienti, n (%)
Celkem	720 (100)
Pokračování antikoagulační léčby	281 (39)
DOAC (standardní dávka)	128 (45,5)
apixaban	23
dabigatran	6
edoxaban	30
rivaroxaban	69
DOAC (redukovaná dávka)	130 (46,3)
apixaban (2,5 mg 2×d)	114
rivaroxaban (10 mg 1×d)	16
VKA	14 (5)
LMWH/fondaparinux	9 (3,2)
Ukončení antikoagulační léčby	439 (61)
bez další léčby	330 (75,2)
sulodexid	89 (20,3)
kyselina acetylsalicylová	20 (4,5)

Nejčastějšími důvody, proč se ošetřující lékaři rozhodli prodloužit antikoagulační léčbu, byl takový celkový stav pacienta, který byl považován za vysoce rizikový z hlediska recidivy – nedávno zjištěné vysoké hladiny D-dimerů, přetrvávající reziduální žilní trombóza a přítomnost trombofilních poruch.¹

U pacientů sledovaných v této studii (720 osob) byla k dispozici celková doba sledování zahrnující 1 318 let. Většina pacientů, kteří pokračovali v antikoagulační léčbě (281) byla léčena DOAC (viz tab. 2). Ve standardní dávce užívalo DOAC 45,5 % pacientů, ve snížené dávce 46,3 % pacientů.¹

439 pacientů ukončilo antikoagulační terapii, z nich 4,5 % užívalo kyselinu acetylsalicylovou a 20,3 % pacientů pak sulodexid.¹

Následně (tedy po dvou letech sledování) byl vyhodnocen výskyt velkého a klinicky závažného krvácení a také rekurence VTE a byly srovnány podle typu terapie v rámci sekundární prevence.

Signifikantně více krvácivých příhod (zahrnujících velké krvácení a klinicky závažné krvácení) se vyskytlo ve skupině pacientů, kteří **pokračovali s antikoagulační léčbou**. V této

skupině byl výskyt příhod 1,6 % na pacienta a rok, oproti tomu ve skupině s ukončenou antikoagulační terapií pouze 0,1 % na pacienta a rok ($p = 0,001$). Krvácení bylo častější u pacientů léčených **standardní dávkou** DOAC (3,1 % na pacienta/rok) oproti snížené dávce (0,4 % na pacienta/rok, $p = 0,028$). Rozdíl mezi pacienty na redukované dávce DOAC a pacienty, kteří přerušili antikoagulační terapii, nebyl v tomto ohledu signifikantní.

Výskyt recidivy DVT se signifikantně nelišil mezi pacienty, kteří antikoagulační terapii přerušili, a těmi, kdo v terapii pokračovali (3 %/pacient/rok vs. 2,2 %/pacient/rok).

Jednalo se o studii z reálné klinické praxe, kde ošetřující specialisté rozhodovali o prodloužení antikoagulační léčby na základě charakteristik a rizikovosti pacientů s dostatečnou odbornou erudicí, charakter příhody (provokovaná/neprovokovaná) tedy byl jen dílčím kritériem při rozhodování o prodloužení terapie.

Literatura

1. Palareti, G., Antonucci, E., Bucherini, E. et al.; The Start Post VTE Investigators. Long-term outcomes in two-year follow-up after primary treatment in patients with a prior venous thromboembolic event: a prospective, observational, real-life study. *J Clin Med* 13, 5: 1343, 2024.
2. Hirmerová, J., Karetová, D., Malý, R. et al. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Aktualizace 2020. (online: www.angiology.cz) [cit. 30. 4. 2024]
3. Holý, M. Rekurence venózního tromboembolismu. Současný přístup k sekundární prevenci hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Semily: Nakladatelství GEUM, 2022.
4. Mazzolai, L., Aboyans, V., Ageno, W. et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 39, 47: 4208–4218, 2018.
5. Antonucci, E., Migliaccio, L., Abbattista, M. et al.; START POST VTE Investigators. Treatment decision-making of secondary prevention after venous thromboembolism: data from the real-life START2-POST-VTE Register. *Clin Appl Thromb* 26: 1076029620945792, 2020.
6. Palareti, G., Ginamini, A., Cini, M. et al.; WHITE study group. Unprovoked or provoked venous thromboembolism: not the prevalent criterion to decide on anticoagulation extension in clinical practice of various countries—the prospective, international, observational WHITE study. *Intern Emerg Med* 17, 1: 71–82, 2022.
7. Stevens, S. M., Woller, S. C., Baumann, K. L. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline nad expert panel report. *Chest* 160, 6: e545–e608, 2021.
8. Kakkos, S. K., Gohel, M., Baekgaard, N. et al. European Society of Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Surg* 61, 1: 9–82, 2021.

Iniciativa Choosing Wisely prezentována na výroční angiologické konferenci ČAS



Podle některých odhadů až třetina nákladů na zdravotní péči v odborných zdravotnických zařízeních je investována do úkonů a postupů, které pacientovi přinášejí jen malý nebo vůbec žádný užitek, ev. mu mohou dokonce uškodit. Pro takové postupy je někdy užíván termín low-value care a je často důsledkem procesů, pro které se v angličtině užívají výrazy over-diagnosis a overtreatment.

Mezinárodní kampaň Choosing Wisely je iniciativa, která si vzala za cíl identifikovat péči nízké léčebné hodnoty a hledat cesty k jejímu omezení. S iniciativou přišla již v roce 2012 Internistická společnost v USA, která vyzvala devět spřátelených odborných společností, aby v rámci své specializace vytvořily seznam pěti diagnostických či terapeutických postupů či úkonů, které jsou nadužívány nebo neposkytují smysluplný prospěch pacientům. Od té doby se do iniciativy zapojily desítky odborných společností po celém světě. V České republice je tato iniciativa šířena diskutována v rámci České internistické společnosti.

O principech kampaně dobře vypovídá její ústřední heslo: **méně je někdy více** (less is more). V českém prostředí je k dispozici např. překlad pěti otázek, které by měl dle této iniciativy pacient položit svému lékaři před vyšetřením, léčbou nebo výkonem.

1. **Prospěch: Opravdu potřebuji toto vyšetření nebo léčbu?**

Vyšetření může pomoci vám a vašemu lékaři rozpoznat problém. Léčebný výkon nebo zvolený lék ho může pomoci léčit.

2. **Riziko: Jsou nějaká rizika nebo nežádoucí účinky?**

Jaké jsou nežádoucí účinky léčby? Jaká jsou rizika výkonu nebo vyšetření? Jaká je šance, že výsledky vyšetření nebudou přesné? Mohlo by to vést k dalším vyšetřením nebo výkonům?

3. **Volba: Jsou některé jednodušší a bezpečnější možnosti?**

Někdy potřebujete jen změnit životní styl, třeba zdravěji jíst nebo se více hýbat.

4. **Nic: Co se stane, když teď nebudu dělat nic?**

Zeptejte se, zda by se vaše potíže mohly zhoršit (nebo zlepšit) pokud vyšetření nebo léčbu nepodstoupíte hned.

5. **Cena: Kolik to bude stát?**

Náklady mohou být finanční, citové nebo časové. Jaké jsou

náklady pro společnost, jsou rozumné nebo existuje levnější alternativa? Budu sám něco doplácet?

V rámci 49. angiologických dní byl tento koncept diskutován také v rámci české angiologické komunity. V programu této výroční konference byl iniciativě věnován samostatný blok v jehož rámci se pět předních angiologů podívalo z pohledu této iniciativy na pět významných oborových témat. Debora Karetová zpracovala pohled na trombózy povrchových žil, Radovan Malý na hlubokou žilní trombózu, Jana Hirmerová na trombofilní stavy, Markéta Kaletová na ischemickou chorobu dolních končetin a Karel Bláha na aneurysma břišní aorty. Přednášky tak vlastně byly state-of-the-art přehledem dané problematiky, ve kterém autoři neopomněli zdůraznit nezbytné a zásadní postupy a vyšetření, které nesmí být opominuty, a současně se pokoušeli hledat, které z postupů jsou zbytečné a mají nízkou terapeutickou či diagnostickou hodnotu.

Radovan Malý ve svém úvodním shrnutí připomněl, že Choosing Wisely je iniciativa, která prostřednictvím diskuse mezi zdravotníky a pacienty pomáhá vybírat péči, která:

1. je podložena **důkazy**,
2. **neduplikuje** jiné provedené testy nebo procedury,
3. **nepoškozuj**e, nese menší rizika a zátěž,
4. je **opravdu nutná**,
5. je **individualizovaná**.



Literatura

1. Malý, R. Choosing Wisely. Přednáška. 49. angiologické dny s mezinárodní účastí. Praha, 29. 2. – 2. 3. 2024.
2. Česká internistická společnost. Choosing Wisely. (online: <https://www.cisweb.cz/choosing-wisely>) [cit. 10. 4. 2024]
3. ABIMF Foundation. Choosing Wisely. (online: www.choosingwisely.org) [cit. 10. 4. 2024]

Mezioborová komunikace mezi angiologem a cévním chirurgem

Symposium uspořádané v rámci 49. angiologických dní s mezinárodní účastí (Praha, 2024)

Chronické žilní onemocnění (CVD) je morfologická či funkční abnormalita žilního systému **chronického rázu**, která se manifestuje charakteristickými symptomy anebo znaky a vyžaduje lékařské vyšetření a zdravotní péči. O definici onemocnění, cílech léčby a základních principech terapie hovořila v rámci symposia **doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.** Připomněla také aktualizaci doporučených postupů České angiologické společnosti věnovaných léčbě chronických žilních chorob i jejich obdobu určenou pro praktické lékaře, jejíž aktualizace právě probíhá.^{1,2}

Nejužívanější klasifikací CVD je CEAP, která hodnotí klinický obraz, etiologii, anatomii a patologii. Běžnou formou onemocnění jsou varixy, v některých případech nacházíme kožní změny, vyšší třídy onemocnění zahrnují také kožní vřed žilní etiologie. Mezi znaky a symptomy chronického žilního onemocnění ovšem patří i otoky končetin, parestezie a křeče. Subjektivní příznaky ne vždy zcela korespondují s mírou postižení – někteří nemocní jsou i při viditelných změnách asymptomatictí, jiní mají výrazně pocítované symptomy i v situaci, kdy nemají viditelné či palpovatelné abnormality.

Terapie chronického žilního onemocnění vyžaduje mezioborovou spolupráci. Zahrnuje praktického lékaře v první linii, angiologa, cévního chirurga a v řadě případů může být nezbytná spolupráce dermatologa či specialisty v terapii bolesti či léčby ran.

V rámci specializované péče je obvyklejší postup pacienta s chronickým žilním onemocněním ve směru od angiologa k cévnímu chirurgovi. Nicméně v řadě případů je cévní chirurg prvním lékařem, kterého pacient navštíví. Úlohou angiologa je komplexní angiologické vyšetření, ultrazvukové vyšetření hlubokých i povrchových žil a stanovení základní rozvahy – volba mezi konzervativním a radikálním přístupem. Úkolem cévního chirurga je komplexní chirurgické vyšetření, ultrazvukové vyšetření (především povrchových žil) a nastavení chirurgického plánu. Pokud pacient přichází jako první k cévnímu chirurgovi, mívá většinou již jasně vyjádřené symptomy v podobě varixů. To ovšem neznamená, že je vždy vhodný pro chirurgické řešení, a tak v mnoha případech naopak putuje od cévního chirurga k angiologovi.

Doporučené postupy definují, že konzervativní léčba je základním postupem, který se týká pacientů ve všech stádiích nemoci a má za cíl zamezit progresi onemocnění či ji zpomalit. Základem konzervativní terapie jsou kompresní léčba (a režimová opatření) a účinná farmakoterapie. Tato opatření jsou doporučena nejen u symptomatických pacientů, ale i u nemocných podstupujících chirurgickou léčbu. Indikovat je může pochopitelně nejen angiolog (či praktický lékař), ale i cévní chirurg.

Mezi doporučenými režimovými opatřeními najdeme předcházení dlouhému stání, dostatek chůze, polohování končetin, cvičení, vhodné sportovní aktivity a péči o pokožku dolních

končetin. Kompresní léčba je zásadní prostředek neinvasivní terapie, zlepšující řadu projevů chronického žilního onemocnění. Mezi ně s prokázanou účinností patří ovlivnění subjektivních známek CVD, otoků, lipodermatosklerózy, zlepšení a prevence bérceových vředů a bolesti, prevence vzniku posttrombotického syndromu (po akutní žilní trombóze) a prevence vzniku žilní trombózy v rizikových situacích. Nebylo prokázáno preventivní působení na vznik varixů, ale může vést ke zmírnění vedlejších účinků po chirurgické léčbě varixů.

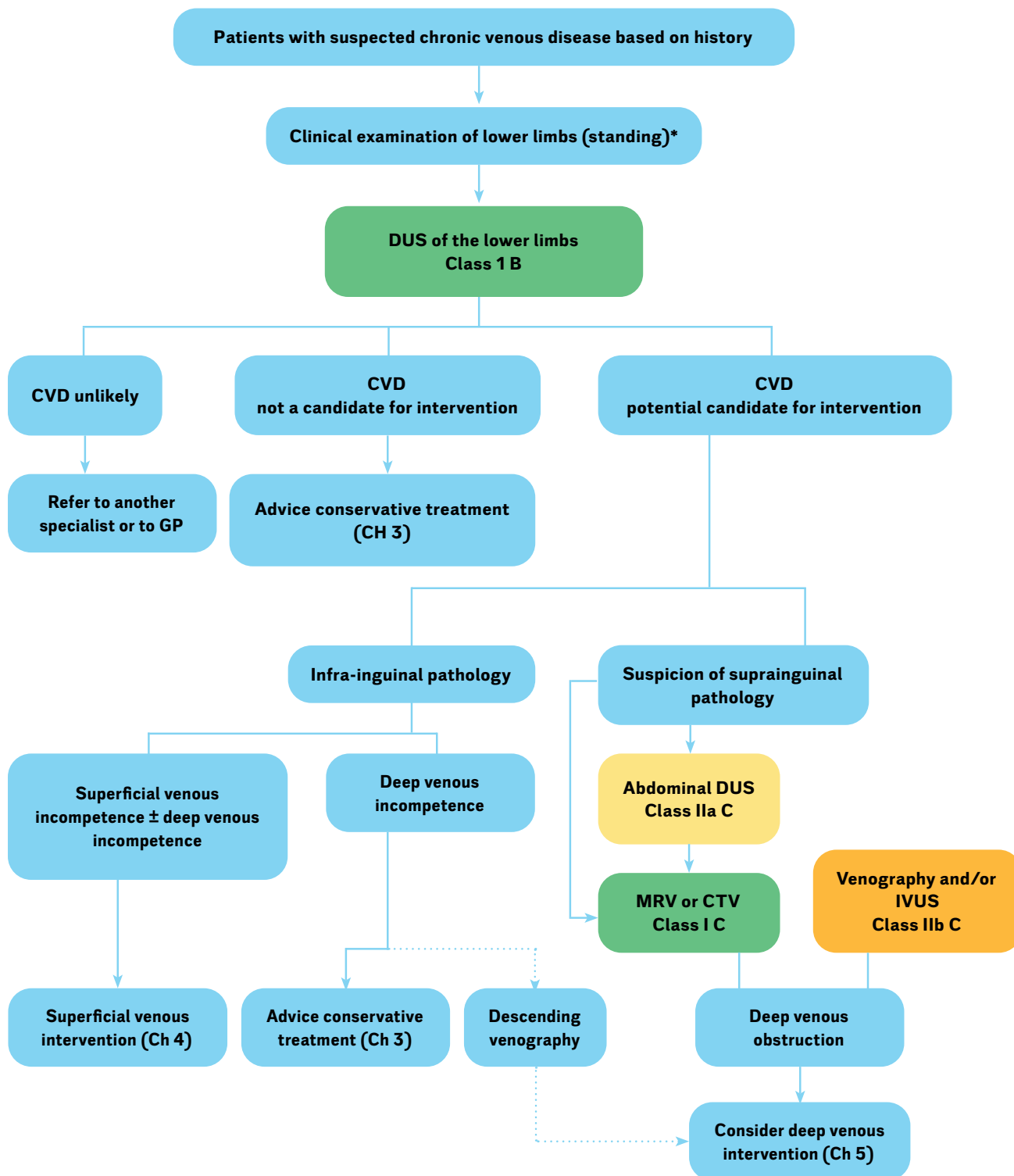
Farmakoterapie se opírá o venofarmaka. Přes rozdílné chemické složení venofarmak je princip působení směřován podobně – k ovlivnění tonu žilní stěny, obnově narušené kapilární funkce, snížení uvolňování mediátorů zánětu a ochraně endotelu před poškozením způsobeným žilní stázou. Venofarmaka mohou příznivě ovlivnit subjektivní i objektivní známky chronické žilní insuficience. Mezi venofarmaky dominuje mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce (MPFF, Detralex), u které doporučené postupy uvádějí silné doporučení (síla důkazu 1B, střední průkaz účinku) pro indikaci na ovlivnění symptomů CVD od stadia C0s až po C6s CEAP (tedy ve všech stádiích onemocnění). Současně má MPFF silné doporučení (1B) i pro podporu lokální léčby kožních vředů (C6s), založené na výsledcích klinických studií.

MPFF může předložit nejvíce studií ověřujících účinek v různých klinických situacích, včetně bérceových vředů. Doporučeno je kombinovat terapii venofarmaky s kompresní terapií. Doporučeno je podání venofarmak také v perioperačním období a po endovaskulární léčbě varixů. Pro kombinaci venofarmak různého složení nejsou podklady, které by je podporovaly.

Komunikace mezi angiologem a cévním chirurgem

Úvod přednášky **MUDr. Jana Nováka, Ph.D.** v rámci symposia byl věnován komunikaci mezi angiologem a cévním chirurgem. Zdůraznil význam lékařských zpráv a v jejich rámci důležitost nejen kvalitního popisu, ale i obrazové dokumentace, která má pro chirurga přijímajícího pacienta od angiologa velký význam.

Obr. 1: Schéma diagnostické strategie CVD²



Novou technickou zobrazovací a dokumentační možností je **metoda tomografické ultrasonografie**, která z řady tomografických skenů za pomoci umělé inteligence sestaví trojrozměrný obrázek žilního stromu s možností prohlížení z různých pohledů. Jedná se o jednoduchou a levnou metodu.

Tomografické UZ vyšetření je jednoduchá nástavba k obvyklé dopplerovské ultrasonografii (DUS). Pomocí speciálního senzoru na sonografické sondě je zaznamenávána poloha sondy a její pohyb po končetině vyšetřované osoby. Obrazová data spolu s informacemi o poloze jsou odeslána do externí

aplikace, která je zpracuje do podoby 3D rekonstrukce. K ní jsou k dispozici i jednotlivé UZ snímky (až několik tisíc). Tomografický záznam i 3D rekonstrukci je možné sdílet mezi angiologem a cévním chirurgem. Umělá inteligence může pomoci i v detekování lumina cévy a v automatickém stanovení rozměrů.⁴

Rozhodnutí o intervenční léčbě

Společná část přednášky *angiologa MUDr. Jana Nováka, Ph.D.* a *cévního chirurga MUDr. Roberta Vlachovského, Ph.D.* byla věnována indikaci intervenční léčby u chronického žilního onemocnění.

Na sérii kazuistik oba lékaři prezentovali rozhodovací algoritmus o zařazení pacienta k intervenční léčbě. Rozhodnutí vždy vychází z aktuálních guidelines diagnostiky a léčby (viz obr. 1) a bez ohledu na to, zda pacient navštívil jako první angiologa nebo cévního chirurga, vždy mu předcházelo komplexní angiologické vyšetření a klasické ultrazvukové vyšetření. U prezentovaných pacientů také využili metodu tomografické ultrasonografie. Rozhodnutí o chirurgické léčbě vycházelo z výsledků těchto vyšetření.

Kazuistika první – Pacientka s CVD CEAP C0s

První prezentovanou pacientkou byla nemocná, která přišla k angiologovi na základě doporučení praktického lékaře. Udávala bolesti dolních končetin, pálení nohou, těžké nohy navečer a v letním období otoky kotníků, tedy typické příznaky CVD. Měla pozitivní rodinnou anamnézu CVD u babičky a matky (varixy). Fyzikální vyšetření ukázalo klidné, prokrvené končetiny bez otoků, s hmatnými pulzacemi na ATP i ADP, končetiny zcela bez varixů. Zobrazovací vyšetření ukázalo průchozí hluboký žilní systém, suficientní safenofemorální junkci (SFJ) i safenopopliteální junkci (SPJ) a perforátory bez refluxu, tedy zcela normální nález.

Pacientka nebyla indikována k intervenční léčbě, vzhledem k symptomům jí byla indikována farmakologická léčba (Detralex 500 mg 2-0-0), komprese (I. kompresní třída) a režimová opatření. Kontrola po třech měsících terapie ukázala výborný efekt terapie, odezněly otoky i bolest končetin.

Kazuistika druhá – Pacientka s CVD CEAP C1s

Další prezentovanou pacientkou byla nemocná, která přišla k angiologovi také na doporučení praktického lékaře. Přišla s varixy, které subjektivně vnímala jako výrazné a zhoršující se v čase. Současně si stěžovala na občasné křeče v noci a otoky končetin na konci dne. Obavy pacientky zhoršovalo i onemocnění její matky, která má výrazné varixy. Pacientka sama byla až na autoimunitní hypotyreózu zdravá.

Fyzikální vyšetření ukázalo prokrvené, klidné dolní končetiny s hmatnými pulzacemi ATP a ADP, bez otoků. Na obou stehnech i bérkách (a o něco méně také v oblasti dorzálně pod kolenem) se vyskytovaly retikularity. DUS ukázala suficientní SPJ, perforátory bez refluxu a průchozí hluboký žilní systém. Jen na SFJ vlevo odhalila stopový reflux 0,2 sekundy při Valsalvově manévru.

Pacientka, hodnocená v třídě C1s CEAP, nebyla indikována k intervenční terapii. Byla jí doporučena režimová opatření, komprese první kompresní třídy a MPFF (Detralex). Tato terapie vedla po třech měsících k úlevě od symptomů, kontrolní UZ vyšetření ukázalo vymizení dříve zjištěného refluxu na levé končetině. Nicméně pacientka si přála i estetické řešení přítomných varixů, a proto byla odeslána k cévnímu chirurgovi. Ten provedl tekutinovou sklerotizaci varixů. Součástí terapie byla pochopitelně i psychická podpora a edukace pacientky ze strany lékaře. Variantou mohlo být i ošetření cévním laserem v rámci estetické dermatologie.

Kazuistika třetí – Chirurgická terapie u pacienta s CVD CEAP C2

Pacient s výraznými varixy byl prezentován v třetí kazuistice. Sám pacient své onemocnění nevnímal jako závažné. Varixy na dolních končetinách má již řadu let, na stehnech vytvářejí plastické útvary a prodělal i poranění s krvácením z varixů při prosté jízdě na kole. Motivem k zájmu o operační řešení byla vlastně intervence manželky a kamarádů ze sportu. Jako první se dostavil na chirurgii. Symptomy CVD jako těžké nohy a další přiznal až při cíleném dotazování.

Duplexní ultrasonografie ukázala zcela insuficientní safenofemorální junkci (bilaterálně), reflux kontinuálně při Valsalvově manévru do dilatované (10 mm) vena saphena magna (VSM). Průběh VSM je přímý, ale VSM byla výrazně dilatovaná a suficientní byla až od proximální třetiny bérce.

Doporučena byla režimová opatření, komprese II. kompresní třídy a venofarmaka (Detralex) a pacient byl indikován k cévně chirurgickému výkonu. Pacient mohl být ošetřen endovenózně, nicméně po vysvětlení výhod a nevýhod preferoval klasické chirurgické řešení.

Kazuistika čtvrtá – Pacient s hyperpigmentací končetin, CVD CEAP C4a

Čtvrtý pacient byl do ordinace angiologa odeslán praktickým lékařem pro hyperpigmentaci bérců. Ta se zhoršovala posledních pět let, rozvíjela se symetricky. Vlevo se asi před třemi lety objevila na stehně prosvítající žíla. Pracuje jako dělník u pásu a poslední dobou pozoroval otoky kolem kotníků po celodenní práci.

Fyzikální vyšetření ukázalo klidné, prokrvené dolní končetiny s pulzacemi na ATP i ADP, bez otoků. Na levém stehně a obou bérkách prosvítal varikózní kmen, v některých místech plastický. Na obou bérkách byla patrná výrazná hyperpigmentace.

Nález ze zobrazovacího vyšetření DUS se na obou končetinách lišil. Vlevo byla insuficientní SFJ, reflux kontinuálně po Valsalvově manévru s distálním refluxním bodem v polovině bérce. VSM byla dilatovaná (9 mm), od poloviny stehna rozdvojená tak, že jedna větev prochází epifasciálně a pod kolenem se obě větve spojují. V bérce se VSM stéká ze tří kmenů. Perforátor Cocke II insuficientní. Vpravo byla SFJ také insuficientní, reflux kontinuálně po Valsalvově manévru s distálním refluxním bodem v polovině bérce. VSM dilatovaná na 9 mm, ale v celém průběhu přímá. Třída CVD pacienta byla určena jako C4a.

Pacientu byla doporučena režimová opatření, komprese II. kompresní třídy a venofarmaka, reprezentovaná MPFF (Detralex), a současně byl indikován k cévní chirurgii. Při chirurgickém ošetření bylo v různých lokalizacích kombinováno ošetření EVLA a klasická chirurgická flebektomie.

Autoři přednášky se shodli, že cévní chirurg by měl ve zprávě od angiologa obdržet údaje o stavu hlubokého žilního systému, zdrojích refluxu (SFJ, SFP, perforátory), cestě refluxu (hlavní kmeny VSM, VSP + akcesorní kmeny), konci refluxu (distální refluxní bod), rozměrech (rozmezí/maximální rozměr) a vzdálenosti od kůže. Zpráva by měla obsahovat i informace o případném problému, který by bránil využití endovaskulární metody.

Venofarmaka by neměla být vysazována před operací ani v časném pooperačním období. Pokud přetrvávají symptomy CVD (např. na druhé končetině), je vhodné terapii zachovat i dlouhodobě po provedené intervenci. Data z některých novějších studií napovídají, že terapie MPFF může zajišťovat **lepší pooperační průběh.**

Dobře provedený invazní výkon může být velkým přínosem u indikovaných pacientů s varixy. **Endovenózní techniky jsou** podle aktuálních guidelines **metodou volby** a představují méně agresivní terapeutickou možnost. Mezi nejužívanější metody

patří laserové a RFA ošetření. **Tradiční operace křečových žil u nás dominuje v počtu výkonů**, nicméně není již považována za zlatý standard. **Rozhodnutí o druhu využití intervenční terapie** by mělo vycházet přísně **individuálně** z anatomických, hemodynamických a klinických parametrů konkrétního pacienta.

Literatura

1. Karetová, D., Vojtíšková, J., Seifert, B. et al. Chronická žilní onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro praktické lékaře. Novelizace 2021. CDP PL, Praha, 2021. (online: <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/chronicka-zilni-onemocneni-100037>)
2. Karetová, D., Roztočil, K., Vlachovský, R. et al. Léčba chronických žilních chorob. Doporučený postup České angiologické společnosti ČLS JEP. Aktualizace 2023. (online: https://www.angiology.cz/Angiology/media/system/odborné%20info/CAS_CVD_Guidelines_2023.pdf)
3. Karetová, D. Mezioborová komunikace mezi angiologem a cévním chirurgem. Sympozium společnosti Servier v rámci 49. angiologických dnů s mezinárodní účastí, Praha, 2024.
4. Novák, J. Jeden obraz za tisíc slov: UZ/tomografická rekonstrukce varikózních žil v rámci předoperačního vyšetření. Sympozium společnosti Servier v rámci 49. angiologických dnů s mezinárodní účastí, Praha, 2024.
5. Vlachovský, R. Kvalitní ultrazvuk – Chirurgova mapa aneb Obrazem ze sálu. Sympozium společnosti Servier v rámci 49. angiologických dnů s mezinárodní účastí, Praha, 2024..

Prestižní ceny pro angiologu

Výroční angiologická konference (letos již 49. ročník, Praha 29. 2. – 2. 3.) je tradičně příležitostí, kdy jsou udělena prestižní ocenění České angiologické společnosti za odbornou publikační činnost. Každoročně je udělována Linhartova cena, oceňující autory nejlepší monografie vydané v uplynulém roce, a tři ceny za časopisecké práce – Prusíková, Reinišova (autoři do 35 let) a Přerovského (problematika žilních onemocnění). Autoři krom obdržení diplomu a finanční prémie mají čest přestavit téma oceněné publikace ve vyzvané přednášce na tomto výročním kongresu.

V roce 2024 byly oceněni tito autoři:

Linhartovu cenu pro autory monografií

získali Eva Chytilová et al. za 2. vydání monografie **Cévní přístupy pro hemodialýzu** a Július Mazuch et al. za monografii **Varixy dolných končatín, ich komplikácie a súčasné možnosti liečby**.

Prusíkovu cenu pro autory časopiseckých prací

získala Mária Rašiová et al. za článek: Factors associated with all-cause mortality following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. (Vasa 52, 5: 325–331, 2023.)

Jak vyplývá již z názvu, hledali autoři této studie vztah mezi mortalitou z jakýchkoliv příčin po provedené endovaskulární intervenci aneurysmatu abdominální aorty (EVAR) a různými faktory, které by ji mohly ovlivnit.

Vyhodnotili celkem 162 pacientů, kteří v letech 2010 až 2019 podstoupili EVAR pro aneurysma abdominální aorty (AAA). Jednalo se o 150 mužů a 12 žen průměrného věku $72,6 \pm 7,3$ let. Asociaci s úmrtím z jakýchkoliv příčin vykazaly tyto faktory: průměr AAA před EVAR (HR 1,07; 95% CI 1,03–1,12; $p = 0,001$), objem AAA před EVAR (HR 1,01; 95% CI 1,002–1,011; $p = 0,008$), objem vaku po EVAR (HR 1,06; 95% CI 1,03–1,1; $p = 0,000$), průměr vaku po EVAR (HR 1,01; 95% CI 1,002–1,011; $p = 0,006$) a antikoagulační terapie (HR 2,46; 95% CI 1,18–5,14; $p = 0,019$).¹

Reinišovu cenu pro autory (do 35 let) časopiseckých prací

získala Michaela Veselá et al. za článek Variation of the saphenopopliteal junction: an ultrasonography study in a young population. A systematic review and meta-analysis. (Angiology 2023 Epub 16 Mar.)

Safenopopliteální junkce je vústění vena saphena parva do vena poplitea. Klasifikace anatomických typů a jejich znalost je významná především pro chirurgickou terapii. Autoři studie vycházeli ze Schweighofferovy klasifikace, ke které přidali další

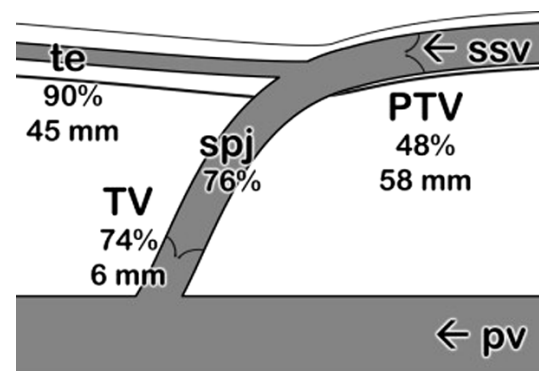


Zdroj obrázku: Mgr. Karel Vízner - GEUM

typ safenopopliteální junkce označený jako F a původní typ A rozlišili na dvě varianty (A1, A2). Svůj výzkum opřeli nejen o metaanalýzu 13 studií, ale vycházeli především z 244 provedených duplexních skenů u zdravých dobrovolníků. V uvedeném výzkumu se jako nejčastěji zastoupený ukázal typ A1 (96 případů) a typ C (70), dále pak typ B (48), A2 (20), E (6) a D (3). Souhrnný odhad prevalence pro typy A+B+D+E byl 54,7 %, pro typ C 24,4 %.³

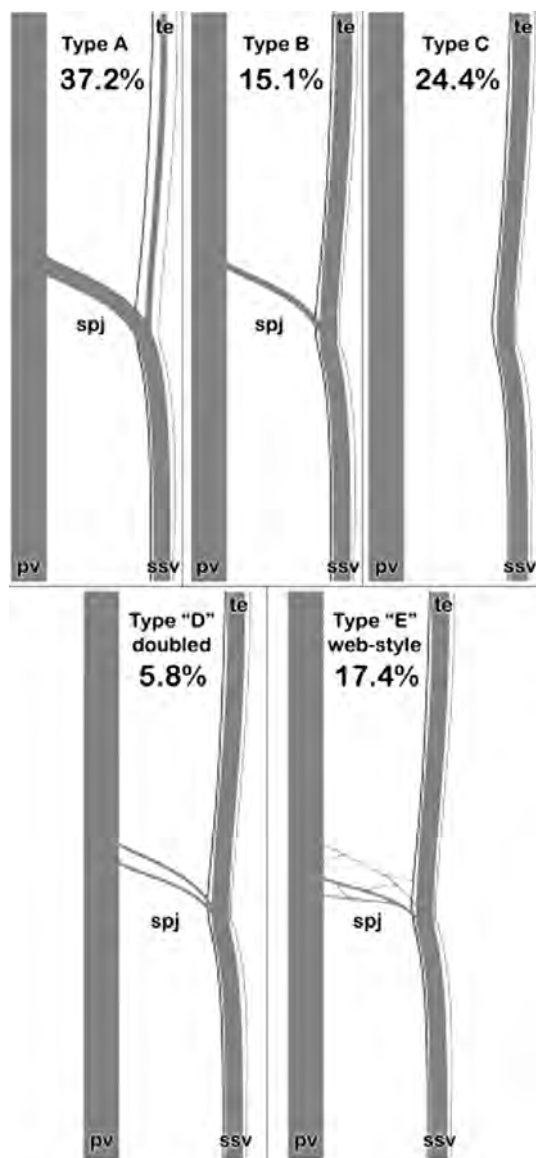
Udává se, že u stredoevropské populace je nejčastějším typem A1, celosvětově pak A.

Obr. 1: Idealizovaná podoba safenopopliteální funkce dle Schweighoffera et al.²



pv – vena poplitea, ssv – vena saphena parva, spj – safenopopliteální junkce, TV – terminal valve, PTV – preterminal valve

Obr. 2: Typy safenopopliteální junkce a jejich četnost zastoupení dle Schweighoffera et al.²



Přerovského cenu pro autora nejlepší práce s problematikou žilních onemocnění

získala Radka Jarošíková et al. za článek Chronic venous disease and its intersections with diabetes mellitus. (Physiol Res 72, 3: 280–286, 2023.)

Chronické žilní onemocnění (CVD) patří spolu s obezitou a diabetem k nejčastějším civilizačním chorobám. Diagnostika a terapie tohoto onemocnění je součástí denní náplně práce angiologa. Autoři článku shrnuli epidemiologii, klasifikaci, patofyziologii, symptomatologii i terapii (intervence životního stylu, komprese, venofarmaka, intervence) CVD a v klíčových částech článku se věnovali vztahům diabetu a CVD.

CVD a diabetes mellitus spojují společné příčiny – sedavý způsob života, nedostatek fyzické aktivity, obezita, polygenní dědičnost, tromboembolická nemoc a hormonální terapie (především kortikosteroidy). Diabetes mellitus je pokládán za hyperkoagulační stav a rizikový faktor pro hlubokou žilní trombózu. Hyperglykemie u diabetu vede k oxidačnímu stresu, zvýšení adheze leukocytů k endotelu a potenciaci lokálního zánětu cévní stěny a urychlení cévních změn. Diabetes také vede k narušení kolagenu a pojiva.

Nezávislými rizikovými faktory časných stadií CVD u diabetických pacientů je věk, pohlaví a hodnoty HbA_{1c} a triglyceridů. Výskyt CVD koreluje u diabetických pacientů s vyšší glykemií nalačno a zvýšenými hodnotami celkového cholesterolu.

Incidence diabetu u pacientů s CVD je vyšší než v obecné populaci. Podle některých studií až 17,8 % pacientů s CVD má diabetes. Stejně tak koincidence ICHDK je u pacientů s diabetem a CVD vyšší než u pacientů s CVD bez diabetu. Diabetes vede k poruše mikrocirkulace i makrocirkulace a také ke glykaci řady proteinů a kolagenových struktur. Dalo by se tedy předpokládat, že bude přispívat k většímu rozvoji i pokročilých stadií CVD. Nicméně vyšší incidence závažnějších stadií CVD (především CEAP 5 a 6) nebyla u diabetiků prokázána. Terapie diabetiků s CVD je ovšem v řadě ohledů obtížnější pro přítomnost řady dalších symptomů, včetně diabetické neuropatie, častější infekční komplikace ad.⁴

Medaile, plakety nebo čestné členství České angiologické společnosti obdrželi v letošním roce za dlouholeté zásluhy o rozvoj oboru prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., prof. MUDr. Jaroslav Lindner, CSc., prim. MUDr. Jiří Spáčil, CSc. a prof. MUDr. Alexandra Jirkovská, CSc.

Literatura

1. Rašiová, M., Koščo, M., Moščovič, M. et al. Factors associated with all-cause mortality following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Vasa* 52, 5: 325–331, 2023.
2. Schweighofer, G., Mühlberger, D., Brenner, E. The anatomy of the small saphenous vein: fascial and neural relations, saphenofemoral junction, and valves. *J Vasc Surg* 51, 4: 982–989, 2010.
3. Veselá, M., Beneš, M., Dostálová, G. et al. Variation of the saphenopopliteal junction: an ultrasonography study in a young population. A systematic review and meta-analysis. *Angiology* 2023 (Epub Mar 16).
4. Jarošíková, R., Roztočil, K., Husáková, J. et al. Chronic venous disease and its intersections with diabetes mellitus. *Physiol Res* 72, 3: 280–286, 2023.

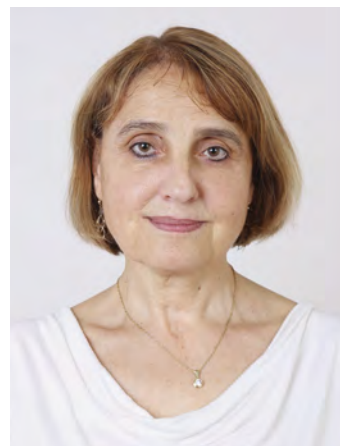
Čestné členství České angiologické společnosti pro profesorku Alexandru Jirkovskou

Profesorka Alexandra Jirkovská je známou českou diabetoložkou, přední specialistkou ve svém oboru. Řadu let je členkou výboru České diabetologické společnosti i její Podiatrické sekce a pracuje i v řadě dalších národních i mezinárodních odborných společností. Je neúnavná v přednáškové činnosti, řadu let je odborným koordinátorem Mezioborového sympozia Syndrom diabetické nohy a s jejími přednáškami se setkáme na řadě odborných sympozií a konferencí.

Mezi témata, kterým se dlouhodobě věnuje, patří syndrom diabetické nohy a Charcotova osteoarthropatie, ale také třeba ischemická choroba dolních končetin u diabetiků, buněčná terapie, terapie inzulinem nebo edukace diabetiků.

Intenzivně se věnuje přednáškové činnosti s přesahem do oblasti angiologie, hojení ran, chirurgie a dalších, které všechny spojuje téma syndromu diabetické nohy a podiatrické péče. Profesorka Jirkovská je autorkou řady knih (včetně nejnovější české edice Doporučených postupů diagnostiky a léčby diabetické nohy IWGDF) a stovek odborných článků.

Na letošní výroční konferenci České angiologické společnosti obdržela jako výraz ocenění angiologů čestné členství v této společnosti. Využili jsme příležitosti a položili jsme **prof. MUDr. Alexandře Jirkovské, CSc.** několik dotazů.



Paní profesorko, co pamatují, je jedno z témat, kterému se intenzivně věnujete, syndrom diabetické nohy. Napsala jste na toto téma hned několik knih. Proč právě toto téma? Co Vás na něm zaujalo, že jeho zkoumání, rozvoji diagnostiky i léčby a v neposlední řadě i edukaci pacientů, věnujete tolik úsilí?

Pane redaktore, dovoluji Vám poděkovat i Vám, že už po řadu let naše aktivity v diagnostice a léčbě syndromu diabetické nohy podporujete, ať už vydáváním Suplementa Kazuistik v diabetologii s rozšířenými abstrakty ze zmíněného sympozia s mezinárodní účastí Syndrom diabetické nohy, tak také např. vydáním výše uvedené publikace – adaptace doporučených postupů pro syndrom diabetické nohy na základě mezinárodních guidelines. A také chci takto veřejně poděkovat i vedení České angiologické společnosti za udělení čestného členství, které bylo pro mne příjemným překvapením a velmi si ho považuji.

K Vaší otázce: syndromem diabetické nohy se intenzivně zabývám už od devadesátých let minulého století. Tehdy mne k tomu přimělo několik okolností – na svém pracovišti jsem viděla dost mladých diabetiků, kteří se léčili s dekompenzací diabetu, orgánovými komplikacemi apod., ale nohou, kde mívali různé změny i vředy, si nikdo tehdy moc nevšímal. Začala jsem se o tuto problematiku zajímat a seznámila se postupně na konferencích s „velikány“ podiatrie – prof. Andrew Boultonem a prof. Michaellem Edmondsem z Velké Británie, také s prof. Ernstem Chantelau z Německa a s prof. Davidem Armstrongem z USA i dalšími, kteří mne inspirovali svým nadšením i bohatými zkušenostmi. Začala jsem proto problematiku syndromu diabetické nohy intenzivně studovat; s tím i pomohl i náš prof. Zdeněk Rušavý, který mne nejen motivoval k ještě intenzivnějšímu studiu literatury, ale mohla jsem s ním také sdílet zkušenosti s pacienty se syndromem diabetické nohy, protože se o tuto problematiku v Plzni také zajímal. A pak už se to „rozjelo“ nějak samo – zasvěcovala jsem do tématu syn-

dromu diabetické nohy své doktorandy a spolu s nimi plnila velmi úspěšné výzkumné projekty, účastnili jsme se velké mezinárodní studie Eurodiale a získali řadu nových „stejně postižených“ přátel podiatrie, z nichž se mi řadu podařilo pozvat na přednášku na mezinárodní sympozium do Prahy. Poté jsem mohla zorganizovat pro své doktorandy i stáže na podiatrických pracovištích v cizině, kde jsem se také dále učila. Podařilo se nám vzbudit zájem o podiatrii i v České republice a založit Podiatrickou sekci ČDS ČLS JEP, dát základ podiatrickým ambulantům, zařadit podiatrii do školení před atestací z diabetologie, zavést certifikované kurzy pro sestry apod.

Velmi si vážím všech, kteří mi v trnitě cestě k pomoci našim pacientům se syndromem diabetické nohy pomáhali a pomáhají a kteří už sami na této cestě jdou dál. Stále si myslím, že máme v podiatrii velké rezervy, a tím „hnacím motorem“ jsou nejen příklady pacientů, kterým jsme mohli pomoci, aby např. nepřišli zbytečně o nohu nebo nebyli trvalými invalidy, ale také příklady těch, u kterých se to bohužel z nějakých „ovlivnitelných“ důvodů nepodařilo.

Jednou z věcí, která mne na Vás řadu let fascinuje, je Vaše neutuchající energie. Vidím Vás věnovat se edukaci pacientů, psát knihy, přednášet, vést workshopy, organizovat sympozia. Život přináší vítězství, ale někdy i docela těžké momenty a zkoušky. Za více než 25 let mého působení v diabetologii jsem Vás nikdy neviděl sedět s rukama v klíně někde v koutě, ale vždy jen jako aktivní prvek, doslova vichřici organizační, vědecké a lékařské aktivity. Kde na to berete sílu? Co Vás to pohání?

Odpověď na tuto otázku je obtížnější než na předchozí. Co mne pohání, jsem zmínila už na konci odpovědi na předchozí otázku – hlavně to, že se stále setkávám při své současné práci ve Fakultní Thomayerově nemocnici i na různých odborných setká-

ních s velkým množstvím pacientů se syndromem diabetické nohy, kterým by se dalo účinně pomoci, kdyby bylo více vyškolených odborníků a podiatrických ambulancí, kdyby byla větší podpora podiatrie nejen mezi zdravotníky, ale i mezi vedením nemocnic a na úrovni politických orgánů či zdravotních pojišťoven. Velmi se o tuto podporu stará např. Výbor Podiatrické sekce ČDS se spřátelenými odbornými společnostmi a doufám, že v tom vytrvají a budu jim podle potřeby moci pomáhat svými zkušenostmi. Velmi mne těší, že jsme získali možnost pořádat v Praze velkou evropskou konferenci zabývající se syndromem diabetické nohy – konferenci Diabetic Foot Study Group (DFSG) patřící mezi sekce EASD, a to v termínu 11. – 14. září 2025. Předcházet by jí měla naše česká konference, která by v roce 2025 nahradila naše tradiční sympozia a konference s tématem syndromu diabetické nohy.

A kde беру sílu? S trochou nadsázky bych mohla říci, že když už dlouho prokrastinuji a opravdu se mi nechce nic užitečného dělat, tak se povzbuzuji „tryptofanovými“ potravinami na lepší náladu – banánem, mandarinkou nebo čokoládou, což bych jako diabetolog neměla propagovat. A pak jsou samozřejmě i jiné důvody, proč se snažím být stále v mezích možností aktivní – hezky to vyjadřuje píseň Z. Svěráka a J. Uhlíře: „Dělání, dělání, všechny smutky zahání, dělání, dělání je lék...“. Tuto písničku má rád už i můj dvouletý vnuk. Rodinné zázemí pro mne vždy bylo a je základem, velmi oceňuji i přátelské vztahy na pracovišti i v osobním životě. „Vichřice“ už rozhodně nejsem, šetřím síly a doufám, že mi ještě nějakou dobu vydrží.

Za rozhovor poděkoval
Karel Vízner

SYNDROM DIABETICKÉ NOHY

7. června 2024, Autoklub ČR, Praha

Mediálním partnerem akce jsou časopisy Kazuistiky v angiologii a Kazuistiky v diabetologii. Sborník abstrakt vychází jako jejich společné supplementum.

SBORNÍK ABSTRAKT

V ELEKTRONICKÉ PODOBĚ
KE SHLÉDNUTÍ I STAŽENÍ



WWW.KAZUISTIKY.CZ

Potraviny, které nejvíce škodí zdraví

Karolína Hlavatá

OB Klinika, Praha

Okřídlená tvrzení typu „všeho s mírou“, „z každého rožku trošku“ či „neexistují nezdravé potraviny, ale jen jejich nezdravá množství“ jsou zcela jistě pravdivá. Každý (nebo skoro každý) vnitřně cítí, že opečený špekáček sice lahodí chuťovým buňkám, ale o žádný nutriční zázrak se nejedná. Dvakrát za rok ale při jinak vyváženém jídelníčku neublíží. Ovšem v situaci, kdy na talíři povětšinou převládají „nevhodné“ pokrmy, je problém na světě. O jaké potraviny se konkrétně jedná? Proč jsou považovány za nevhodné? A číhá na naše zdraví zrada jen z nákupního košíku, nebo je riziko ještě jinde? Odpovědi Vám nepřinese Mulder a Scullyová, ale následující řádky.

Kde je zakopaný pes?

Příčina nárůstu civilizačních onemocnění, především obezity a diabetu 2. typu, je multifaktoriální. Když pomineme genetické faktory, je na vině zejména životní styl, charakterizovaný výrazným nedostatkem pohybové aktivity a v porovnání s lety minulými změnou stravy. Naši předci museli pro získání potravy vynaložit značné úsilí, dnes z tohoto pohledu žijeme v tzv. toxickém, obezitogenním prostředí, pro nějž je typická snadná dostupnost potravy. Kdybychom zavítali hluboko do minulosti – jen si představte přípravu chleba – obilí vypěstovat, ručně sklídit, vymlátit, mezi mlýnskými kameny rozemlít... V muzeu jsem si to zkusila a dalo mi zabrat jen s těmi kameny pohnout. Při představě kila mouky mě obcházely mráčky.

Z nutričního hlediska jsou za nejvíce rizikové považovány tzv. vysoce průmyslově zpracované potraviny (VPZP). Pod pojmem VPZP se skrývají potraviny, nápoje a pokrmy, které obsahují velké množství aditivních látek (zpravidla pět a více ingrediencí), jsou bohaté na saturevané a transmastné kyseliny, sůl, cukr, mají zpravidla vysoký glykemický index a pro jejich zpracování byly voleny nevyhovující způsoby tepelné úpravy (smažení, grilování atp.), dávající vznik zdraví škodlivým látkám. VPZP se zároveň vyznačují nízkým obsahem vlákniny, (často) bílkovin, mikroživin a antioxidačně působících látek. Celkově mají tedy nízkou nutriční hodnotu při vysoké hodnotě energetické.

Pro příklad stravování s výše uvedenými charakteristikami nemusíme chodit daleko – je to prostě naše „civilizovaná“ nebo také „západní“ strava, pro kterou je typické stravování typu „fast food“ neboli rychlé občerstvení. Můžeme sem zařadit pokrmy jako hamburgery, smažené kuřecí kousky, hranolky, pizza atp. Do této party patří i masné výrobky (př. trvanlivé salámy, uzené klobásy, paštiky, sekaná), rafinované sacharidy a cukrem slazené nápoje.

VPZP také poznáte podle lákavého obalu, agresivního marketingu a často nízké ceny. Jsou to potraviny primárně určené k rychlé konzumaci a díky použitým přísadám i k přejídání. Kombinace cukru, tuku a slané chuti je totiž zvláště populární. Pokud se přidruží další člověku libé vlastnosti – křupavost, měkkost, hladkost atd. – jeden chips nikdy nestačí a býváme ztraceni. A výrobci to moc dobře vědí.

V posledních několika desetiletích spotřeba VPZP vzrostla



do té míry, že se staly hlavním energetickým zdrojem. Z důsledku jejich preference byly postupně vytlačeny hodnotné potraviny, bohaté na komplexní sacharidy, vlákninu a tuky s převahou mono- a vícenenasycených mastných kyselin.

Nadměrná konzumace VPZP je pravděpodobně hlavním nutričním faktorem způsobujícím nárůst tělesné hmotnosti a s tím související vznik řady onemocnění (metabolických, kardiovaskulárních, nádorových atd.). Nadměrný příjem VPZP je také spojován s negativními vlivy na střevní mikrobiotu s následným možným rozvojem neurodegenerativních a jiných onemocnění. Vysledován byl i vztah mezi konzumací VPZP a negativním vlivem na mentální zdraví.

Riziko negativního dopadu konzumace VPZP úzce souvisí s dávkou. Například z metaanalýzy studií z roku 2022 vyplývá, že ve srovnání s „nekonzumací“ zvýšil umírněný příjem VPZP riziko diabetu o 12 %, přičemž vysoký příjem VPZP zvýšil riziko o 31 %.

Dělení potravin podle stupně a rozsahu průmyslového zpracování

Podle stupně a rozsahu průmyslového zpracování je možné potraviny dělit do čtyř úrovní od nezpracovaných či minimálně zpracovaných až po vysoce průmyslově zpracované. Všeobecně přijímaná je klasifikace potravin NOVA od profesora C. A. Monteiroa.

Tabulka 1: Dělení potravin podle klasifikace NOVA a příklady

Skupina 1: Nezpracované nebo minimálně zpracované potraviny

Obecně čerstvé, chlazené, zmrazené nebo sušené potraviny, upravené bez přidavku oleje, soli a cukru
Pitná voda

Skupina 2: Zpracované kulinářské suroviny a přísady

Rostlinné oleje, máslo a sádlo, škroby extrahované z rostlin (kukuřice, brambory), cukr, med, javorový sirup a sůl

Skupina 3: Zpracované potraviny

Obecně konzervované potraviny, sýry, solené nebo slazené ořechy a semena

Skupina 4: Vysoce průmyslově zpracované potraviny

Mražená nebo hotová jídla, pečivo, včetně pizzy, koláčů a zákusků, balené pečivo, tavené sýry, snídaňové cereálie, kreky a chipsy, cukrovinky a zmrzlina, instantní nudle a polévky, masné polotovary, jako jsou párky, nugety, rybí prsty a zpracovaná šunka, limonády a jiné slazené nápoje

Namíste je zdůraznit, že mechanické a částečně i chemické zpracování potravin je v pořádku a automaticky to neznamena, že jde o nevhodný produkt. Mletí, mražení, sterilizace nebo přidavek nezbytných aditiv (např. kyseliny citrónové coby konzervantu) kvalitě potravin neublíží.

Srovnání VPZP a nezpracované potraviny

Vanilkový jogurt a dražé z mléčné čokolády (Danone Kostici)

Složení

Jogurt [mléko (pasterizované), vanilková složka 5 % (cukr, aroma, barvivo: lutein, vanilkový extrakt), cukr, jogurtové kultury], čokoládové dražé 8,3 % (kakaová sušina nejméně 35 %)



[maltodextrin, cukr, kakaové máslo, kakaová hmota, plnotučné sušené mléko, fruktóza, škrob, emulgátory (slunečnicový lecitin, E 476), lešticí látky (arabská guma, karnaubský a včelí vosk), glukózový sirup, přírodní aroma, barviva (kurkumin, karmín, E 141, karoteny), barvicí koncentrát z řasy algae

Bílý jogurt z Valašska

Složení

Mléko, mléčná bílkovina, jogurtová kultura. Obsah tuku min. 3 %.

Složky v potravinách, které je radno sledovat

Na obalu každého výrobku najdeme údaje o jeho složení a také tabulku nutričních hodnot. Napadlo vás někdy, proč jsou uváděny zrovna údaje o nasycených mastných kyselinách, cukru a soli? Důvod je prostý – jde o nutrienty, které při nadbytečném příjmu škodí zdraví.

Sůl

Nadměrný příjem sodíku je považován za rizikový faktor vzniku hypertenze. S vysokým krevním tlakem úzce souvisí vyšší riziko kardiovaskulárních a renálních onemocnění. Denní příjem soli by neměl překročit 5 g, průměrný příjem však činí v ČR 12 g. Globálním cílem stanoveným WHO je snížit příjem soli nejméně o 30 % na méně než 5 g (2 g sodíku) na osobu za den do roku 2025.

Mezi zpracované potraviny s vysokým obsahem soli řadíme především masné výrobky, sýry, slané „pochutiny“ jako chipsy, solené ořechy, v soli nakládané potraviny a pečivo sypané solí. Sůl ve vyšší míře však často najdeme i tam, kde bychom ji nečekali – např. ve snídaňových cereáliích.

Srovnání

Uherský sušený salám s bílou plísní (Pick Original Hungarian Salami)

Obsah soli: 4,2 g/100 g

LE&CO Šunka nejvyšší jakosti shaved s obsahem masa 93 %

Obsah soli: 1,9 g/100 g

Saturované (nasycené) tuky

Potraviny s převahou nasycených mastných kyselin vykazují nejvyšší potenciál zvyšovat hladinu krevního cholesterolu a tím riziko kardiovaskulárních onemocnění. Dle doporučení by měl být příjem nasycených tuků snížen na <10 % z celkového energetického příjmu a doporučuje se jejich náhrada polynenasycenými mastnými kyselinami.

Hlavním zdrojem nasycených mastných kyselin jsou potraviny bohaté na živočišné tuky (máslo, sádlo, smetanové mléčné výrobky, sýry, tučná masa, uzeniny) a výrobky s obsahem tuku z tropických palem (oplatky, sušenky a další potraviny s palmovým, kokosovým a palmojadrovým tukem). Záludné jsou často právě tuky z tropických palem, protože obecně převládá názor, že rostlinné tuky, včetně kokosového, jsou v pořádku.

Pohledte na zradu

Lindor pralinky mléčná čokoláda (Lindt)

Složení

Cukr, rostlinné tuky (bezvodý mléčný tuk, kokosový a palmový jádrový v různém poměru), kakaové máslo, kakaová hmota, sušené plnotučné mléko, sušené odstředěné mléko, laktóza, bezvodý mléčný tuk, emulgátor: sójový lecitin, extrakt z ječného sladu, aromata. Mléčná čokoláda: Obsah kakaové sušiny nejméně 31 %. Obsah mléčné sušiny nejméně 20 %.

Lindt čokoláda 85%

Složení

Kakaová hmota, kakaový prášek se sníženým obsahem tuku, kakaové máslo, cukr, vanilka. Obsah kakaové sušiny v čokoládě nejméně 85 %.

Transmastné kyseliny

Údaje o obsahu transmastných kyselin na obalu potravin nenajdete, ale na jejich přítomnost upozorní částečně ztužené tuky, uvedené ve složení. Dříve byly jejich zdrojem margaríny, vyráběné částečnou hydrogenací tuků, dnes se jedná zejména o levné potravinářské výrobky, jako je jemné a trvanlivé pečivo, náhražky čokolád, sušenkové polevy, cukrovinky, sójové nápoje a rostlinné náhrady smetany.

Jejich vliv na krevní lipidy (zejména na zvýšení hladiny LDL cholesterolu a snížení hladiny HDL cholesterolu v krvi) je 2,5–10× horší, než je vliv nasycených mastných kyselin. Nepříznivý vliv mají i při vzniku diabetu 2. typu a obezity.

Příjem transnenasycených mastných kyselin by měl být v rámci nutričně vyvážené stravy co možná nejnižší. WHO stanovilo maximální doporučený příjem na 1 % z celkového energetického příjmu.

Kakaová pochoutka

Složení

Cukr, částečně ztužený tuk (palmový, bambucký, sójový tuk, řepkový), sušená syrovátka mléčná, mléko odtučněně sušené 5 %, kakaová vláknina, kakaový prášek se sníženým obsahem tuku 3,5 %, aroma, arašídová moučka

Cukr

Cukru se zcela nevyhneme, přirozeně se vyskytuje v ovoci, zelenině nebo mléčných výrobcích. Problémem je přidaný cukr, jehož zvýšený příjem je spojen s kardiovaskulárním rizikem. Zajímavostí jsou výsledky studie Pacheca et al. z roku 2022, kde konzumace ≥ 7 porcí/týden kalorických nealkoholických nápojů byla asociována s vyšším rizikem mortality na rakovinu u žen.¹⁸

Na obalech potravin můžeme cukr najít v mnoha podobách. Například jako fruktózu, invertní cukr, maltodextrin, dextrózu apod. Podobně jako u soli, cukr se skrývá i tam, kde bychom jej primárně nečekali – ochucovadla, omáčky, kečup.

K vyčerpání denní dávky přidaného cukru (přibližně 50 g) stačí málo – třeba plechovka ochuceného nealkoholického piva. A pak už ani hašlerku...

Konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation end products – AGEs)

Mezi zdraví škodlivé potraviny s vysokým diabetogenním potenciálem se řadí potraviny s vysokým obsahem AGEs. AGEs pocházejí ze dvou zdrojů – endogenní AGEs vznikají při metabolických pochodech v organismu, exogenní AGEs pocházejí z potravy (v tomto případě se někdy hovoří o tzv. glykotoxinech). Dalším, často zanedbávaným zdrojem AGEs, je tabákový kouř.

Přirozeně se vyskytují v tepelně neupravených potravinách živočišného původu, ale jejich množství se zvyšuje se způsobem tepelné úpravy. Zvláště příznivé prostředí pro tvorbu AGEs představuje grilování, opékání a smažení. Uvedené způsoby tepelné úpravy jsou oblíbené pro svou chutnost, rychlost a výslednou atraktivitu pokrmů (barva, vůně, křupavost).

Z pohledu výživy jsou za zvlášť rizikový činitel považovány nápoje slazené sacharózou nebo kukuřičným sirupem s vysokým obsahem fruktózy. Konzumace těchto nápojů mění metabolismus sacharidů a zvyšuje hladiny TAGs.

AGE patří do skupiny sloučenin tvořených při posledním kroku reakce zvané neenzymatická glykace. Reakce probíhá mezi karbonylovými skupinami redukujících cukrů a volnými aminovými skupinami nukleových kyselin, proteinů nebo lipidů, po nichž následují další přeuspořádání, poskytující stabilní, nevratné, konečné produkty – AGE sloučeniny. Velmi zjednodušeně přeloženo, jde o nevratnou reakci cukru s bílkovinou nebo tukem za vzniku AGEs. AGEs jsou velmi termodynamicky stabilní a rezistentní k proteolytickému štěpení, což je činí těžce odstranitelnými z organismu.

Zejména potraviny s vysokým obsahem bílkovin a tuků jsou náchylné během úpravy k procesu glykace a následně se stávají zdroji AGEs v těle. Budeme-li konkrétní, jedná se např. o smažené hovězí maso, smaženou slaninu, grilované kuřecí maso s kůží, sušenky, pražené ořechy, smažená vejce, margaríny.

Prvním pozorovaným endogenním produktem časné glykace je glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}). HbA_{1c} je vytvořen vazbou molekul glukózy na krevní barvivo hemoglobin v krvi. Mě-



řením HbA_{1c} lze měřit expozici hemoglobinu glukóze, což poukazuje na dlouhodobý obraz hladiny glukózy v krvi. AGEs vznikají i za fyziologického stavu organismu a k jejich pomalému nárůstu dochází s věkem, takže ani u zdravého člověka není hodnota HbA_{1c} nulová. Při hyperglykemii je ovšem větší nabídka substrátů pro glykaci a reakce tedy probíhá ve zvýšené míře. Diabetičtí pacienti se zvýšenými koncentracemi glukózy proto tvoří AGEs ve zvýšeném množství. U zdravých jedinců jsou hladiny glykovaných produktů plazmatických proteinů nižší než 3 %. V patologických situacích, jako je diabetes, se může tato hladina zvýšit až trojnásobně.

AGEs byly poprvé popsány v roce 1912 francouzským chemikem L. C. Maillardem, který pozoroval vznik hnědé substance při zahřívání aminokyselin a cukrů. Neenzymatická glykace je na jeho počest pojmenována Maillardova reakce.

Barevné produkty Maillardovy reakce jsou hnědé pigmenty, široce rozšířené v potravinách. Vyskytují se typicky v kávě, chlebu, pívě a medu. Vznik zabarvení je spotřebitelsky i senzorycky žádoucí a týká se především masa, upečeného chleba nebo sušenek či sirupů.

Některé produkty Maillardovy reakce mohou být toxické. Jednou z nejznámějších toxických látek je akrylamid. Akrylamid je chemická látka, která vzniká při smažení, pečení nebo pražení při teplotách nad 120 °C v potravinách bohatých na škrob. Příkladem potravin, kde se akrylamid nachází, jsou předsmažené bramborové lupínky, sušenky, káva, bílý chléb nebo hranolky. Akrylamid je nebezpečný tím, že zvyšuje riziko vzniku rakoviny, působí nepříznivě na nervový systém a reprodukční schopnosti.

Mechanismus vzniku AGEs

Tvorba AGEs je ireverzibilní proces způsobující zesílení peptidů a proteinů, které jsou rezistentní na proteolytické štěpení, a to nakonec vede k jejich ukládání.

Přibližně 80 % dietních pre-AGEs, tzv. Amadori produktů, nemůže být vstřebáno. V zažívacím traktu jsou tyto AGEs využívány střevní mikrobiotou, což však negativně ovlivňuje množství a rozmanitost prospěšných bakterií z rodů *Bacteroides*, *Bifidobacteria* a *Lactobacilli*.

Jako jsou volné kyslíkové radikály indikátory oxidačního stresu, jsou AGEs ukazatele karbonylového stresu. Karbonylový stres je charakterizován jako zvýšení reaktivních karbonylových sloučenin, způsobené jejich zvýšenou tvorbou a/nebo jejich sníženým odbouráváním a vylučováním. Příkladem reaktivních karbonylových sloučenin z nichž vznikají AGEs jsou glukóza, fruktóza, deoxyglukóza, glyoxal, methylglyoxal, hexosafosfát, triosy a triosafosfát.

Negativní vliv na zdraví

Patologické účinky AGEs souvisejí i s jejich schopností podporovat oxidační stres a zánět vazbou na povrchové buněčné receptory nebo zesíťováním s tělními proteiny a změnou jejich struktury a funkce. AGEs prostřednictvím oxidačního stresu vedou k aktivaci zánětu s produkcí prozánětlivých faktorů a zánětlivých mediátorů, jako jsou cytokiny a proteiny akutní fáze.

Různé produkty neenzymatické glykace byly prokázány ve

vyšších koncentracích u pacientů s chronickými chorobami. Dlouhodobé hromadění těchto látek v organismu má za následek snižování imunity, chronické záněty, vyšší sklon k infekčním chorobám, narušení mechanismů reparace DNA a tím urychlení nástupu a vývoje chronických onemocnění. V poslední době je v popředí zájmu výzkum AGEs a RAGE u nádorových onemocnění.

AGEs se spolupodílejí na vzniku a rozvoji diabetických komplikací. Jejich zvýšené hladiny byly jako první prokázány u pacientů s renálním selháním (AGEs jsou zařazeny mezi tzv. uremické toxiny). Význam AGEs v patogenezi diabetických cévních komplikací spočívá mimo jiné v jejich vazbě na receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE). Následkem aktivace RAGE se zvyšuje aktivita NADPH oxidázy, generující větší množství kyslíkových radikálů. Dochází ke stimulaci chronické zánětlivé odpovědi organismu, ale zároveň k potlačení protektivních mechanismů.

Podobně jako v ledvinách, dochází u diabetiků ke zvýšené expresi RAGE i v buňkách oka. Předpokládá se, že zvýšená aktivita AGEs–RAGE osy se podílí na zhoršování diabetické retinopatie.

Nervová tkáň u diabetiků rovněž akumuluje AGEs ve vyšší míře. Akumulace AGEs v mozkové tkáni je charakteristickou vlastností degenerace, ale také stárnutí. V důsledku vzájemného zesílení AGEs s proteiny se stávají strukturální součástí β-amyloidních plaků a neurofibrilárních klubek, která se podílejí na vzniku neurodegenerativních onemocnění.

Navíc jsou AGEs zodpovědné za progresi muskuloskeletálních onemocnění, jako je např. osteoartróza nebo revmatoidní artritida. V tomto případě modifikované sloučeniny zvyšují tuhost kolagenových sítí v kosti, což vede ke zvýšené křehkosti skeletu a riziku vzniku zlomeniny.

Tvorba AGEs je ovlivňována několika faktory, mezi které patří koncentrace cukru, chemická struktura a stupeň oxidačního stresu v prostředí. Neenzymatická glykace, oxidační a karbonylový stres, funkce ledvin, obrat proteinů a potrava jsou faktory, které mohou působit na hladinu AGEs v organismu.

Relativní novinkou je rozdělení AGEs na netoxické AGEs a TAGEs. Tento koncept předpokládá, že některé AGEs sehrávají ochrannou roli v případě zachycených nadbytečných aldehydových/karbonylových sloučenin. Naopak, podskupina AGEs, která po navázání k receptoru pro AGE (RAGE) vede k produkci reaktivních forem kyslíku, je silně cytotoxická a klasifikovaná jako TAGEs. Specifickou skupinou TAGEs jsou tzv. glycer-AGEs, které vznikají z glycerinaldehydu, meziprojektu metabolismu glukózy nebo fruktózy. Popisovány jsou vztahy mezi intracelulární hladinou TAGEs a rozvojem patofyziologických procesů souvisejících s nezdravým životním stylem. Příkladem je nealkoholické ztučnění jater (NAFLD) a nealkoholická steatohepatitida (NASH).

Vliv vysokých teplot na tuky

Vlivem vysokých teplot (nad 200 °C) dochází k mnoha nepříznivým změnám i v tucích. Příkladem jsou ztráty esenciálních mastných kyselin a vitaminů a oxidace tuků za vzniku zdraví

nebezpečných látek, které se nazývají konečné produkty pokročilé lipoxidace (ALE; Advanced Lipoxidation End Products).

Příjem oxidovaných tuků a olejů (především z opakovaně používané olejové lázně při smažení) významně zvyšuje oxidační stres v organismu.

V živočišných tucích obsahujících cholesterol může docházet působením vysokých teplot k oxidaci cholesterolu. Oxidační produkty cholesterolu přispívají ke vzniku aterosklerózy.

Velmi rizikovou látkou, vznikající v masě při pečení, grilování nebo uzení, jsou karcinogenní a mutagenní polycyklické aromatické uhlovodíky (PAU). K nejvýznamnějším karcinogenním PAU se řadí benzo-a-pyren. Obsah PAU závisí na způsobu tepelné úpravy. Nejvyšší hodnoty bývají dosaženy při opékání na otevřeném ohni nebo při grilování.

Závěr

Jaká je z toho cesta ven? Jak bychom se měli stravovat, aby zdraví nesténalo? V protikladu k západnímu stylu stravování stojí středomořská strava, založená především na potravinách rostlinného původu. Svě jistě dělá celý koncept středomořského způsobu stravování – důraz na tradici, sezónnost, regionálnost, sounáležitost a dobré rodinné vztahy. Vcelku v rozporu se stresem od rána do noci a obědem nad klávesnicí, vidíte?

Středomořská strava se na rozdíl od západní vyznačuje vysokým příjmem bohatého spektra fytochemikálií s antioxidantním účinkem a komplexně pozitivním vlivem na střevní mikrobiotu.

Nevhodné složení jídelníčku naopak způsobuje střevní dysbiózu, která zapříčiňuje prozánětlivý stav a stojí v pozadí rozvoje neprenosných civilizačních onemocnění. V kontextu nízkého příjmu antioxidantů a protizánětlivě působících faktorů máme další dílek do skládačky příčin civilizačních onemocnění.

K uvedenému bych ještě dodala, že zdravý životní styl není jen o jídle, ale významnou úlohu sehrává i pravidelná pohybová aktivita, psychohygienu a samozřejmě vyhýbání se zřejmým rizikovým faktorům, kterými je kouření nebo neumírněná konzumace alkoholu.

Ovšem na změnu nikdy není pozdě a není žádná limitace věkem. Stačí jen chtít. Také vezte, že každá změna k lepšímu se počítá.

Na závěr si ještě dovoluji pár tipů, jak jíst zdravěji a zamezit zbytečnému vzniku zdraví škodlivých látek:

1. Jezte pestře.
2. Upřednostňujte čerstvé, základní suroviny před průmyslově zpracovanými.
3. Vařte, nespolehejte na hotovky.
4. Upřednostňujte vaření a vaření v páře před rizikovými způsoby tepelné úpravy.
5. Při pečení hlídejte teplotu, raději pečte delší dobu při nižších teplotách.
6. Dbejte na dostatečný příjem potravin bohatých na nerozpustnou a nestravitelnou vlákninu, která má schopnost absorbovat exogenní AGEs.

Tabulka 2: Znaky typické pro středomořskou stravu

- Denní konzumace různých druhů čerstvé zeleniny a ovoce, ořechů, semen
- Preference celozrnných obilovin a výrobků z nich
- Konzumace luštěnin několikrát týdně
- Olivový olej jako hlavní zdroj tuku ve výživě
- K dochucování pokrmů hojně využití bylin a koření
- Konzumace sladkostí, dortů a mléčných dezertů jen občasná, jako dezert ovoce
- Ryby a mořské plody (2 až 3krát týdně)
- Denní konzumace mléčných výrobků, zejména jogurtů (méně často malé porce sýra)
- Vejce, zdroj vysoce kvalitních bílkovin, 2 až 4krát týdně
- Konzumace červeného/zpracovaného masa zřídka, jen malé porce
- Voda jako hlavní nápoj
- Pití přiměřeného množství vína vždy s jídlem (pro ženy: ≤1 nápoj/den; pro muže: 1 až 2 nápoje/den)
- Preference čerstvých, regionálních potravin, které byly minimálně zpracovány
- Respekt k přírodě a spojení s ní
- Chutné vaření
- Střední velikosti porcí
- Mírná fyzická aktivita každý den
- Příprava a konzumace jídel ve společnosti dalších lidí
- Důraz na přiměřený odpočinek

7. Zařazujte do jídelníčku hodně čerstvé zeleniny a ovoce.

8. Nepijte slazené nápoje a nepřehánějte to s alkoholem.

Seznam zkratk

AGEs – advanced glycation end products, konečné produkty pokročilé glykace

ALE – advanced lipoxidation end products, konečné produkty pokročilé lipoxidace

E 476 – polyglycerolpolyricinoleát, emulgátor

E 141 – mědnaté komplexy chlorofylů a chlorofinů, barvivo

HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

HDL – high density lipoprotein

LDL – low density lipoprotein

NADP – nikotinamidadeninukleotidfosfát

NADPH – redukována forma NADP

NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease, nealkoholické ztučnění jater

NASH – nonalcoholic steatohepatitis, nealkoholická steatohepatitida

PAU – polycyklické aromatické uhlovodíky

RAGE – receptor pro konečné produkty pokročilé glykace

TAGEs – toxic advanced glycation end products, toxické konečné produkty pokročilé glykace

VPZP – vysoce průmyslově zpracované potraviny

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

Literatura

1. Basiak-Rasała, A., Róžańska, D., Zatońska, K. Food groups in dietary prevention of type 2 diabetes. *Rocz Panstw Zakł Hig* 70, 4: 347–357, 2019.
2. Delpino, F. M., Figueiredo, L. M., Bielemann, R. M. et al. Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Epidemiol* 51, 4: 1120–1141, 2022.
3. Dominguez, L. J., Di Bella, G., Veronese, N., Barbagallo, M. Impact of Mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients* 13, 6: 2028, 2021.
4. Kolková, A. Vysoce průmyslově zpracované potraviny. Bakalářská práce. Brno: Masarykova univerzita, 2021. (online: https://is.muni.cz/th/fifwf/Vysoce_prumyslove_zpracovane_potraviny.pdf)
5. Kalousová, M., Zima, T. AGEs a RAGE – konečné produkty pokročilé glykace a jejich receptor v otázkách a odpovědích. *Vnitřní lékařství* 60, 9: 720–724, 2014. (online: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2014/09/09.pdf>)
6. Dostálová, J. Tuky v potravinách a jejich nutriční hodnocení. *Interní Med* 13, 9: 347–349, 2011. (online: <https://www.internimedica.cz/pdfs/int/2011/09/08.pdf>)
7. Zpracované potraviny. Rejstřík pojmů, NZIP. (online: <https://www.nzip.cz/rejstrikovy-pojem/3014>)
8. Kalousová, M., Tima, T., Tesař, V., Štípek, S. Karbonylový stres a chronické selhání ledvin. *Čas Lék čes* 141, 5: 143–145, 2002. (online: <https://www.prolekare.cz/casopisy/casopis-lekaru-ceskych/2002-5/karbonylovy-stres-a-chronicke-selhani-ledvin-25661>)
9. Škrha ml., J., Kalousová, M., Zima, T. Receptor pro konečné produkty pokročilé glykace (RAGE) – klíčový hráč diabetické angiopatie? *Vnitř Lék* 60, 9: 782–786, 2014. (online: <https://www.prolekare.cz/casopisy/vnitri-lekarstvi/2014-9/receptor-pro-konecne-produkty-pokrocile-glykace-rage-klicovy-hrac-diabeticke-angiopatie-49813>)
10. Dostálová, J. Průmyslově zpracované potraviny – pozitiva a negativa. (online: <https://www.vyzivaspol.cz/wp-content/uploads/2019/10/3-prumyslove-zpracovane-potraviny.pdf>)
11. Juul, F., Martinez-Steele, E., Parekh, N. et al. Ultra-processed food consumption and excess weight among US adults. *Br J Nutr* 120, 1: 90–100, 2018.
12. Lane, M. M., Gamage, E., Travica, N. et al. Ultra-processed food consumption and mental health: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 14, 13: 2568, 2022.
13. Martí Del Moral, A., Calvo, C., Martínez, A. Consumo de alimentos ultra-procesados y obesidad: una revisión sistemática [Ultra-processed food consumption and obesity – a systematic review]. *Nutr Hosp* 38, 1: 177–185, 2021.
14. Micha, R., Wallace, S. K., Mozaffarian, D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 121, 21: 2271–2283, 2010.
15. Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C. et al. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr* 21, 1: 5–17, 2018.
16. Mukamal, K. J., Beulens, J. W. J. Limited alcohol consumption and lower risk of diabetes: can we believe our own eyes? *Am J Clin Nutr* 116, 6: 1460–1461, 2022.
17. Pacheco, L. S., Lacey jr., J. V., Martinez, M. E. et al. Sugar-sweetened beverage intake and cardiovascular disease risk in the California Teachers Study. *J Am Heart Assoc* 9, 10: e014883, 2020.
18. Pacheco, L. S., Lacey jr., J. V., Martinez, M. E. et al. Association between sugar-sweetened beverage intake and mortality risk in women: The California Teachers Study. *J Acad Nutr Diet* 122, 2: 320–333, 2022.
19. Reynolds, A. N., Akerman, A. P., Mann, J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med* 17, 3: e1003053, 2020.
20. Schwingshackl, L., Hoffmann, G., Lampousi, A. M. et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 32, 5: 363–375, 2017.
21. Takeuchi, M. Toxic AGEs (TAGE) theory: a new concept for preventing the development of diseases related to lifestyle. *Diabetol Metab Syndr* 12, 1: 105, 2020.

PHDR. KAROLÍNA HLAVATÁ, PH.D.
OB klinika
Pod Krejčárkem 975
130 00 Praha 3
e-mail: karolina.hlavata@gmail.com

MUDr. Jiří Linhart, DrSc.; doc. MUDr. Ivo Přerovský, DrSc. a doc. MUDr. Josef Hladovec, DrSc., se narodili před 100 lety

Jiří Spáčil

V roce 1951 byly založeny výzkumné ústavy ministerstva zdravotnictví v Praze-Krči (z podnětu dr. F. Kriegla). Mezi nimi vznikl i Ústav pro choroby oběhu krevního (UCHOK), který vedl prof. K. Weber (později začleněný do IKEM). Jeho náměstkem byl dr. Jan Brod, jenž měl bohaté zkušenosti ze zahraničí, a vtiskl ústavu moderní koncepci. Brzy po jeho založení do něj nastoupili mladí lékaři Jiří Linhart a Ivo Přerovský. Pod vedením pozdějšího profesora Z. Fejara se stali součástí skupiny, která se věnovala periferní cirkulaci. Zavedli měření průtoku na dolní končetině v klidu a po zátěži u zdravých i nemocných metodou okluzní pletysmografie a spolu s A. Froňkem a W. Ganzem měřili průtok ve femorální tepně pomocí termodiluce. Mikrocirkulaci ve svalcích a kůži sledovali pomocí clearance izotopů jodu a xenonu. Zavedli přímé měření žilního tlaku v klidu i při cvičení. Upřesnili diagnostiku tehdy časté Buergerovy choroby – za některými případy se skrývala ateroskleróza. Nálezy konfrontovali s nálezy arteriografickými a flebografickými (dr. R. Dejdar) a výsledky svých prací publikovali v prestižních časopisech. V dalších letech se dr. J. Linhart

věnoval převážně problematice tepenných chorob a organizoval výzkum aterosklerózy v naší zemi. Dr. I. Přerovský se zaměřil na žilní choroby a periferní cirkulaci při různých akutních kardiologických stavech. Byl dlouholetým redaktorem *Cor et Vasa*. Oba zmínění lékaři přispěli významně k zavedení dopplerovské techniky do klinické praxe. Kromě výzkumu se oba vzorně starali o tisíce pacientů. Koncem šedesátých let z Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii nastoupil do UCHOK dr. Josef Hladovec. Zavedl nové experimentální metody k vyvolání žilní trombózy u zvířat ke studiu trombogeneze.

Všichni tři uvedení vědci dosáhli významných mezinárodních úspěchů. Byli nesmírně skromní a čestní a nezadali si s komunistickým režimem. V ústavu pracovalo nebo se školilo mnoho československých angiologů. Pedagogických titulů dosáhli až po roce 1989. Doc. J. Hladovec a dr. J. Linhart zemřeli v roce 2012, doc. Ivo Přerovský v roce 2014. Česká angiologická společnost si jejich práce velmi cení a uděluje každý rok za vědecké práce Cenu Přerovského a Cenu Linhartovu.

J. Linhart, I. Přerovský a J. Hladovec z doby před 15 lety



J. Linhart



I. Přerovský



J. Hladovec

Literatura

1. Fejfar, Z. et al. Česká kardiologie a kardiologové. Praha: Galén, 2001.
2. Roztočil, K. K 75. Narozeninám doc. MUDr. Ivo Přerovského, DrSc. Cor et Vasa 41, 3: K73, 1999.
3. Bulvas, M. Za doc. MUDr. Josefem Hladovcem, CSc. Cor et Vasa 54, 5–6: 297–298, 2012.
4. Spáčil, J. Zemřel MUDr. Jiří Linhart, DrSc. Cor et Vasa 54, 5–6: 296, 2012.

Některé nejdůležitější práce J. Linharta, I. Přerovského a J. Hladovce:

1. Linhart, J., Přerovský, I. Oxygen consumption in the foot in man and its changes after body heating. Clin Sci 23: 47–55, 1962.
2. Švejcar, J., Přerovský, I., Linhart, J. Content of collagen, elastin and water in walls of the internal saphenous vein in man. Circ Res 11: 296–300, 1962.
3. Ganz, V., Hlavová, A., Froněk, A. et al. Measurement of blood flow in the femoral artery in man at rest and during exercise by local thermodilution. Circulation 30: 86–89, 1964.
4. Hlavová, A., Linhart, J., Přerovský, I. et al. Leg blood flow at rest, during and after exercise in normal subjects and in patients with femoral artery occlusion. Clin Sci 29: 555–564, 1965.

5. Urbanová, D., Janda, J., Mrhová, O., Linhart, J. Enzyme changes in the ischaemia of skeletal muscle and the effect of physical conditioning. A histochemical study. Histochem J 6, 2: 147–155, 1974.
6. Přerovský, I., Hladovec, J. Suppression of the desquamating effect of smoking on the human endothelium by hydroxyethylrutosides. Blood Vessels 16, 5: 239–240, 1979.
7. Přerovský, I., Widimský, J., Hladovec, J. Akutní žilní trombóza a embolie plicní. Praha: Avicenum, 1979.
8. Linhart, J. Ischaemic disease of the lower extremities: diagnosis and conservative treatment with particular reference to long-term control. Eur Heart J 8, 11: 1156–1169, 1987.
9. Fejfar, Z., Přerovský, I. et al. Patofyziologie krevního oběhu. Praha: Avicenum, 1987.
10. Hladovec, J. Antithrombotic drugs in thrombosis models. Boca Raton, USA: CRC Press, 1989.
11. Hladovec, J. Endothelium in pathogenesis of main vascular diseases. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch 116, 6: 887–894, 1989.
12. Roztočil, K., Přerovský, I., Gebauerová, M. The effect of nifedipine on capillary filtration rate in lower limb of man. Phlebology 2: 747, 1992.

Autor děkuje za poskytnutí fotografií doc. MUDr. Miroslavu Bulvasovi, CSc.