
Seznam autorů a spoluautorů

doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika FN a LF v Hradci Králové

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiiovaskulární prevence 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice, Praha

MUDr. Marián Felšöci, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN, Brno

prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

II. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

doc. MUDr. Robert Holaj, CSc., MBA

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

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

MUDr. Markéta Hronová

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

MUDr. Petra Karnosová

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

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

doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.

Interní klinika 1. LF UK a UVN, Praha
Synlab Czech s.r.o., Praha

MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.

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

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, LF UK, Plzeň

as. MUDr. Ivan Řiháček Ph.D.

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

doc. MUDr. Miroslav Solař, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika FN a LF v Hradci Králové

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika LF MU a FN, Brno

MUDr. Branislav Štrauch, Ph.D.

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

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.

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

Obsah

Kardiovaskulární účinky gliflozinů	
Štěpán Svačina	9
DPP-4 inhibitory a kardiovaskulární účinky	
Hana Rosolová	19
Diabetes mellitus a fibrilace síní	
Aleš Linhart	29
Zpomalení aterosklerózy: více cest, jeden cíl	
Michal Vrablík	35
Compliance u hypertenze: nejdůležitější faktor kontroly TK?	
Branislav Štrauch	45
Význam stanovení kalemie u hypertenze	
Tomáš Zelinka	53
Diuretika v léčbě hypertenze	
Jiří Ceral a Miroslav Solař	59
Eplerenon u kardiovaskulárních onemocnění	
Robert Holaj	67
Dávkování inhibitorů ACE u hypertenze	
Jiří Widimský	81
Blokáda mineralokortikoidního receptoru v léčbě diabetické nefropatie	
Vladimír Tesař	89
Méně obvyklý případ těžké hypertenze u diabetické nefropatie	
Václav Monhart	99

Cílové hodnoty krevního tlaku při léčbě hypertenze: co nového přinesla studie SPRINT

Jan Filipovský, Markéta Hronová, Petra Karnosová, Jitka Mlíková Seidlerová 105

Jaký je prospěch z intenzivního snížení TK ve studii SPRINT (a jak lze tyto výsledky převést do klinické praxe)

Renata Cífková 115

AT₁-blokátory: stručná charakteristika a antihypertenzní účinky

Jiří Widimský jr. 123

Vazodilatační účinky beta-blokátorů

Ondřej Petrák, Jiří Widimský Jr. 133

Kontrola krevního tlaku v sekundární prevenci cévních mozkových příhod

M. Souček, I. Řiháček 151

Antikoagulační léčba u srdečního selhání a hypertenze

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar 157

Hypertenze a akutní srdeční selhání

Marián Felšöci, Jindřich Špinar 163

Renesance duální inhibice endopeptidáz a systému RAS v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jaromír Hradec 173

Kardiovaskulární účinky gliflozinů

Štěpán Svačina

Úvod

V uplynulých letech jsme na tomto sympoziu referovali o pozitivním efektu nových antidiabetik – gliflozinů – na krevní tlak. V minulém roce jsme diskutovali kardiovaskulární efekt nových antidiabetik. Byla konstatována kardiovaskulární neutralita gliptinů, ale i možná souvislost jejich podání s výskytem srdečního selhání – studie SAVOR a VIVIDD (1,2). Nikdo nemohl tehdy tušit, co přinese další rok a že studie s jinou skupinou nových léků (EMPA-REG OUTCOME s empagliflozinem) prokáže tak výrazně pozitivní kardiovaskulární efekty (3).

Glifloziny – již dobře známá skupina antidiabetik

Poslední desetiletí přineslo zásadní změny v léčbě diabetu 2. typu. V posledních letech přibyla k novým antidiabetikům působícím na inkretonovém efektu (DPP-4 inhibitory a inkretinová analoga) skupina dalších antidiabetik působících na zcela jiném principu.

Glifloziny jsou blokátory renální reabsorbce glukózy (blokátory SGLT2). Jsou novou skupinou antidiabetik, která zvyšují renální ztráty glukózy. Glifloziny jsou a ještě dlouho budou u nás zastoupeny třemi zástupci – dapagliflozinem, canagliflozinem a empagliflozinem. Se všemi již u nás máme bohaté zkušenosti. Dapagliflozin a empagliflozin jsou poměrně čisté inhibitory SGLT2, canagliflozin působí i na střevní SGLT1, tím se zdůvodňuje jeho mírně vyšší působení na postprandiální glykemii, ale i možné vedlejší střevní účinky (4). Kromě snížení glykemií a glykovaného hemoglobinu snižují glifloziny výrazně hmotnost a krevní tlak. Toto snížení je klinicky významné a dlouhodobé.

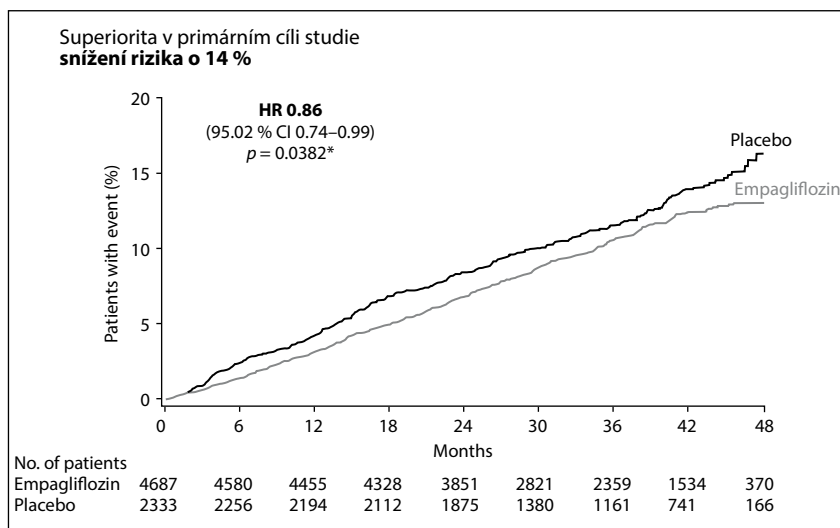
Pokles tlaku se týká i pacientů s hypertenzí rezistentní na klasická antihypertenziva. Mechanismus snížení krevního tlaku zůstává nejasný a může souviset s velmi komplexními nepřímými metabolickými efekty této skupiny léků. Připomínám, co už na tomto sympoziu zaznělo, že ve Ferraniniho studii (5) měl empagliflozin kromě renální ztráty a snížení glykemie a HbA1c i celou řadu nepřímých metabolických efektů: pokles hmotnosti, snížení triglyceridů, zvýšená inzulinová senzitivita, zvýšení GLP-1 a glukagonu, zlepšená funkce beta-buňky, zvýšená endogenní produkce glukózy, zvýšená utilizace tuku a sekrece mastných kyselin, menší suprese lipolýzy, snížení oxidace glukózy i neoxidativní clearance glukózy.

Přitom právě diabetici mají 2x vyšší riziko kardiovaskulárních příhod než lidé bez diabetu. Proto se regulační autority rozhodly, že je třeba u každého nového antidiabetika prokázat jeho kardiovaskulární bezpečnost, tj. že nezvyšuje výskyt kardiovaskulárních příhod při dlouhodobém užívání. Jedním ze stále ještě poměrně nových a takto otestovaných antidiabetik je také empagliflozin, inhibitor sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2). Empagliflozin je tak první z SGLT2 inhibitorů, který již má data z dlouhodobé kardiovaskulární bezpečnostní studie, tedy ze studie EMPA-REG OUTCOME (3).

Studie EMPA-REG OUTCOME

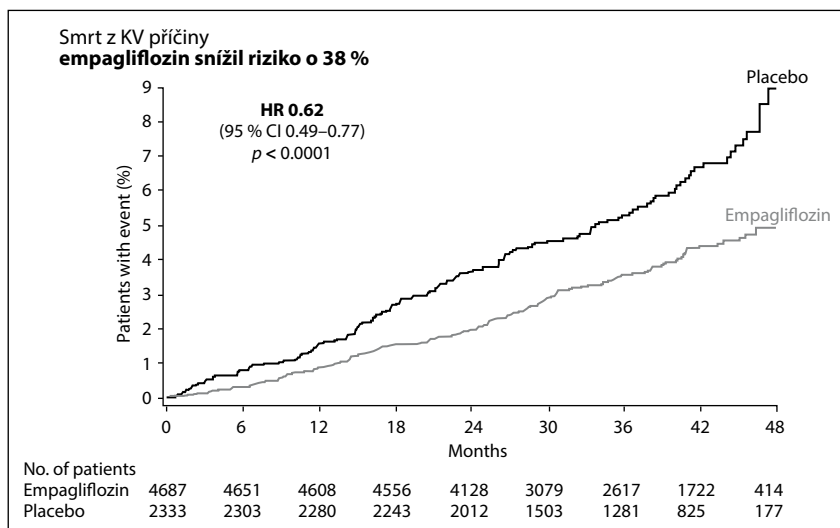
Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na Evropském diabetologickém kongresu ve Stockholmu v září 2015 a následně publikována (3). Je to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie, která zkoumala dlouhodobý efekt empagliflozinu versus placebo po přidání ke standardní léčbě na mortalitu a morbiditu u pacientů s diabetem 2. typu ve vysokém riziku kardiovaskulárních příhod. Studie probíhala ve 42 zemích a bylo do ní zařazeno 7020 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1:1:1 do skupin užívajících placebo (n=2333), empagliflozin 10 mg jednou denně (n=2345) nebo empagliflozin 25 mg jednou denně (n=2342). Průměrný věk pacientů byl 63 let a více než polovina pacientů měla diabetes více než 10 let. Průměrný HbA1c na začátku studie byl mírně nad 8 % DCCT. Sledované výchozí hodnoty byly ve všech třech ramenech studie srovnatelné. Studie probíhala, dokud nebylo potvrzeno 691 kardiovaskulárních příhod primárního cíle. Studijní medikace byla podávána ke stávající antidiabetické terapii zařazených pacientů a od 12. týdne studie bylo možné upravovat

antidiabetickou terapii tak, aby se pacienti co nejvíce přiblížili cílovým hodnotám podle lokálních doporučení pro léčbu diabetu. Kromě antidiabetické medikace byli pacienti léčeni i antihypertenzivy (95 %), hypolipidemiky (80 %) a antikoagulancii nebo antiagregancii (> 88 %). Díky této terapii byli pacienti velmi dobře kompenzováni z hlediska kardiovaskulárních rizikových faktorů (průměrný TK 135/76 mm Hg). Průměrná doba sledování byla 3,1 roku a více než 97 % pacientů dokončilo studii. Primárním cílem studie bylo zhodnotit efekt empagliflozinu na kombinovaný kardiovaskulární cíl 3P-MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková mrtvice). Hlavním sekundárním cílem byl 4P-MACE (3P-MACE spolu s hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris). Dále byly ve studii hodnoceny samostatné kardiovaskulární příhody z primárního složeného cíle a pak hospitalizace pro srdeční selhání a smrt z jakýchkoliv příčin. Všechny příhody byly hodnoceny nezávislou, zaslepenou komisí odborníků. Byly sledovány také parametry kompenzace diabetu a kardiovaskulárních onemocnění, jejich změny z výchozích hodnot a bezpečnost.



Obr. 1 Kumulativní incidence komplexního ukazatele MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální mozková mrtvice) ve studii EMPA-REG OUTCOME (3).

Studie EMPA-REG OUTCOME prokázala superioritu v primárním cíli (3P-MACE). Pacienti randomizovaní k užívání empagliflozinu měli o 14 % méně příhod primárního cíle ve srovnání s placebem (HR=0,86; 95,02% CI, 0,74– 0,99; $p < 0,001$ pro noninferioritu a $p = 0,04$ pro superioritu) (**Obrázek 1**). Příhody sekundárního cíle (4P-MACE) se u pacientů užívajících empagliflozin vyskytly o 11 % méně často (HR=0,89; 95% CI, 0,78–1,01; $p < 0,001$ pro noninferioritu a $p = 0,08$ pro superioritu). Empagliflozin ve srovnání s placebem signifikantně snížil riziko smrti z kardiovaskulárních příčin (HR=0,62; 95% CI, 0,49–0,77; $p < 0,001$) (**Obrázek 2**), smrti z jakékoliv příčiny (HR=0,68; 95% CI, 0,57–0,82, $p < 0,001$), a riziko hospitalizace pro srdeční selhání (HR=0,65; 95% CI, 0,50–0,85; $p = 0,002$). Analýzy byly provedeny souhrnně pro obě dávky empagliflozinu, avšak ani u jedné z analyzovaných příhod nebyl pozorován rozdíl mezi oběma dávkami empagliflozinu. Na signifikantním snížení rizika kombinovaného cíle 3P-MACE mělo největší podíl snížení rizika smrti z kardiovaskulárních příčin. V ostatních dvou složkách složeného cíle, tj. nefatálním infarktu myokardu a nefatální mozkové mrtvici, nebyl signifikantní rozdíl ve srovnání s placebem. Studie poskytla důležité informace o dlouhodobé bezpečnosti a snášenlivosti em-



Obr. 2 Kumulativní incidence smrti z kardiovaskulární příčiny ve studii EMPA-REG OUTCOME (3).

pagliflozinu. Celkový výskyt nežádoucích příhod, které vedly k ukončení léčby, byl srovnatelný u empagliflozinu a placeba. Výskyt genitálních infekcí byl vyšší u pacientů užívajících empagliflozin, výskyt infekcí močových cest byl srovnatelný s placebem. Ve studii nebyl pozorován rozdíl ve výskytu diabetické ketoacidózy nebo zlomenin kostí mezi placebem a empagliflozinem. Také výskyt hypoglykemií nebo příhod spojených s volumovou deplecí byl srovnatelný u placeba a empagliflozinu. Hodnoty laboratorních parametrů (hematokrit, elektrolyty) se mezi srovnávanými skupinami nelišily. Studie tedy potvrdila dlouhodobou bezpečnost a snášenlivost empagliflozinu.

Jde o „class efekt“ třídy gliflozinů?

Zda jde o „class efekt“ třídy gliflozinů, nelze zatím zodpovědně rozhodnout. Recentně byla publikována metaanalýza studií s dapagliflozinem (6) provedených u celkem více než 9000 pacientů. Placebem kontrolovaná studie má zcela jistě vyšší hodnotu než metaanalýzy. Je však zajímavé, že výsledky mají podobnou strukturu (**Obrázek 3**). Většina sledovaných kardiovaskulárních parametrů vykazuje nesignifikantní posun k lepšímu efektu dapagliflozinu než placebo. Výjimkou je výskyt mozkových příhod, který je méně ovlivněn, stejně jako u empagliflozinové studie EMPA-REG OUTCOME. V celé metaanalýze a některých podskupinách je signifikantně snížen výskyt srdečního selhání. To je pro diabetologii velmi významný výsledek srovnatelný se sníženým výskytem srdečního selhání po empagliflozinu ve studii EMPA-REG OUTCOME.

Lze tedy uzavřít, že určitý „class efekt“ třídy gliflozinů nepochybně existuje minimálně pro dvojici empagliflozin + dapagliflozin. Efekt empagliflozinu je však výraznější a téměř ve všech parametrech signifikantní. Oba tyto glifloziny mají tedy pozitivní kardiovaskulární efekt, který je pravděpodobně výraznější u empagliflozinu. U dapagliflozinu zatím chybí jeho průkaz studií, v níž by byly kardiovaskulární efekty primárním cílem.