

Niekoľko postrehov zo sympózia: „Cesty progresie a redukcie rizika“

Istanbul, Turecko, 3. – 4. február 2007

M. Sninčák, K. Pahuli, Z. Solárová, M. H. Zain

V dňoch 3. – 4. februára 2007 sa vo Výstavnom a kongresovom centre v Istanbule, Turecko, uskutočnilo za účasti 1 600 špecialistov z celého sveta na poli klinickej hypertenziológie, vnútorného lekárstva, kardiológie, diabetológie a endokrinológie výborné sympóziu. Celý program bol tiež zvlášť zameraný na intervenciu v rôznych bodoch kardiovaskulárneho (KV) kontinua s cieľom zabrániť progresii tohto najvýznamnejšieho ochorenia. Postupne boli prezentované údaje o súčasných najefektívnejších stratégiách a dostupnej farmakologickej liečbe artériovej hypertenzie, metabolických ochorení a ich komplikácií. Súčasne bola prehľadne predstavená naša terajšia dôkazová báza pre liečebné intervencie a ich výsledky.

Prof. D. Vaughan (Nashville, USA): Hodnotenie markerov progresie ochorenia

Liečbu (vrátane modifikácie životného štýlu) na redukovanie KV rizika je potrebné aplikovať v kontinuu KV choroby čo najskôr, teda ešte skôr, ako dôjde k signifikantným odchýlkam v klinických markeroch, ako je tlak krvi (TK) a glykozylovaný hemoglobín (HbA_{1c}). Tento prístup ale nastoľuje problém, ako posudzovať účinnosť terapie počas včasných štádií kontinua KV choroby?

Všeobecným cieľom terapie je redukovat výskyt takých endpointov ako NCMP,

AIM a smrť z KV príčin. V súčasnosti existuje viacero klinických markerov, využívaných na riadenie liečby a posudzovanie jej vplyvu na progresiu ochorenia.

TK má pevné miesto ako marker KV rizika. Boli akceptované aj iné markery spojené s úplavicou cukrovou (HbA_{1c}, porucha glukózovej tolerancie) a dyslipidémiou (LDL, HDL, triacylglyceroly-TAG), ktoré charakterizujú mieru KV rizika.

Zvyšujúci sa dôraz na ciele liečbu, ktorá spomaľuje alebo zastavuje priebeh KV choroby, spolu s potrebou monitorovania efektu tejto liečby na poškodenie cieľových orgánov si vyžiadala využitie viacerých molekulárnych markerov. Tieto markery odhaľujú skoré štádiá KV ochorenia, zlepšujú identifikáciu rizikových pacientov a monitorovanie terapie.

Napr. význam zápalu v rozvoji KV ochorenia je stále viac spoznávaný a jeho markermi sú CRP, TNF α a IL-6. Podobne PRA vypovedá o efekte liečby zameranej na renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS).

S rizikom KV príhod a incidenciou novovzniknutého diabetu (DM) dobre koreluje hladina inhibítora aktivátora plazminogénu-1.

Cirkulujúce endoteliálne progenitorové bunky (EPC) prispievajú k vaskulárnej regenerácii a reparácii. Hladiny EPC sú dôležitým prognostickým ukazovateľom miery rizika KV príhod, smrti z KV príčin

a pomáhajú identifikovať pacientov so zvýšeným KV rizikom.

Lepšie pochopenie a poznanie mechanizmov a markerov KV chorôb môže zlepšiť liečbu, manažment a stratégiu rozpoznávania vysokorizikových pacientov.

Prof. M. Weir (Baltimor, USA): Nové smery v blokáde angiotenzínového receptora

ARB majú viacero priaznivých charakteristík, ako napr. dobrú tolerabilitu, výhodný dávkovací režim. Poskytujú silnú ochranu pred veľkými KV príhodami a poškodením cieľových orgánov.

Bolo dokázané, že ARB zabezpečujú masívnu redukciiu TK v celom KV kontinuu. Viacerými klinickými štúdiami bol preukázaný významný benefit pre pacientov so srdcovým zlyhaním, po IM, s diabetom, rovnako bola zistená redukciiu rizika vzniku DM, atriálnej fibrilácie u vysokorizikových pacientov s hypertenziou. Aktuálne výsledky štúdie DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) demonštrovali, že valsartan trvalo redukuje proteinúriu u pacientov s DM -2. typu.

Tolerabilita ARB je lepšia v porovnaní s blokátormi vstupu kalcia do bunky (nie sú edémy) a ACE inhibítormi (nie je kašeľ). To všetko vedie k vysokej tolerabilite a perzistencii liečby.

Kombinovanie ARB s ostatnými antihypertenzívami zlepšuje ich účinnosť. Napr.

fixná kombinácia valsartanu s hydrochlorotiazidom (Co-Diovan) je viac efektívna pri redukcii TK ako samotný valsartan. Štúdia VAST ukázala, že kombináciou valsartan s hydrochlorotiazidom sa dosiahla väčšia redukcia TK ako pri monoterapii amlodipínom u pacientov s artériovou hypertenziou (AH) 2. stupňa.

Fixné kombinácie sú výhodné pre pacientov, ktorí na dosiahnutie cieľového TK vyžadujú kombináciu viacerých anti-hypertenzív.

Prof. R. Schmieder (Norimberg, Nemecko): Priama inhibícia renínu – kus cesty je ešte pred nami

Zníženie systolického TK čo i len o 2 mmHg znižuje incidenciu smrti pri NCMP približne o 10 % a pri ICHS (eventuálne ostatných vaskulárnych príčinách) približne o 7 %. Dosiahnutie cieľových hodnôt TK je preto dôležité v prevencii KV ochorení.

Aliskirén je prvým priamym perorálne efektívnym inhibítorom renínu, ktorý bol vyvinutý na liečbu hypertenzie. Bol overený v komplexnom klinickom programe, ktorý zahŕňal viac ako 10 000 pacientov, z ktorých viac ako 7 000 užívalo aliskirén.

Štúdie na stanovenie dávky identifikovali dávku 150 mg ako dostatočne účinnú v liečbe hypertenzie, pričom, ak je to potrebné, môže byť dávka zvýšená na 300 mg, ktorá je ešte účinnejšia. Redukcia TK pri monoterapii aliskirénom je signifikantne závislá od dávky a nezávislá od veku a pohlavia pacienta.

Aliskirén má biologický polčas približne 40 hodín, znižuje hladinu TK viac ako 24 hodín a užíva sa 1-krát denne. Po prerušení liečby hladina TK postupne narastá a zostáva ešte 2 týždne pod východiskovými hodnotami TK. Z toho vyplýva, že aliskirén poskytuje ochranu aj pacientom, ktorí príležitostne zabudnú užiť dávku.

Aliskirén bol študovaný aj v kombinácii s diuretikom, ACEi a BKK, pričom sa zistilo, že v kombinácii je liečba efektívnejšia ako pri monoterapii.

V kombinácii aliskirén 300 mg a hydrochlorotiazid 25 mg bol zaznamenaný u pacientov s hypertenziou pokles systolického TK o 21 mmHg.

Pri slabšej odpovedi na liečbu amlodipínom v dávke 5 mg je pridanie aliskirénu 150 mg rovnako účinné ako zvýšenie dávky amlodipínu na 10 mg. Táto kombinovaná liečba je asociovaná s podstatne menšou incidenciou edémov v porovnaní

s monoterapiou amlodipínom o dávke 10 mg (2,1 % vs 11,2 %).

V kombinácii s ramiprilom u pacientov s AH s diabetom dochádza k väčšej redukcii TK ($p < 0,05$) a znižuje sa incidencia kašľa v porovnaní s monoterapiou ramiprilom.

Z hľadiska tolerability a bezpečnosti má aliskirén u väčšiny pacientov bezpečnostný profil podobný placebo až do dávky 300 mg na deň. Aliskirén je tiež dobre tolerovaný, ak je užívaný v kombinácii s inými antihypertenzívami.

Zo štúdií so zvieratami sa dá predpokladať, že aliskirén poskytuje orgánovú protekciu. V pokračujúcich rozsiahlych klinických štúdiách sa hodnotí efekt aliskirénu na KV a renálnu morbiditu a mortalitu a na markery orgánového poškodenia. Zvlášť štúdie AVOID, ALOFT ALLAY skúmajú efekt aliskirénu na proteinúriu, srdcové zlyhanie a hypertrofiu ľavej komory.

Záverom, aliskirén je účinné antihypertenzívum či už v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej liečby. Užíva sa jeden krát denne a je dobre tolerovaný. Orgáno-protectívny efekt aliskirénu bude onedlho známy z výsledkov veľkých štúdií.

Prof. V. Dzau (Durham, USA): KV kontinuum potvrdené: pätnásťročná retrospektíva

Koncept KV kontinua bol vyvinutý pred 15 rokmi, aby opísal sled udalostí, ktoré súvisia s RF a ktoré vedú nakoniec ku KV morbidite a mortalite.

V minulosti naše chápanie patofyziológie pokročilo a KV kontinuum bolo potvrdené a rozšírené na cerebrálnu vaskulárnu chorobu, periférnu vaskulárnu chorobu a ochorenie obličiek. V súčasnosti je potvrdené, že RF iniciujú procesy, ktoré vedú k poškodeniu tkanív a kontinuum sa pohybuje v rozmedzí od naštartovania fundamentálnych etiologických procesov, ako oxidačný stres, endoteliálna dysfunkcia, zápal a vaskulárna dysfunkcia, až po poškodenie cieľových orgánov a zreteľnú KV chorobu.

Kľúčovou úlohou liečby je predísť progresii skorých klinických štádií KV kontinua do poškodenia cieľových orgánov alebo tvrdých endpointov, ako sú NCMP, MI a KV smrť.

V rámci KV kontinua sú kľúčovými klinickými cieľmi artériová hypertenzia a metabolická dysfunkcia. RAAS sa uplatňuje v rámci celého KV kontinua a je cieľom vývoja nových terapeutických možností. Metabolická dysfunkcia a DM

2. typu tiež zohrávajú významnú úlohu v rámci KV kontinua a sú signifikantnými RF progresie k ťažkým KV ochoreniam.

Vývoj KV kontinua ako modelu ktorý predpovedá, že efektívna terapeutická intervencia môže prerušiť progresiu KV ochorenia, bol podporený aj klinickými dátami. Sériá základných štúdií, ktoré študovali moduláciu RF (HOT, ALLHAT) alebo rozšírili koncept KV kontinua na NCMP (LIFE) a ochorenie obličiek (MARVAL) potvrdila, že intervencie, ktoré redukujú kľúčové RF, majú pozitívny vplyv na progresiu ochorenia.

Koncept KV kontinua sa stále vyvíja. Integrácia biomarkerov, genetických, genómových markerov do kontinua a ich použitie v manažmente KV ochorenia by malo zlepšiť odhad rizika. To umožní začať liečbu dostatočne včas a tá bude lepšie cieleňá a ušitá na mieru konkrétneho pacienta. Vývoj nových terapeutických možností zvyšuje našu schopnosť ovplyvniť všetky štádiá KV kontinua, zároveň však vedie k dôležitým otázkam: Ako liečbou čo najlepšie ovplyvní patologický mechanizmus ochorenia? Aké markery by sa mali používať na odhadnutie rizika? Aké sú optimálne terapeutické kombinácie? Ako dosiahnuť globálny prístup v manažmente RF?

Prof. E. Stein (Cincinnati, USA): Míting metabolickej výzvy

Metabolický syndróm definuje skupinu pacientov s vysokým rizikom KV choroby v dôsledku nahromadenia RF ako abdominálna obezita, zvýšená hladina triacylglycerolov (TAG), znížená hladina HDL-cholesterolu, hypertenzia a hyperglykémia. Pacienti s metabolickým syndrómom by sa mali podrobiť intervencii, ktorá zahŕňa zníženie hmotnosti, agresívnu hypolipidemickú liečbu, kontrolu glykémie a prísnu kontrolu TK < 130/80 mmHg.

Najvhodnejšie antihypertenzíva pre pacientov s metabolickým syndrómom by mali byť ACEi alebo ARB vzhľadom na ich schopnosť predchádzať diabetickým komplikáciám a podporovať regresiu hypertrofie ľavej komory. Napr. valsartan znižuje riziko vzniku DM II typu u vysokorizikových pacientov a jeho účinky v kombinácii s nateglinidom sú podrobované ďalšiemu skúmaniu v štúdiu NAVIGATOR.

Základným a najefektívnejším mechanizmom na redukciu KV rizika u pacientov s metabolickým syndrómom alebo s diabetom je zníženie hladín LDL cholesterolu.

Základom hypolipemickej liečby sú inhibítory HMG CoA reduktázy, statíny (NCEP Expert Panel, 2002). Všetky statíny vrátane fluvastatínu v štúdiách s klinickými endpointmi potvrdili prínos v rôznych populáciách pacientov vrátane pacientov s DM, metabolickým syndrómom a iných vysokorizikových pacientov. Podľa aktuálnych údajov získaných z klinických endpointov platí pre hladiny LDL, hlavne u vysokorizikových pacientov, pravidlo „čím nižšie - tým lepšie“. To vedie k agresívnejším cieľom pre hladinu LDL cholesterolu pre uvedenú kategóriu pacientov. Na dosiahnutie potrebných cieľových hladín LDL u vysokorizikových pacientov je niekedy potrebné kombinovať statíny s takými preparátmi ako ezetimib.

Aj keď sú statíny dobre tolerované a v praxi používané už viac ako 2 dekády, ich dlhodobému užívaniu bránia nežiaduce účinky ako myalgia, svalová slabosť a kŕče. Podľa výsledkov z aktuálnych štúdií má tieto nežiaduce účinky približne 10 % ambulantných pacientov, z ktorých je 15 – 18 % liečených 2 najčastejšie používanými statínmi: atorvastatínom a simvastatínom. Zároveň sa predpokladá sa, že fluvastatín má signifikantne menší výskyt nežiaducich účinkov.

Prvá globálna, randomizovaná, dvojito slepá štúdia s pacientmi s výskytom nežiadúcich svalových komplikácií pri liečbe statínom v anamnéze porovnávala liečbu fluvastatínom, ezetimibom a ich kombináciou. Z jej výsledkov vyplynulo, že fluvastatín, či už sám alebo v kombinácii, je dobre tolerovaný a účinný pri dosahovaní cieľových hodnôt LDL aj u pacientov, ktorí mali v anamnéze výskyt nežiaducich účinkov pri liečbe inými statínmi.

**Prof. E. Standl (Mníchov, Nemecko):
Skúmanie metabolického syndrómu
- kontinuum diabetu 2. typu**

DM 2. typu vzniká ako výsledok série patofyziologických zmien v dôsledku obezity. Začiatok a progresia diabetu sú výsledkom inzulínovej rezistencie a dysfunkcie beta buniek Langerhansových ostrovčekov.

Nie u všetkých pacientov s inzulínovou rezistenciou vzniká diabetes mellitus 2. typu vzhľadom na schopnosť pankreasu zvýšiť sekréciu inzulínu. U časti pacientov ale zvýšená produkcia inzulínu postupne vedie k dysfunkcii buniek ostrovčekov v dôsledku

straty senzitivity na glukózu. To následne vyvoláva insuficientnú sekréciu inzulínu, nárast sekrécie glukagónu a poruchu glukózovej tolerancie.

Progresia diabetu 2. typu môže byť spomalená úpravou životného štýlu, ale pacienti majú často problém pri tejto zmene dlhodobo zotrvať (ADA, 2006).

Aktuálne terapeutické postupy sa prostredníctvom viacerých mechanizmov zameriavajú na dosahovanie lepšej glykemickej kontroly:

- Metformín – redukuje glukoneogézu v pečeni, znižuje absorpciu glukózy z GITu a zlepšuje senzitivitu na inzulín a utilizáciu glukózy v periférnych tkanivách.
- Sulfonylurea – stimuluje sekréciu inzulínu v pankrease a zlepšuje transport glukózy do tkanív
- Thiazolidindióny – znižujú inzulínovú rezistenciu väzbou na receptory PPAR-gamma
- Analógy GLP-1 – stimulujú na glukóze dependentnú sekréciu inzulínu, biosyntézu inzulínu, inhibujú sekréciu glukagónu a vyprázdňovanie žalúdka.

Veľa súčasných preparátov je asociovaných s vážnymi nežiaducimi účinkami, ktoré zhoršujú adhérenciu k liečbe.

Liečba sa nasadzuje tradične pomerne neskoro, kedy sa už ochorenie prejaví zvýšenou glykémiou. Dysfunkcia buniek ostrovčekov môže byť ale v tomto štádiu už veľmi pokročilá.

Sú preto potrebné preparáty, ktoré nie len efektívne liečia symptómy dysfunkcie buniek Langerhansových ostrovčekov a redukovujú HbA_{1c}, ale ktoré sú aj schopné spomaliť progresiu ochorenia cez posilnenie funkcie buniek ostrovčekov.

**Prof. P. Home (Newcastle, V. Británia):
Nové prístupy k liečbe DM 2. typu**

Je dobre známe, že DM 2. typu predstavuje rovnako vysoké KV riziko ako ICHS. Pacienti s oboma diagnózami majú zvlášť vysoké riziko vzniku KV komplikácií.

V súčasnosti je často ťažké dosahovať glykémiu odporúčané smernicami a mnoho pacientov vyžaduje kombinovanú liečbu viacerými preparátmi. Manažment liečby DM 2. typu je komplikovaný neochotou pacientov a lekárov iniciovať inzulínoterapiu, ďalej zlou adhérenciou k liečbe a jej krátkou perzistenciou.

Súčasná terapia je často zafažená signifikantným výskytom sprievodných nežiaducich účinkov, ktoré vedú k zlej spolupráci pacientov. V niektorých prípadoch dokonca zvyšujú KV riziko nárastom hmotnosti pacientov (sulfonylurea a tiazolidindióny) alebo zvyšujú riziko edémov/srdcového zlyhávania (tiazolidindióny).

Vzniká preto značná potreba nových terapeutických možností na zlepšenie manažmentu DM 2. typu. Túto potrebu zintenzívňuje nárast počtu ľudí s rizikom vzniku DM 2. typu, z ktorých mnohí sú mladí, a preto budú potrebovať liečbu dlhší čas.

Väčšina terapeutických intervencií je zameraná na prísnu kontrolu glykémie, zatiaľ čo sa funkcia beta buniek pankreasu postupne zhoršuje. Vzniká preto racionálny dôvod na vývoj vildagliptínu, ktorý redukuje hladinu HbA_{1c}, podporuje glukózou indukovanú sekréciu inzulínu a inhibuje sekréciu glukagónu v alfa-bunkách. Bolo dokázané, že pozitívne ovplyvňuje kapacitu beta-buniek a ich schopnosť reagovať a zároveň podporuje rast a apoptózu buniek ostrovčekov.

Klinická efektivita vildagliptínu v rámci kontroly glykémie (HbA_{1c}, glykémia nalačno) bola skúmaná v štúdiách v monoterapii, ako aj v kombinácii s metformínom, tiazolidindiónmi a inzulínom. Bolo dokázané, že kombinovaná liečba v porovnaní s monoterapiou zlepšila kontrolu hladín HbA_{1c} a glykémiu nalačno. Vildagliptín má neutrálny efekt na pacientovu telesnú hmotnosť a pozitívne ovplyvňuje hladinu lipidov a TK, čo je veľmi dôležité pre populáciu so zvýšeným KV rizikom.

**doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.
MUDr. Kamil Pahuli
MUDr. Zuzana Solárová
MUDr. Mohamed Hassan Zain-El Abdin**

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva
Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach
a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n.o.

Centrum pre výskum, diagnostiku
a liečbu hypertenzie

Vysokošpecializovaný odborný ústav
geriatrickej sv. Lukáša v Košiciach n. o.,

Poradňa pre vysoký tlak krvi,
Pracovisko neinvazívnej FDG