

Čriepky z kongresu kardiológie v Mníchove, september 2008

J. Murín

TIME-CHF – štúdia porovnávajúca intenzifikovanú liečbu (pomocou vyšetrenia sérového BNP) chronického srdcového zlyhávania so štandardnou liečbou (podľa sledovania symptómov pacienta) u starších osôb

Malé klinické štúdie naznačovali, že vyšetrenie BNP v sére by mohlo byť dôležité pre správne dávkovanie liekov pri chronickom srdcovom zlyhávaní (CHSZ). Tiež naznačovali, že lepšia liečba týchto pacientov sa prejaví i v lepšej prognóze. Okrem toho viaceré klinické štúdie u starších pacientov preukázali, že symptomatológia ochorenia nie je celkom zrejmá, a teda že len podľa symptómov by sme týchto pacientov nemuseli „dobro liečiť“. Tieto osoby sú tiež polymorbidné a berú mnoho liekov s príslušnou interakciou.

Do tejto štúdie zaradili prevažne staršie osoby a rozdelili ich na podskupinu vo veku ≥ 75 rokov a < 75 rokov, všetci mali ChSZ, NYHA \geq II, ejekčná frakcia ≤ 45 %, všetci boli aspoň raz v uplynulom roku rehospitalizovaní pre srdcové zlyhávanie. Vyradili osoby s nedávnou hospitalizáciou pre akútny koronárny syndróm (< 10 dní), osoby s výraznými anginóznymi prejavmi (v Kanadskej klasifikácii ≥ 2), osoby výrazne obézne s BMI ≥ 35 , osoby s ťažkou renálnou insuficienciou (kreatinín > 225 umol/l). Zaradení boli potom sledovaní v 1., 3., 6., 12. a 18. mesiaci. Primárny cieľ: sledovanie frekvencie hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie, kvalita života. Druhý cieľ: prežívanie, prežívanie bez hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Zaradení mali aspoň 2-násobný vzostup sérového BNP.

V podskupine 60 – 74-ročných bola hodnota BNP < 400 pg/ml liečebným cieľom a v podskupine starších ako 75 rokov bolo cieľom dosiahnuť sérovú hladinu BNP < 800 pg/ml. Pacienti mali veľmi dobrú liečbu.

Charakteristika pacientov pri zaradení: priemerný vek 76 rokov, 35 % žien, ICHS ako etiológia ochorenia: 60 %, dilatačná kardiomyopatia: 17 %, priemerná EF bola 30 %, NYHA III bola zastúpená u 75 % pacientov, priemerná kreatinínémia: 117 umol/l, priemerná srdcová frekvencia bola 76 za minútu, priemerný systolický TK: 119 mmHg, medián BNP v sére bol 4196 pg/ml. Až 55 % osôb malo renálnu dysfunkciu, viac než dve komorbidity malo 73 % pacientov.

Liečba v dávkovaní (ACE inhibítor, sartan, betablokátor, aldosterónový blokátor, diuretiká) sa upravovala buď podľa hladiny BNP (intenzifikované rameno) alebo podľa symptómov (rameno klasickej liečby).

Výsledky:

- Po polroku liečby klesla sérová hladina BNP v oboch ramenách liečby, ale nesignifikantne v intenzifikovanom ramene viac, hlavne v podskupine osôb < 75 -ročných.
- Prežívanie bolo v oboch ramenách liečebného prístupu podobné.
- Prežívanie bolo intenzifikovanou liečbou znížené v mladšej podskupine chorých (60 – 74 rokov), nie však u osôb starších (> 75 rokov).
- Prežívanie bez potreby rehospitalizácie bolo o 32 % vyššie v intenzifikovanej mladšej skupine pacientov.
- Osoby s mnohými komorbiditami z intenzifikovanej liečby neprofitovali.
- Porovnanie intenzifikovanej liečenej a klasickej liečenej skupiny chorých:

vek (69 a 82 rokov), ženy (25 % a 41 %), NYHA \geq III (66 % a 81 %), hodnota sérového vstupného BNP (2998 a 5053 pg/ml), ICHS ako príčina ChSZ (49 % a 64 %), EF (28 % a 31 %), renálna insuficiencia (45 % a 63 %), 2 komorbidity (64 % a 79 %), liečba betablokátormi (84 % a 79 %) – teda tieto dve ramená liečby mali zaradených „iných“ pacientov. Uptitrácia dávky liekov: > 90 % pacientov v intenzifikovanej podskupine a „len“ 55 % pacientov v štandardne liečenej podskupine.

Intenzifikovaná liečba podľa sledovania sérového BNP sa teda nehodí osobám s ChSZ, ktoré sú staršie ako 75 rokov. U tejto podskupiny pacientov potrebujeme osobitnú klinickú štúdiu, aby sme ich vedeli správne liečiť. Bola by to však náročná štúdia a toho času nie je jasné, či ju niekto podporí grantom. Intenzifikovaná liečba so sledovaním sérového BNP sa však hodí pre osoby mladšie, ušetrí pacienta rehospitalizácií.

Obezita u detí/adolescentov

Epidemiológia obezity u detí a jej dosah na metabolické a kardiovaskulárne riziko

V celom svete zaznamenávame nárast obezity. Zdá sa, že jej výskyt vzrastá najmä v rozvojových krajinách. Súvisí so zmenou našich životných zvyklostí, t. j. so zvýšeným príjmom potravy a energie, s poklesom telesnej aktivity a venovaním voľného času počítačom. Jedným z následkov je vzostup diabetu (2. typu) a druhým vzostup výskytu KV ochorení (buď pre obezitu a jej dôsledky alebo sprostredkovane cez diabetes).

Americké údaje (NHANES) vypovedajú o prevalencii nadváhy/obezity aj u detí a adolescentov: asi 25 % detí má nadváhu a asi 10 – 15 % obezitu. Typický diabetik 2. typu má obvykle > 50 rokov, má nadváhu/obezitu a príslušné sprievodné rizikové faktory metabolického syndrómu (hypertenzia, dyslipidémia a ďalšie). Prieskum ukazuje, že výskyt diabetu 2. typu sa posúva do nižšej vekovej skupiny, teda nevyskytuje sa len u osôb 35 – 50-ročných, ale už aj u osôb < 30-ročných. Nezriedka sa u týchto osôb pri detekcii vyskytuje smäd, polyúria a pokles váhy (sú teda metabolicky dekompenzované) – ide najmä o osoby obézne so sprievodnými rizikovými KV faktormi. Vzniká tu veľký problém – metabolický syndróm v mladšom veku sa skôr či neskôr pričini o vývoj KV ochorenia s dôsledkami. S týmito osobami sa budeme v klinickej praxi stretávať dlho. Liečba/sekundárna prevencia je veľmi náročná (na čas, na vyšetrenie a na liečbu). S touto epidémiou sa však musíme vysporiadať.

Čo charakterizuje zdravých mladých (< 20-ročných) s obezitou? Vysoký BMI a obvod pásu, často ešte normálna glukózová tolerancia, zvýšené hladiny inzulínu (inzulínová rezistencia), príslušná dyslipidémia (hlavne nízky HDL-Ch a vysoké triglyceridy), často zvýšené ALT (marker hepatálnej steatózy). Ak sa funkčne vyčerpajú beta-bunky v pankrease, klesá inzulínemia a blíží sa vznik diabetu 2. typu.

Niektoré (klinicko-experimentálne) práce naznačili, že obézne zdravé osoby sú „rezistentné“ na telesnú aktivitu (krátko trvania, asi 3 mesiace) – môže teda klesnúť váha, obvod pásu i BMI, ale tkanivový tuk sa mobilizuje len málo alebo vôbec (hlavne vo vnútornostiach, t. j. v pečeni, v svaloch a v iných orgánoch). V tomto prípade treba byť pravdepodobne trpezlivý a predĺžiť telesnú záťažovú intervenciu, event. ju i zvýšiť. Prevencia obezity je lepšia než jej liečba.

Vaskulárna dysfunkcia u obéznych detí

Obézne deti (vek \geq 6 rokov až 15 – 18 rokov) mávajú sprievodný metabolický

syndróm (o niečo vyšší krvný tlak, miernu „metabolickú“ dyslipidémiu: \downarrow HDL-Ch, \uparrow triglyceridy, \uparrow zápalové markery) a ak u nich testujeme endotelovú funkciu, obvykle je poškodená (prvý stupeň aterosklerózy). Jedným z analyzovaných nových rizikových faktorov/markerov prítomnosti vaskulárneho poškodenia (napr. pri ICHS) je počet a funkcia cirkulujúcich progenitórnych buniek (CPB). Počet i funkcia CPB vypovedajú o regeneračnej schopnosti (kapacite) vaskulatúry. Autorka prezentovala dva súbory detí:

1. obézne (vek: 11 rokov, počet 90, BMI: 28),

2. normálne (vek: 12 rokov, počet 60, BMI v norme, t. j. < 24,0).

V prvom súbore bol o niečo vyšší TK, vyššia inzulínemia, vyššie triglyceridy a nižší HDL-Ch. Testovanie endotelovej funkcie zistilo endotelovú dysfunkciu (merané metódou „ischémie“ končatiny; po uvoľnení ischémie sa analyzovala veľkosť následnej perfúzie končatiny, ktorá je pri endotelovej dysfunkcii znížená). U obéznych sa tiež v cirkulácii preukázal nižší výskyt už spomínaných CPB buniek a ich horšia funkcia. Teda obézne deti mali už v tomto veku prítomné generalizované vaskulárne poškodenie.

Autorka ďalej referovala o intervencii týchto detí telesnou aktivitou (doba trvania 1 rok): o niečo klesol krvný tlak a lipidické parametre, poklesla intenzita endotelovej dysfunkcie, zvýšil sa počet CPB buniek a zlepšila sa aj ich funkcia. Ak však osoba prestane s telesnou aktivitou, veľmi rýchlo sa vráti do pôvodného stavu.

Veľmi cenná práca a sledovanie. Dáva nádej, že intenzívna prevencia obezity je možná a pre spoločnosť pravdepodobne veľmi potrebná.

Nutrícia – dá sa ovplyvniť intervenciou?

Isté klinické sledovania či malé štúdie hovoria o tom, že diétnou intervenciou môžeme redukovať telesnú hmotnosť asi o 2 % za rok (nejasné je, či tento úbytok pretrváva dlhodobo a či je možné dlhodobo udržať nižšiu telesnú hmotnosť). Aké tu máme možnosti?

- a) pokles príjmu jedla (hlavne kvantity),
- b) vzostup telesnej aktivity,
- c) pravdepodobne je veľmi dôležité edukovať (intervenovať) rodinu dieťaťa (psychológ, učiteľ a podobne).

Nedávno boli zverejnené výsledky klinickej štúdie DIRECT o vplyvu troch typov diét (nízkocukrovej, mediteránskej a nízkotukovej diéty) na pokles hmotnosti:

1. Všetky diéty znížili hmotnosť, ale najviac a najrýchlejšie nízkocukrová diéta. Zdá sa, že prispieva k pocitu sýtosti dieťaťa, čo môže byť dôležité.
2. Asi po 3 mesiacoch sa však v poklese telesnej hmotnosti nízkocukrová diéta „stretla“ s diétou mediteránskou. V efekte poklesu hmotnosti boli teda podobné.
3. Najmenej klesla hmotnosť pri nízkotučnej diéte.

Autor porovnával dve podskupiny detí – a to obézne versus normálne. Normálne deti zvýšia na diétny tukový popud oxidáciu tukov a znížia oxidáciu cukrov, efekt je okamžitý. Obézne deti toto nedokážu. Lepšia je teda primárna prevencia obezity u detí než jej liečba.

Prevencia detskej obezity – vplyv edukácie detí a diétny intervencie i intervencie v zmysle zvýšenia telesnej aktivity – športu na školách

Vzhľadom na epidemický rozmer obezity vo svete sa zdá, že si s ňou liečebne nevieme poradiť. Nezostáva teda nič iné, než sa sústrediť na jej primárnu prevenciu. To je úlohou celej spoločnosti – a to zmenou politiky výživy a produkcie potravín či ekonomie výroby, ale hlavne predaja potravín a plánovania životného štýlu (výstavba nových športových areálov, podpora masového športu). Svoju úlohu má tiež výchova k zdravému stravovaniu/športovaniu na školách, podobná výchova je vhodná i v rodinách.

Intervencia v škole/rodine by mala byť už v mladom detskom veku (6 – 7 rokov): potrebné je znížiť príjem prebytočného cukru či expozíciu televízie a iných médií zábavy, zvýšiť športo-

vane. V Nemecku sa tým autor systematicky zaoberá – je to nad sily lekára, treba zapojiť školu, rodinu a spoločnosť. Už druhý rok sledujú súbor detí (> 1000) vo veku 7 – 8 rokov. Ústrednou postavou je učiteľ (niekedy i lekár – pediater). Výsledky neprezentoval, ale tvrdil, že sú veľmi sľubné. Problémom je neskončiť s intervenciou. Dlho však trvá presvedčiť o tom spoločnosť, školu i občanov. Zdá sa ale, že lepšia cesta nie je.

Štúdia GISSI-HF: vplyv liečby statínom na výskyt kardiovaskulárnych príhod symptomatických pacientov s ChSZ

V predošlom prípade (L. Tavazzi) bola predstavená klinická štúdia GISSI-HF. Toto je druhá časť štúdie. Dôvody podávania statínov boli tiež založené na ich pleiotrópnom efekte (viď predošlá časť). Ďalším posmelením podania statínov osobám s ChSZ boli výsledky iných, početne malých štúdií (observačných, randomizovaných), ktoré naznačovali, že statínová liečba by tu mohla byť užitočná. Preto (podobne ako v prípade klinickej štúdie CORONA) sa spustila i táto klinická štúdia.

Trvala 3,9 roka a 4574 pacientov bolo rozdelených do ramena placebového (n = 2289 osôb) a do ramena rosuvastatínového (n = 2285 osôb), priemerný vek zaradených bol 68 rokov. Ďalšie charakteristiky: žien bolo len 23,8 %, priemerný BMI bol 27,1, priemerný TK 127/73 mmHg, výskyt predsieňovej fibrilácie bol 19,3 %, preknaná náhla cievna mozgová príhoda bola u 4,3 % osôb, periférne vaskulárne ochorenie sa vyskytlo u 8,1 % osôb, priemerná EF bola 33 %. Ostatné informácie už boli predtým (Dr. L. Tavazzi) uvedené. Osoby mali veľmi dobrú liečbu (aspirín: 44,6 %, nitráty: 32 %, kalciové blokátory: 10 %, digoxín: 40 %, diuretiká: 90 % a amiodaron: 20 % osôb, ostatná dôležitá neurohormonálna liečba už bola v prvej časti spomenutá).

Výsledky:

1. Celková mortalita (28,8 % v ramene rosuvastatínu versus 28,1 % v rame-

ne placebovom) mala hodnotu relatívneho rizika (RR) 1,0 (rozdiel nevýznamný aj po adjustácii na viaceré kofaktory).

2. Celková mortalita a hospitalizácia pre KV dôvody: nebol rozdiel vo výskyte v oboch liečených skupinách.
3. Druhotný cieľ (analýza výsledkov primárneho cieľa podľa jednotlivých podskupín – preknaná cievna mozgová príhoda, preknaný infarkt myokardu, celková mortalita, hospitalizácia pre KV dôvody) bez rozdielov v oboch ramenách liečby.
4. Ak sa analýza uskutočnila podľa etiológie srdcového zlyhania, tak nebol zistený rozdiel.
5. Trvalé prerušenie liečby: 35 % osôb, rovnako v placebovej i v rosuvastatínovej liečebnej podskupine.
6. Výskyt nežiaducich účinkov bol tiež v oboch podskupinách podobný.
7. Jestvoval rozdiel medzi oboma liečebnými skupinami podľa hladiny LDL-Ch (placebová skupina: 118/dl, rosuvastatínová: 89 mg/dl).

Zaujímavé ešte bolo porovnanie určitých charakteristík pacientov v štúdiách GISSI-HF a CORONA: počet zaradených (4574 osôb versus 5011 osôb), trvanie sledovania (3,9 rokov vs. 2,8 rokov), výsledkový cieľ (mortalita alebo hospitalizácia pre KV dôvody versus mortalita pre: nefatálny infarkt myokardu – nefatálnu cievnu mozgovú príhodu), pokles LDL-Ch v sére (27 % vs. 45 %), vek (68 r. vs. 73 r.), ICHS ako príčina ChSZ (40 % vs. 100 %), trieda NYHA III-IV (37 % vs. 63 %).

Záver: Liečba rosuvastatínom u pacientov s ChSZ (rôznej etiológie i rôznej systolickej funkcie) neovplyvnila v porovnaní s placebovou liečbou výskyt mortality či morbiditu. Teda len pre liečbu srdcového zlyhania sa statíny neindikujú. Sú však naďalej potrebné k prevencii vaskulárnych príhod, ktoré súvisia s prítomnosťou aterosklerotických plakov.

Priamy renínový inhibítor a kardioprotekcia". Zamerané na

dve nedávno publikované klinické štúdie z programu ASPIRE HIGHER

Štúdia ALOFT (ALiskiren Observation of heart Failure Treatment)

V pozadí vzniku tejto štúdie stáli isté poznatky: asi 50 % pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (ChSZ) zomiera asi do 4 rokov od vzniku diagnózy. Asi 90 % prípadov pacientov s ChSZ trpí dlhodobou hypertenziou (guidelines odporúčajú intenzívnu liečbu hypertenzie v prevencii vzniku ChSZ). Antihypertenzíva so súčasným blokovaním RAAS sa hodia pre liečbu/prevenciu srdcového zlyhávania.

Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť hlavne bezpečnosť a tolerabilitu aliskirenu (150 mg/d), pridávaného pacientom s ChSZ k štandardnej liečbe (išlo hlavne o sledovanie incidencie renálnej dysfunkcie, symptomatickej hypotenzie a hyperkaliémie). Trvala „len“ 12 týždňov, bola randomizovaná, dvojito slepá a placebom kontrolovaná, zaradených v nej bolo 302 pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním, všetci mali v anamnéze či v dokumentácii hypertenziu a pri zaradení do štúdie mali hladinu sérového BNP > 100 pg/ml, hoci mali dostupnú štandardnú liečbu ChSZ (mohli dostať ACE inhibítor i betablokátor, ale oba preparáty súčasne nie – z bezpečnostného hľadiska). Ďalším cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť vplyv aliskirenu (oproti placebo) na hladiny sérového BNP, NTproBNP, PRA a aldosterónu.

Výsledky:

a) tolerabilita liečby:

1. výskyt renálnej dysfunkcie: 1,9 % u pacientov s aliskirenovou liečbou versus 1,4 % u pacientov s placebovou liečbou (rozdiel štatisticky nevýznamný),
2. hypotenzia symptomatická (3,2 % aliskiren vs. 1,4 % placebo, nevýznamné),
3. hyperkaliémia $\geq 5,5$ mmol/l (6,4 % aliskiren a 4,8 % placebo, nevýznamný rozdiel);

b) účinnosť:

1. pokles sérového BNP (východzia hodnota 301 pg/ml aliskiren a 273 pg/ml placebo) o 61 pg/ml u aliskirenu

a o 12 pg/ml u placebo – 5-krát viac u aliskirenu, rozdiel štatisticky významný,

2. pokles sérového NTproBNP o 244 pg/ml (aliskiren) versus vzostup o 762 pg/ml (placebo), rozdiel významný,
3. pokles PRA (plazmatickej renínovej aktivity) o 5,71 ng/ml/h (aliskiren) versus o 0,97 ug/ml/h placebo, rozdiel významný,
4. pokles vylučovania aldosterónu močom o 9,24 nmol/d (aliskiren) versus o 6,96 nmol/d (placebo), rozdiel významný.

Teda: v štúdiu ALOFT mal aliskiren výbornú tolerabilitu liečby (ako placebo) po jeho pridaní k inej liečbe chronického srdcového zlyhávania. Okrem toho aliskiren priaznivo ovplyvnil (redukoval) neurohormonálnu aktiváciu pacientov s ChSZ (a to je obvykle spojené s dlhodobou dobrou prognózou).

Štúdia ALLAY (ALiskiren in Left ventricular hypertrophy)

V jej pozadí stoja isté poznatky: asi 30 % pacientov s arteriálnou hypertenziou mierneho – stredného stupňa trpí súčasne i prítomnosťou ľavokomorovej hypertrofiie. Hypertrofia ľavej komory je však prejavom remodelácie/poškodenia srdca, a preto asocjuje so zvýšeným rizikom výskytu KV príhod. Pokles (úprava?) TK vedie k redukcii hypertrofiie ľavej komory, ale rôzne lieky (pri rovnakom poklese TK) majú rôznu potenciu k redukcii hypertrofiie ľavej komory. Aj pri dobrej liečbe hypertenzie pretrváva riziko KV mortality a morbiditu. Preto hľadáme lepšie lieky alebo lepší antihypertenzívny liečebný prístup k zlepšeniu kardioprotekcie.

Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť kombináčnú liečbu „aliskiren + losartan“ v porovnaní s monoterapiou losartanom pri redukcii hypertrofiie ľavej komory (HĽK) u hypertonikov s HĽK. Merala sa zmena indexu masy ľavej komory pomocou vyšetrenia magneticou rezonanciou. Ďalšie ciele štúdie: porovnanie liečby aliskirenom a losartanom (schopnosť redukcii HĽK), zhodnotenie bezpečnosti liečby.

šlo o 36-týždňovú randomizovanú, dvojito slepú štúdiu. Zaradených tu bolo 465 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou, s BMI > 25 a s HĽK. Dva týždne sa podávali: (a) aliskiren 150 mg/d (a 34 týždňov 300 mg/d), (b) losartan 50 mg/d (a 34 týždňov 100 mg/d), (c) aliskiren 150 mg/d + losartan 50 mg/d (a 34 týždňov aliskiren 300 mg/d + losartan 100 mg/d). Bolo možné (ak to klinický stav vyžadoval) pridať diuretikum, kalciový blokátor či alfa-blokátor alebo vazodilatanciá – cieľom bolo dostať TK pod kontrolu, t. j. < 140/90 mmHg u väčšiny hypertonikov a u diabetikov až < 130/80 mmHg.

Výsledky:

- a) zmena indexu masy ľavej komory: aliskiren (- 5,4 %, 132 pacientov), losartan (- 4,7 %, 123 pacientov) a kombinácia (- 6,44 %, 136 pacientov), štatisticky nevýznamné u kombinácie versus losartan,
- b) aliskiren bol rovnako účinný ako losartan,
- c) bezpečnosť liečby: podobná vo všetkých troch ramenách liečby (nežiaduce príhody – vrátane vážnych, prerušenie liečby).

Štúdia teda preukázala, že aliskiren je tak účinný ako losartan pri redukcii HĽK u hypertonikov s nadváhou, a to pri liečbe v trvaní 36 týždňov. Kombináčná liečba (aliskiren + losartan) zabezpečila numericky (nie však štatisticky) lepšiu redukcii HĽK než tomu bolo v skupine s monoterapiou. Liečba bola bezpečná. Keďže redukcii HĽK súvisí s redukciiu mortality/morbiditu pacientov, je možné uvažovať i o orgánovej protektivitě aliskirenu, s cieľom poklesu KV mortality/morbiditu.

Priama renínová inhibícia a nefroprotektia

Diabetici tvoria obvykle veľmi rizikovú skupinu osôb. Väčšinou sú obézni, majú dyslipidémiu, menej sa pohybujú, trpia hypertenziou, a tak nie je prekvapujúce, že majú orgánové zmeny (štruktúry/funkcie) a zvýšenú KV (i celkovú) mortalitu/morbiditu. Isté vyšetrenia dovoľujú diabetikov stratifikovať na vysoko rizi-

kových a nízko rizikových. Zistenie proteínúrie je tu obzvlášť dôležité – trpí ňou asi 40 % diabetikov 2. typu a tieto osoby sú vysoko rizikové pre mortalitu (kardiovaskulárnu) alebo pre renálne zlyhanie s potrebou dialýzy (hovoríme tu tiež o „renálnom úmrtí“).

Štúdia AVOID (Aliskiren in the evaluation of proteinuria in Diabetes)

vyšla z istého poznania: diabetes a hypertenzia patria k vedúcim príčinám vzniku renálneho zlyhania. Liečba týchto pacientov sartanmi (ACE inhibítormi) odďaľuje výskyt príhod a renálne zlyhanie, ale nevie zabrániť vzniku nefropatie. Uvažuje sa o tom, že zlepšenie potlačenia aktivity RAAS pomocou aliskirenu by mohlo zlepšiť nefroprotekcii (významne lepšie ako pri liečbe ACE inhibítormi či sartanmi).

Primárnym cieľom štúdie bolo hodnotiť zmenu albuminúrie (podľa UACR) medzi vstupom do štúdie a koncom štúdie (24. týždeň) – a to aliskirenom (150 mg/d 3 mesiace, 300 mg/d ďalšie 3 mesiace) v porovnaní s placebom – avšak pacienti mali optimálnu liečbu hypertenzie a 100 mg/d liečbu losartanom (podľa odporúčaní guidelines a štúdie RENAAL). Ďalšie ciele štúdie: aká je proporcia (%) pacientov s ≥ 50% redukciiu albuminúrie v oboch ramenách štúdie. Ovplyvnenie TK. Hodnotenie bezpečnosti liečby.

Je to 24 týždňov trvajúca, randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná klinická štúdia s 599 pacientmi s miernou – stredne ťažkou hypertenziou, s diabetom 2. typu a s nefropatiou (UACR > 300 mg/g a < 3 500 mg/g). V ramene aliskirenovom bolo 301 pacientov a v placebovom 298 pacientov, priemerný TK bol 135/78 mmHg, hodnota UACR bola 513 mg/g, glomerulárna filtrácia 68 ml/min/m².

Výsledky:

- a) pokles TK bol v oboch ramenách liečby podobný,
- b) pokles albuminúrie: aliskirenové rameno o 18 %, placebové rameno vzostup o 2 %, teda rozdiel je 20 %. V polovici štúdie (vtedy podávaná len

dávka 150 mg/d aliskirenu) to bolo 12 %, a teda je tu „dávково závislý efekt“ (teraz skúmajú ešte vyššiu dávku aliskirenu v tejto oblasti než dávku 300 mg/d).

- c) proporcia (%) osôb v oboch ramenách liečby s $\geq 50\%$ redukciou UACR (albuminúrie): aliskirenové rameno liečby (24,7 %) vs. placebové rameno (12,5 %),
- d) v jednotlivých podskupinách (vek, pohlavie, hodnota vstupného UACR, hodnota vstupnej glomerulárnej filtrácie) bol všade aliskiren účinný a lepší ako placebo,
- e) úroveň glomerulárnej filtrácie poklesla v štúdií: aliskirenové rameno – z po-

zície 68,5 na 66,1 ml/min versus placebové rameno – z pozície 66,9 na 63,1 ml/min, teda aliskiren „spomalil“ zhoršovanie renálnej funkcie, f) bezpečnosť liečby veľmi dobrá; výskyt nežiaducich príhod bol podobný v oboch ramenách liečby (napr. hyperkaliémia: 5 % aliskirenové rameno, 5,7 % placebové rameno). V štúdií neboli pacienti s glomerulárnou filtráciou ≤ 30 ml/min/m².

Štúdiá teda preukázala, že u hypertonikov s diabetom 2. typu a nefropatiou i pri ich liečbe losartanom 100 mg/d a dobrou (optimálnou) antihypertenzívnou liečbou možno ďalšou liečbou

aliskirenom (300 mg/d) dosiahnuť významnú ďalšiu redukciu albuminúrie (o 20 %) oproti liečbe placebom. Mohlo by to znamenať ďalšie významné zlepšenie renálnej protekcie. Osoby mali dobre kontrolovaný TK, a tak tu ide o efekt „nezávislý“ na kontrole hypertenzie (tlaku). Liečba bola veľmi bezpečná.

prof. MUDr. Ján Murín

I. Interná klinika, FNsP a LF UK
Bratislava