

## II. česko-slovenský kardiovaskulární summit: Mozaika kardiovaskulárních onemocnění – od rizikových faktorů k srdečnímu selhání

A. Dukát, J. Murín

### MOZAIKA SRDCOVOCIEVNYCH OCHORENÍ – OD RIZIKOVÝCH FAKTOROV K SRDCOVÉMU ZLYHÁVANIU

Už po druhýkrát sa v priestoroch krásneho historického Mikulova stretlo vyše 500 lekárov z Čiech i Slovenska, aby sa zúčastnilo na II. Česko-slovenskom kardiovaskulárnom summite. Na organizácii summitu sa už tradične spoločne zúčastnili významné odborné spoločnosti z oboch krajín: Česká a Slovenská internistická spoločnosť – vedené svojimi prezidentami, Česká spoločnosť pro hypertenzi – vedená svojim prezidentom a Slovenská kardiologická spoločnosť – vedená jej prezidentkou. Stretnutie bolo organizované z edukačného grantu a logistiky, ktoré poskytla firma Abbott. Išlo o veľmi vydarené stretnutie, kde prednášali špičkoví odborníci v danej preberanej problematike z oboch krajín.

Docentka Goncalvesová ako prezidentka SKS uviedla Slovenský register akútneho srdcového zlyhávania (SLOVASEZ). Údaje u 860 pacientov (11 centier: 2 kardiocentrá, 2 krajské a 7 regionálnych nemocníc): 81 % pacientov (NYHA III/IV), 68 % osôb prijatých pre dekompenzáciu chronického srdcového zlyhania, etiológia: ICHS (67 %), komorbidity: hypertenzia (82 %), predsieňová fibrilácia (48 %), diabetes (42 %), renálna insuficiencia (31 %), anémia (38 %). Tlak krvný (TK) (systolický) vyšší ako 120 mmHg (70 %), QRS komplex širší ako 120 ms (21,5 %), ejekčná frakcia  $\geq 40$  %, (57 %). Liečba:

diuretiká (82 %), nitráty (18 %), inotropiká (6 %). Hosp. mortalita (9,1 %), doporučená liečba 76 % (blokátory RAAS), 56 % (betablokátory). Sú to prvé a veľmi užitočné údaje, ktoré slúžia ako prehľad o stave tejto nozologickej jednotky v krajine.

Profesor Widimský jr si postavil za úlohu rozobrať, či sú všetky kalciové blokátory rovnaké. Ide o základné anti-hypertenzíva s množstvom dôkazov pre redukciu kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Hlavné indikácie liečby: staršie osoby ( $\geq 65$  rokov), izolovaná systolická hypertenzia, ateroskleróza karotíd, angína pectoris, hypertenzia v gravidite, hypertrofia ľavej komory, ischemická choroba dolných končatín. Osobitne vyzdvihol verapamil (okrem úpravy TK aj pokles srdcovej frekvencie čo zlepšuje stav myokardiálnej ischemie). Verapamil neaktivuje sympatikus, pôsobí antiarytmicky a má antiaterogénne pôsobenie (štúdia VHAS). Je metabolicky priaznivý i pri liečbe hypertenzie u diabetikov (štúdie INVEST a BENEDIKT). Existuje i jeho významná a výhodná kombinácia s trandolaprilom (Tarka).

Profesorka Špinarová uviedla, akými ACE-inhibítormi liečiť pacienta po infarkte a pri chronickom srdcovom zlyhavaní, teda čo prinášajú retrospektívne štúdie s ACEI.

ACE-inhibítory sú vynikajúce lieky pre srdcové zlyhávania (SZ): pokles mortality o 23 %, mortality/morbidity až o 35 %. Uviedla údaje z dvoch kanad-

ských observačných štúdií (pacienti po infarkte a pacienti s chronickým SZ, obrovská databáza z reálnej praxe, analyzovaná mortalita vo vzťahu k typu ACEI, kde bol vynikajúci hlavne ramipril; boli rozdiely v charakteristikách pacientov i v dĺžke sledovania). Výborné boli však aj výsledky dánskej štúdie ( $> 1\ 600$  pacientov po prvom infarkte) analyzujúce mortalitu pacientov liečených viacerými ACE-inhibítormi (závisí na dávke, a ak je táto vhodná a dobrá, efekt liečby je výborný). Tu bol referenčným liekom trandolapril (vybratý pre výsledky klinickej štúdie TRACE). Je teda významný efekt dávky – dávka ACE-inhibítora je dôležitá a trandolapril a ramipril sú v tomto kontexte veľmi úspešné ACE-inhibítory.

Docent Gonsorčík sa zaoberal kardioprotektivitou fixnej kombinácie verapamil SR/trandolapril. Venoval sa hlavne kardioprotektívite tejto kombinácie (verapamil: pokles TK, pulzu, metabolicky neutrálny, klinické štúdie, anti-aterosklerotický efekt; trandolapril vynikajúci ACE-inhibítory) a nosnou bola klinická štúdia INVEST. Jej výsledky sú známe. Prezentoval svoju „štúdiu“, kde dosiahol efekty podobné ako v INVEST štúdiu – liečba účinná i bezpečná (diabetici i nediabetici s hypertenziou).

Profesor Dukát sa zaoberal novými trendmi v liečbe dyslipidemií po zverejnení štúdie ACCORD v N Engl J Med (2010). Poukázal na význam liečby aterogénnej dyslipidémie, ktorého globálnu epidémiu (metabolický syndróm a dia-

betes mellitus 2. typu) dnes právě zažíváme ve všech krajínách sveta. Je charakterizovaná zvýšenou koncentraciou aterogénnych na triacylglyceroly a apo C-III remnantných častíc, prítomnosťou kvalitatívne zmenených malých denzných LDL častíc so zvýšenou koncentraciou apoB, pri kvantitatívne normálnych, alebo iba ľahko zvýšených hodnotách LDL cholesterolu a taktiež kvantitatívnych, ale hlavne kvalitatívnych zmenách HDL cholesterolu. Upozornil na opakované výsledky viacerých štúdií, ktoré poukázali na význam triacylglycerolov vo vzťahu ku kardiovaskulárnemu riziku pacientov. Zvýšenie plazmatickej koncentrácie triacylglycerolov o 1 mM/l vedie u mužov ku 14% (u žien k 37%) zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Pokiaľ ide o rizikovosť nízkych koncentrácií HDL cholesterolu, závislosť je známa už z Framinghamskej štúdie a bola v klinike už opakovane potvrdená. Pokles LDL cholesterolu o 1 % vedie ku 1% zníženiu kardiovaskulárneho rizika, ale vzostup HDL cholesterolu o 1 % vedie ku 2 - 3% poklesu tohto rizika. Teda zvýšenie koncentrácie nízkého HDL cholesterolu predstavuje dnes jednu z ďalších možností sekundárnej prevencie rizikových pacientov. Význam subfrakcie malých denzných LDL častíc v procese aterogénny je dnes taktiež dobre známy. Ich vysoký aterogénny potenciál je sprostredkovaný celou škálou rôznych mechanizmov (zníženou afinitou k LDL receptorom, zvýšenou náchylnosťou ku oxidácii, zvýšeným transportom do sub-endoteliálneho priestoru, zvýšenou väzbou na proteoglykany v cievnej stene, zvýšenou tvorbou cytokínov a metalloproteínáz atď.). Epidemiologické údaje zo sledovaní diabetu na Slovensku ukázali, že prevalencia kombinovanej dyslipoproteinémie u novozistených pacientov s diabetes mellitus 2. typu dosahuje 50 %.

V marci 2010 boli publikované výsledky programu ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes). ACCORD Lipids štúdia potvrdila význam kombinovanej liečby statín +



fibrát právě u podskupiny pacientov s typickou dyslipidémiou u diabetu (relatívna redukcia rizika predstavovala 31 %).

Z hľadiska ďalšieho možného liečebného prínosu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa ako významné pre našu klinickú prax javia nedávno publikované výsledky podštúdie ACCORD-EYE (spomalenie progresie diabetickej retinopatie).

Profesorka Rosolová rozobrala problematiku reziduálneho vaskulárneho rizika a metabolického syndrómu. Rezi-duálne vaskulárne riziko je možné chápať z širšieho pohľadu ako absolútne riziko daného pacienta, ktoré zostáva aj

pri liečbe základných rizikových faktorov (cholesterolu: LDL cholesterolu, krvného tlaku, diabetu), aj pri nedostatočnom ovplyvnení životného štýlu. V užšom pohľade ide o riziko dané ďalšími rizikovými faktormi, a to predovšetkým aterogénnou dyslipidémiou (charakterizovanou predovšetkým zvýšenou koncentraciou triacylglycerolov a nízkou koncentraciou HDL cholesterolu u pacientov s normálnymi hodnotami LDL cholesterolu). A práve na túto dyslipidémiu sa sústreďuje dnes celosvetová iniciatíva R3i (Residual Risk Reduction Initiative) založená v r. 2008. Klinický význam aterogénnej dyslipidémie spočíva v tom, že je typická

u pacientov s metabolickým syndrómom a diabetes mellitus 2. typu. Rezi-duálne vaskulárne riziko je možné ovplyvniť zdravým životným štýlom, účinnou liečbou základných aj ďalších alarmujúcich rizikových faktorov, vrátane aterogénnej dyslipidémie. Aterogénny index plazmy je vhodné použiť pri sledovaní vaskulárneho rizika u pacientov s aterogénnou dyslipidémiou ([www.athero.org](http://www.athero.org), [www.saa.sk](http://www.saa.sk)).

Profesor Souček prezentoval výsledky štúdie O.B.E.Z.I.T.A (Účinnosť a bezpečnosť moxonidínu u pacientov s metabolickým syndrómom). Dala si za cieľ v rámci neintervenčného observačného klinického hodnotenia zistiť bezpečnosť liečby moxonidínom a posúdiť zmenu laboratórnych parametrov súvisiacich s metabolickým syndrómom. Liečba prípravkami, ktoré majú neutrálny vplyv na metabolizmus lipidov a pozitívny vplyv na glukózový metabolizmus totiž môže podstatne zlepšiť dlhodobú prognózu pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom. V 6-mesačnom sledovaní 748 pacientov s priemerným vekom 59 rokov, 54 % žien s nedostatočne kontrolovanou hypertenziou pri metabolickom syndróme (kritéria IDF) bola sledovaná liečba moxonidínom. V kombinovanej liečbe (81 %) bola najčastejšou dávkou 0,4 mg denne. Všetky sledované parametre (krvného tlaku, lipidového, glyci-

dového metabolizmu i pulzovej frekvencie) sa v priebehu sledovaného obdobia vysoko významne pozitívne zmenili po pridaní moxonidínu k doterajšej zavedenej liečbe. Navyše liečba bola dobre tolerovaná – až 98,8 % pacientov dokončilo uvedenú štúdiu.

Primárka Kaliská sa zaoberala dôležitým každodenným klinickým aspektom – fibriláciou predsiení u pacientov s hypertenziou. Táto asociácia je v klinickej praxi veľmi častá. Vzťah medzi týmito chorobnými jednotkami je dôležitý z viacerých dôvodov. Hypertenzia je nezávislý rizikový faktor vzniku tejto arytmie. Zapríčiňuje hypertrofiu myokardu ľavej predsene a dilatáciu predsiení.

Môže viesť ku koronárnej chorobe srdca, diastolickej a neskôr i systolickej dysfunkcii ľavej komory a chronickému srdcovému zlyhávaniu, čo sú asociované choroby s fibriláciou predsiení. Predsieňovú fibriláciu a hypertenziu spájajú viaceré patofyziologické mechanizmy. Sú to abnormality systému renin-angiotenzín-aldosteron, „stretch“ ľavej predsene, fibróza, hypertrofia predsieňového myokardu, sterilný zápal. Hypertenzia zvyšuje riziko trombogenézy a je nezávislým rizikovým faktorom tromboembolických komplikácií fibrilácie predsiení. A napokon pacienti s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory majú častejšie proarytmie po antiarytmikách.

V poslednej prednáške profesor Špinar rozobral záver trochu inak, lebo prehodnotil odporúčania pre diagnostiku a liečbu hypertenzie. Vychádzal z oficiálneho dokumentu Európskej spoločnosti pre hypertenziu z r. 2007. Delenie na päť základných antihypertenzív ostáva nezmenené. Hlavná diskusia sa vedie v otázke, či má byť liečba hypertenzie zahájená už pri vysokom normálnom krvnom tlaku a či je cieľovou hodnotou 130 mmHg a menej. Obe sú tvrdenia viac špekulatívne a zatiaľ nemajú podklad vo veľkej klinickej štúdii. Ak je nefarmakologická intervencia neúspešná, je doporučená farmakologická liečba pre prvý stupeň hypertenzie (140 – 159/90 – 99 mmHg). Liečebný cieľ TKs < 140 mmHg a TKd < 90 mmHg platí pre celú populáciu bez ohľadu na vek. Napriek uskutočneným piatim veľkým klinickým štúdiám prospešnosť liečby vysokého normálneho tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca, je odporúčanie v tejto indikácii nejasné. Dôvodom je predovšetkým fakt, že anti-hypertenzíva tu boli podávané z iného dôvodu, ako je pokles krvného tlaku (napr. ACE-inhibítory u normotenzných ischemikov – štúdie HOPE, EUROPA, PEACE). Pri kombinovanej liečbe je odporúčaná kombinácia predovšetkým ACE-inhibítora + Ca blokátora, prípadne ACE-inhibítora, či All antagonista + diuretikum. Neodporúčaná kombinácia je betablokátora + diuretikum a ACE-inhibítora + All antagonista. Meta-analýza 42 štúdií s kombinovanou liečbou ukázala, že kombinácia dvoch antihypertenzív je niekoľkonásobne účinnejšia, než zdvojnásobenie dávky v monoterapii. Dvojkombinácia sa odporúča ako prvý krok pri východiskovom tlaku > 160/100 mmHg a/alebo pacientov s I. stupňom hypertenzie a s vysokým rizikom orgánového postihnutia.

Kombinácia ACE-inhibítora + diuretika (štúdie PROGRESS, ADVANCE a HY-VET – vždy perindopril + indapamid) je účinná na zníženie krvného tlaku, oddialenia kardiovaskulárnych príhod a nezvyšuje výskyt nového diabetes mellitus. Kombinácia ACE-inhibí-





tora + Ca blokátora (štúdie INVEST, ASCOT, STAR a ACCOMPLISH). U posledne uvedenej štúdiu táto kombinácia znížila kardiovaskulárne komplikácie o 20 % viac, než kombinácia ACE-inhibítora + diuretikum (hydrochlorothiazid). Použitie fixných kombinácií má viaceré výhody. Môže byť v prvom kroku v liečbe hypertenzie a/alebo nadväzuje hneď na monoterapiu, ak táto nie je dostatočne účinná. Dokázané účinné fixné kom-

binácie sú ACE-inhibítora + diuretikum, AII blokátor + diuretikum a ACE-inhibítora + Ca blokátor.

Napriek tomu, že existencia J krivky nebola nikdy potvrdená, je jasné, že musí existovať dolná hranica krvného tlaku, pod ktorú by ďalšie zníženie bolo už nebezpečné. Epidemiologické štúdie ukazujú na vzostup kardiovaskulárnych príhod od tlaku 110/70 mmHg, intervenčné ukazujú, že vhodný cieľový tlak

sa zdá byť 120 – 140/70 – 80 mmHg. Statíny patria do liečby každého hypertonika, antiagreganciou do sekundárnej prevencie.

**prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP**

II. Interná klinika LF UK  
a UN Bratislava  
andrej.dukat@sm.unb.sk