

Úvodník

A. Dukát

Tohto roku, vďaka edukačnému grantu firmy Abbott ČR a SR, sa uskutočnilo mimoriadne vydarené podujatie, ktoré nadviazalo na dva veľmi úspešné predchádzajúce ročníky, ktoré spojili lekárov v dvoch krajinách Českej a Slovenskej republiky. Význam týchto odborných seminárov spočíval v tom, že dosiaľ sa podobné edukačné postgraduálne vzdelávanie týmto spôsobom v oboch krajinách v strede Európy naraz ešte nerealizovalo. Mottom tohtoročného vzdelávania bolo:

„Mozaika srdcovocievnych ochorení: čo nám vo farmakoterapii chýbalo“.

Postgraduálne semináre sa organizovali v období od 8. marca do 19. apríla. Uskutočnili sa v 8 mestách Českej a Slovenskej republiky 2 cykly sympózií pod názvom Twin City 2011 s podtitulom Mozaika srdcovocievnych ochorení, teda rozoberali aktuálnu kardiovaskulárnu problematiku v súčasnosti s poukázaním na možné liečebné prístupy. Uvedené mestá – teda dvojčiky – twin cities sa súčasne prepojiť obrazovým telemostom 8. a 29. 3. 2011 Praha (hotel Andel's) a Bratislava (Heineken Tower Stage), 9. 3. a 7. 4. 2011 Ostrava (Mestské kultúrne centrum) a Žilina (hotel Holiday Inn), 16. 3. a 13. 4. 2011 Plzeň (Angelo Hotel) a Banská Bystrica (Ministry of Fun, Centrum Europa) a 23. 3. a 19. 4. 2011 Brno (hotel International) a Košice (Spoločenský pavilón). Toto interaktívne postgraduálne vzdelávanie bolo veľmi efektívne, a preto vzbudilo záujem poslucháčov v oboch krajinách. Navyše prednášajúci boli špičkoví odborníci v danej problematike v oboch zúčastnených krajinách. Preto neprekvapila veľmi vysoká účasť lekárov.

Odbornými garantmi postgraduálneho vzdelávania a podujatia tohoto typu boli odborné lekárske spoločnosti z oboch krajín: Česká a Slovenská kardiologická spoločnosť, Česká a Slovenská internistická spoločnosť, Slovenská hypertenziologická spoločnosť a Inštitút metabolického syndrómu. Podujatie bolo zaradené do kontinuálneho medicínskeho vzdelávania v oboch krajinách a ako bolo spomenuté, nebolo by ho možné takto organizovať bez významnej finančnej a logistickej podpory vo forme edukačného grantu spoločnosti Abbott Česká a Slovenská republika.

PREHLADOVÉ PREDNÁŠKY

V prvom cykle sympózií pod názvom Prehľadové prednášky, zaznelo za predsedníctva doc. MUDr. E. Goncalvesovej, CSc., prof. MUDr. A. Dukáta, CSc., prof. MUDr. R. Česku, CSc., a prof. MUDr. J. Vítovca, CSc., 6 prednášok. Boli venované potenciálnym rozdielom medzi

blokátormi kalciových kanálov v liečbe hypertenzie, ovplyvneniu hypertenzie v rámci metabolického syndrómu, súčasným možnosťiam, dôkazom a limitáciami blokady RAAS, dôsledkom štúdie ACCORD pre prax, odporúčaniam KDOQI a ich implementácii do praxe vo svetle prehodnotenia ESH z roku 2009 a upstream terapií pri fibrilácii predsiení. Podujatie moderovali v SR herec a moderátor Štefan Skrúcaný a v ČR herečka a moderátorka Bára Štěpánová.

Variabilita TK – sú všetky blokátory kalciových kanálov rovnaké?

Prednáška prof. MUDr. J. Widimského, jr, CSc., z Centra pre hypertenziu III. internej kliniky 1. LF UK a VFN v Prahe bola venovaná potenciálnym rozdielom medzi blokátormi kalciových kanálov (BKK) v liečbe hypertenzie. V jej úvode poskytol prehľad antihypertenzných liekov. Hlavné triedy farmák vhodných pre úvodnú aj udržiavaciu liečbu hypertenzie (pre monoterapiu aj kombinovanú liečbu) sú ACE inhibítory (ACEI), AT1 blokátory (ARB), BKK, diuretiká a beta-blokátory (BB). Antihypertenzné látky vhodné prevažne pre kombináciu liečbu sú alfa-blokátory, centrálné pôsobiace látky a inhibítory renínu. BKK sú účinnejšie než ACEI na zníženie rizika cievnej mozgovej príhody (CMP) nad rámec poklesu tlaku krvi (TK). Pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) CMP bol pri poklese TK o 5 mmHg 0,74 pri BKK vs 0,88 pri ACEI. BKK veľmi významne znižujú TK nielen na periférnej, ale aj na centrálnej úrovni. Variabilita sTK (jej smerodajná odchýlka, SD) je významný prediktor prvej i následne CMP a kardiovaskulárnych (KV) príhod. V štúdií ASCOT-BPLA bolo sledovaných aj 2 011 pacientov s predchádzajúcou TIA. U pacientov s vyššou variabilitou sTK (vyššou SD – 9. a 10. decil) bolo riziko CMP i koronárnych príhod vyjadrené významne viac. Výsledky metaanalýzy A. J. S. Webba et al (2010) ukázali, že **BKK najviac zo všetkých tried antihypertenzív znižujú variabilitu sTK.** BKK je možné klasifikovať podľa chemickej štruktúry na dihydropyridíny a nondihydropyridíny (bezotiazepíny [diltiazem], fenylalkylamíny [verapamil]) a podľa dĺžky pôsobenia na 1. generáciu a 2. generáciu (3. generácia?). Denné dávkovanie najčastejších BKK pri hypertenzii (v abecednom poradí) je nasledovné: amlodipín 1× 5 – 10 mg, barnidipín 1× 10 – 20 mg, diltiazem retard 2× 90 – 180 mg, diltiazem SR 1× 240 mg, felodipín ER 1× 5 – 10 mg, isradipín SR 1× 5 – 10 mg, lacidipín 1× 2 – 6 mg, lercanidipín 1× 10 – 20 mg, nifedipín GITS 1× 30 – 60 mg, nifedipín XL 1× 40 – 80 mg, nisoldipín 2× 5 – 20 mg, nitrendipín 1× 10 – 20 mg, nivaldipín 1× 8 – 16 mg, verapamil SR 1× 120 – 480 mg.

V druhej časti svojej prednášky prof. Widimský, jr, uviedol rozdiely medzi BKK.

Dihydropyridínové (DHP) BKK sú selektívne vazodilatátory. Vedú k periférnej a koronárnej vazodilatácii, reflexnému zvýšeniu srdcovej frekvencie, kontraktility myokardu a spotreby kyslíka. Non-dihydropyridínové (non-DHP) BKK majú zhodný účinok na tkanivá srdca i ciev, a tým vyvážený farmakodynamický účinok. Vedú k periférnej a koronárnej vazodilatácii, úprave (poklesu) srdcovej frekvencie a redukcii inotropizmu. BKK sú teda dve skupiny s rozdielnym mechanizmom účinku. DHP BKK vedú k vazodilatácii (prevažne periférne cievy), zvýšenej aktivite sympatikového nervového systému u niektorých zástupcov a ich nežiaducimi účinkami sú opuchy, návaly horúčavy a tachykardia. Non-DHP BKK (verapamil) vedú k úprave srdcovej frekvencie, vazodilatácii (cievy, srdce), zníženej aktivite sympatikového nervového systému (verapamil) a ich nežiaducimi účinkami sú zápcha a bradykardia. Zvýšená srdcová frekvencia je nezávislý rizikový faktor. **Zvýšená srdcová frekvencia predstavuje marker zvýšenej sympatikovej nervovej aktivity a predpovedá:**

- * vyššie riziko hypertenzie; * ischemickú chorobu srdca; * ischémiu za prítomnosti koronárneho ochorenia; * KV mortalitu. Zvýšená sympatiková aktivita spája viaceré dôležité rizikové faktory ICHS – hypertenziu, DM, inzulínovú rezistenciu a aterosklerózu. Dlhodobu pôsobiacu non-DHP BKK vedú v porovnaní s dlhodobu pôsobiacimi DHP BKK k menšiemu poklesu TK (vs väčší pokles; štatisticky nesignifikantný rozdiel), poklesu srdcovej frekvencie (vs vzostup; $p < 0,001$) a poklesu hladiny noradrenalínu (vs vzostup; $p < 0,001$).

Štúdia VAMPHYRE (Verapamil vs Amlodipine in Patients with mild to moderate Hypertension during Rest and Exercise)

porovnávala účinok verapamilu a amlodipínu u pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou v pokoji a po záťaži. Hypertenzia je často spájaná s nárastom aktivity sympatikového nervového systému a zvýšenou mortalitou. Z toho vyplýva požiadavka, aby antihypertenzná liečba nezvyšovala ďalej aktivitu SNS, ale aby ju skôr potláčala. Cieľom štúdie VAMPHYRE bolo porovnať účinok verapamilu SR (Isoptin SR) a amlodipínu – dvoch kalciových blokátorov dlhodobu účinkujúcich na autonómne funkcie u hypertonikov. Do tejto medzinárodnej, multicentrickej, prospektívnej, dvojito-zaslepanej, randomizovanej, crossover štúdie porovnávajúcej verapamil SR 240 mg a amlodipín 5 mg bolo zaradených 144 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou. Pacienti v oboch skupinách dostávali prvé 4 týždne placebo. Ďalších 8 týždňov dostávali pacienti v 1. skupine verapamil a pacienti

v 2. skupine amlodipín. Nasledovalo prekříženie. Po ňom dostávali pacienti v obidvoch skupinách prvé 4 týždne placebo. Ďalších 8 týždňov dostávali pacienti v 1. skupine amlodipín a pacienti v 2. skupine verapamil. Plazmatická hladina noradrenalinu je ukazovateľom aktivity sympatika. Nárast hladiny noradrenalinu môže hrať úlohu pri vzniku hypertenzie a prispievať k nárastu KV rizika pri už rozvinutej hypertenzii. Verapamil SR znižoval výraznejšie než amlodipín plazmatické hladiny noradrenalinu v pokoji aj po záťaži. Plazmatické hladiny noradrenalinu boli v pokoji 1,32 nmol/l v ramene s verapamilom SR vs 1,59 nmol/l v ramene s amlodipínom ($p = 0,0011$) a po záťaži 2,06 nmol/l vs 2,32 nmol/l ($p = 0,01$). Verapamil SR kontroluje zmeny TK účinnejšie než amlodipín. Variabilita TK charakterizuje stupeň fluktuácie TK. Zvýšená variabilita (vyššie maximá a nižšie poklesy) zvyšuje riziko poškodenia cieľových orgánov. Variabilita TK bola signifikantne nižšia pri verapamile SR. Variabilita TK bola 2,87 mmHg² pri verapamile SR vs 3,68 mmHg² pri amlodipíne vs 5,24 mmHg² pri placebe (východisková hodnota) ($p < 0,0001$). Baroreflexná senzitivita charakterizuje účinnosť fyziologickej regulácie TK. Znížená citlivosť baroreceptorov je spojená s nárastom mortality u rizikových pacientov. Verapamil SR zlepšuje citlivosť baroreceptorov významnejšie než amlodipín. Baroreflexná senzitivita bola 1,81 msek/mmHg pri verapamile SR vs 1,35 msek/mmHg pri amlodipíne ($p = 0,01$). BKK majú rozdielny vplyv na renálne funkcie. DHP BKK vedú k dilatácii aferentnej arterioly bez dilatácie eferentnej arterioly. Výsledkom toho je vzostup tlaku v kapilárach glomerulu (PGC) a albuminúrie (AU). Non-DHP BKK (verapamil) vedú k dilatácii aferentnej aj eferentnej arterioly, výsledkom čoho je pokles PGC a AU. Markerom vysokého kardiovaskulárneho rizika je albuminúria, táto bola rozobraná s hľadiska rôznej antihypertenznej liečby u diabetikov 1. typu s hypertenziou. Účinok verapamilu na TK je komplexný. Spočíva vo vazodilatácii (redukuje influx kalcia, inhibuje aktiváciu sympatikového nervového systému [SNS], redukuje uvoľňovanie katecholamínov, neaktivuje systém renín-angiotenzín-aldosterón [RAAS]) a inhibíciou retencie sodíka a vody.

Klinické dôkazy z veľkých štúdií poukázali na priaznivé pôsobenie verapamilu SR (Isoptin SR) pri: * hypertenzii a ateroskleróze (štúdia VHAS); * hypertenzii a ischemickej chorobe srdca (ICHS), po infarkte myokardu (IM) (štúdie INVEST, DAVIT II); * hypertenzii a ICHS, syndróme angíny pectoris (štúdia APSIS); * hypertenzii a metabolickom syndróme (štúdie STAR/STAR-LET); * hypertenzii a diabetes mellitus (DM) 2. typu (štúdia BENEDICT). Účinok verapamilu SR (Isoptinu SR) na srdce, cievy a obličky spočíva v miernom znížení srdcovej frekvencie, antiarytmickom pôsobení, antiischemickom pôsobení, zlepšení diastolickej funkcie, antiaterogénom pôsobení a nefroprotektívnom pôsobení. Ako uviedol na záver prof. Widimský, jr, BKK sú heterogénnou skupinou. BKK najviac zo všetkých antihypertenzív znižujú variabilitu TK. BKK sú významnou

triedou antihypertenzív prvej voľby s veľkým množstvom dôkazov z veľkých štúdií. Originálny retardovaný verapamil (Isoptin SR) má významný antihypertenzný účinok, organoprotektívitu, dostatok dôkazov a výhodné neurohumorálne pôsobenie. U 70 – 80 % pacientov nepostačuje monoterapia. **Preferované 2-kombinácie antihypertenzív sú: BKK + ACEI (kombinácia voľby na základe výsledkov štúdií ASCOT a ACCOMPLISH); * ARB + dlhodobopôsobiaci BKK; * ACEI + diuretikum; * ARB + diuretikum.**

Ovplyvnenie hypertenzie v rámci metabolického syndrómu

Prof. MUDr. M. Souček, CSc., z II. internej kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brne, v úvode uviedol klinické kritériá metabolického syndrómu podľa NCEP ATP III. Sú nimi: * obvod pásu (u mužov > 102 cm, u žien > 88 cm); * koncentrácia TAG ($\geq 1,7$ mmol/l); * koncentrácia HDL-C (u mužov < 1,00 mmol/l, u žien < 1,30 mmol/l); * TK ($\geq 130/85$ mmHg); * glykémia nalačno ($\geq 5,6$ mmol/l). Hlavné triedy farmák vhodných pre úvodnú i udržiavaciu liečbu hypertenzie (pre monoterapiu i kombinačnú liečbu) sú: * BKK; * ACEI; * AT1 blokátory; * diuretiká; * BB. Antihypertenzné látky len pre kombinačnú liečbu sú: * alfablokátory; * centrálné pôsobiace látky. Z hľadiska vplyvu na metabolizmus je možné antihypertenzíva rozdeliť do troch skupín. Metabolicky negatívne sú BB a diuretiká. Metabolicky neutrálne sú BKK, alfa-blokátory a centrálné pôsobiace antihypertenzíva. Metabolicky pozitívne sú ACEI a ARB. **Výhody blokády systému renín-angiotenzín (RAS) v liečbe hypertenzie sú nasledovné:** * nie sú negatívne metabolické účinky na glycidový a lipidový metabolizmus; * zníženie inzulínovej rezistencie; * zamedzenie stratám draslíka pri diuretickej terapii; * spomalenie progresie diabetickej a nediabetickej nefropatie; * regresia zmoženého väziva v myokarde; * kardioprotektívny vplyv (zamedzenie dilatácie srdca). Nežiaduce účinky ACEI sú: * hypotenzia po užití prvej dávky; * zhoršenie obličkových funkcií; * vznik suchého kašľa; * hyperkalémia; * angio-neurotický edém; * iné. **Metabolické indikácie ACEI sú:** * DM; * porušená glukózová tolerancia; * metabolický syndróm; * ateroskleróza karotíd; * proteínúria/mikroalbuminúria; * hypertenzia spojená s hyperlipoproteinémiou; * hypertenzia a chronické zlyhanie srdca (SZ), stav po IM, dysfunkcia ľavej komory, hypertrofia ľavej komory, fibrilácia predsiení, nediabetická nefropatia. **Metabolické indikácie ARB sú:** * DM; * porušená glukózová tolerancia; * diabetická nefropatia; * metabolický syndróm; * proteínúria/mikroalbuminúria; * zlyhanie srdca; * stav po IM; * hypertrofia ľavej komory; * fibrilácia predsiení; * kašeľ vyvolaný ACEI. Incidencia nových prípadov DM pri antihypertenznej liečbe bola nasledovná: ACEI alebo ARB viedli k percentuálnemu zníženiu vzniku nového DM v štúdií CAPP o 21 %, v štúdií STOP-2 o 4 %, v štúdií HOPE o 35 %, v štúdií ALLHAT o 30 %, v štúdií ANBP2 o 33 %, v štúdií LIFE o 25 %, v štúdií SCOPE o 19 %, v štúdií CHARM o 22 % a v štúdií VALUE o 19 %. BKK

plus ACEI/ARB viedli k percentuálnemu zníženiu nového DM v štúdií INVEST o 15 %, v štúdií ALPINE o 100 % a v štúdií ASCOT o 30 %. BKK viedli k percentuálnemu zníženiu vzniku nového DM v štúdií STOP-2 o 3 %, v štúdií INSIGHT o 30 % a v štúdií ALLHAT o 15 %. Metaanalýza štúdií s antihypertenzívmi z hľadiska rizika vzniku DM (Elliott a Meyer, 2007) poukázala na pomer pravdepodobnosti pre vznik DM pri ARB 0,57 ($p < 0,0001$), pri ACEI 0,67 ($p < 0,0001$), pri BKK 0,75 ($p < 0,002$), pri placebe 0,77 ($p < 0,009$) a pri BB 0,90 (štatisticky nevýznamný rozdiel) v porovnaní s diuretikami (referencia). Nie je jasné, či lieky ovplyvňujúce RAS majú priamy antidiabetický účinok alebo či iba postrádajú diabetogénny účinok BB a amlodipín. V štúdií ASCOT viedla kombinácia metoprololu s/bez perindoprilu k poklesu výskytu prípadov novovzniknutého DM o 30 % v porovnaní s kombináciou atenololu s/bez tiazidového diuretika počas 5 rokov. Počet príhod bol 567 v ramene amlodipín s/bez perindoprilu vs 799 v ramene atenolol s/bez tiazidového diuretika (HR 0,70; $p < 0,0001$). Z hľadiska zníženia inzulínovej rezistencie majú výrazne pozitívny účinok (+20 až +25 %) moxonidín (Cynt), prazosín, doxazosín, celiprolol a telmisartan. Mierne pozitívny účinok (+10 až +15 %) majú ACEI a karvedilol. Pozitívny účinok (0 až +10 %) majú diltiazem a ARB. Mierne negatívny účinok (0 až -10 %) majú isradipín a furosemid. Výrazne negatívny účinok (-10 až -30 %) majú propranolol, metoprolol, atenolol, pindolol a hydrochlorotiazid. Centrálné pôsobiace látky sa rozdeľujú na 2 generácie. 1. generáciu tvoria agonisty centrálnych alfa2 receptorov: alfa-metyldopa, guanfacín a klonidín. 2. generáciu tvoria agonisty centrálnych imidazolínových receptorov I1: moxonidín a rilmenidín. Afinita centrálnych hypotenzív k alfa2 adrenergným a I1 imidazolínovým receptorom je nasledovná: alfa-metyldopa má afinitu k alfa2 adrenergným receptorom. Klonidín má afinitu k alfa2 adrenergným receptorom väčšiu než k I1 imidazolínovým receptorom. Moxonidín má afinitu k I1 imidazolínovým receptorom väčšiu než k alfa2 adrenergným receptorom a oveľa väčšiu než k I2 imidazolínovým receptorom.

Prof. Monhart predstavil výsledky štúdie OBEZITA (Účinnosť a BEZpečnosť moxonidínu u pacientů s metabolickým syndromem). Išlo o štatistickú analýzu dát 748 pacientov spĺňajúcich kritériá metabolického syndrómu a nedosahujúcich cieľové hodnoty TK. Charakteristika súboru pacientov bola nasledovná: v sledovanom súbore mierne prevažovali ženy (53,6 %) nad mužmi (46,4 %), priemerný vek sledovaných pacientov bol 59,2 roka, najmladší pacient mal 22 rokov a najstarší 87 rokov. Priemerná výška sledovaných pacientov bola 170 cm (149 – 197 cm). Priemerný BMI bol 32,6 kg/m² (20,9 – 51,4 kg/m²), priemerná hmotnosť sledovaných pacientov bola 94,1 kg (55 – 145 kg), priemerný obvod pásu bol 103,0 cm (68 – 150 cm). Laboratórne parametre pri úvodnej návšteve boli nasledovné: priemerná hodnota glykémie bola 6,6 mmol/l (3,8 – 21,9 mmol/l). Priemerná

hodnota TAG bola 2,5 mmol/l (0,6 – 14,1 mmol/l). Priemerná hodnota celkového cholesterolu bola 5,7 mmol/l (1,3 – 14,8 mmol/l). Priemerná hodnota HDL-C bola 1,2 mmol/l (0,4 – 6,7 mmol/l). Ženy mali štatisticky významne vyššie hodnoty HDL-C než muži (priemerná hodnota 1,2 mmol/l vs 1,1 mmol/l; $p < 0,001$). Priemerná hodnota sTK bola 156,3 mmHg (125 – 220 mmHg), priemerná hodnota dTK bola 93,7 mmHg (69 – 130 mmHg). Zo závažných KV príhod pri úvodnej návšteve ($n = 748$) malo 11,4 % pacientov CMP/TIA; 10,2 % pacientov IM; 7,8 % pacientov kongestívne zlyhanie srdca; 12,8 % pacientov diabetickú nefropatiu; 52,4 % pacientov DM; 4,8 % pacientov renálne zlyhanie; 29,9 % pacientov hypertrofiu ľavej komory a 26,7 % pacientov ICHS/angínu pectoris. Zo súčasnej antihypertenznej liečby pri úvodnej návšteve ($n = 748$) užívalo 2,9 % pacientov centrálné pôsobiace antihypertenzíva; 48,4 % pacientov diuretiká; 35,2 % pacientov BB; 63,0 % pacientov ACEI; 20,1 % pacientov ARB; 46,8 % pacientov BKK; 1,7 % pacientov alfa-blokátory a 2,9 % pacientov iné liečivá. Zo súčasnej liečby pri úvodnej návšteve ($n = 748$) užívalo 20,1 % pacientov fibráty; 54,9 % pacientov statíny; 34,2 % pacientov perorálne antidiabetiká a 15,0 % pacientov iné liečivá. Priemerná hodnota LDL-C bola 3,5 mmol/l (1,0 – 6,5 mmol/l). Najčastejším dôvodom liečby prípravkom Cynt bola nedostatočná účinnosť súčasnej antihypertenznej liečby (604 pacientov; 80,7 %). Ďalšími dôvodmi boli novo-diagnostikovaná hypertenzia (115 pacientov; 15,4 %), intolerancia súčasnej antihypertenznej liečby (30 pacientov; 4,0 %) a iné (10 pacientov; 1,3 %). U niekoľkých pacientov sa vyskytlo viac dôvodov nasadenia súčasne a u 12 pacientov (1,6 %) nebol dôvod liečby uvedený. Najčastejšie aplikovaná dávka prípravku Cynt bola 0,4 mg v prípade monoterapie (44,9 % pacientov) aj kombinácie (59,8 % pacientov). Liečbu v kombinácii pri úvodnej návšteve ($n = 609$) tvorili diuretiká u 53,0 % pacientov, BB u 38,1 % pacientov, ACEI u 67,8 % pacientov, ARB u 22,8 % pacientov, BKK u 50,7 % pacientov, alfa-blokátory u 1,5 % pacientov a iné liečivá u 3,1 % pacientov. Celkovo 50 pacientov malo uvedenú liečbu v kombinácii, ale nebol vyplnený žiadny z prípravkov kombinovanej terapie. Naopak 11 pacientov malo uvedenú monoterapiu a pritom bolo zahrnuté aj iné antihypertenzívum. K zmene antihypertenznej terapie došlo u 99 pacientov (13,4 %) pri kontrolnej návšteve a u 43 pacientov (5,8 %) pri záverečnej návšteve. **V priebehu liečby došlo k štatisticky významnému poklesu sTK aj dTK ($p < 0,001$). Pri kontrolnej návšteve došlo k poklesu sTK v priemere o 9,9 % oproti vstupnej návšteve a pri záverečnej návšteve bol dosiahnutý pokles až o 13,8 %. V prípade dTK boli zodpovedajúce poklesy 9,8 % a 13,5 %.** V priebehu liečby došlo k štatisticky významnému poklesu srdcovej frekvencie ($p < 0,001$). Pri kontrolnej návšteve došlo k poklesu srdcovej frekvencie v priemere o 4,4 % oproti vstupnej návšteve a pri záverečnej návšteve bol dosiahnutý pokles až o 6 %. Pri záverečnej návšteve bol preukázaný

štatisticky významný pokles hmotnosti ($p < 0,001$) aj obvodu pásu ($p < 0,001$) oproti vstupnej návšteve. V priebehu liečby došlo k štatisticky významnému poklesu glykémie meranej nalačno ($p < 0,001$). Hodnota TAG tiež štatisticky významne poklesla oproti úvodnej návšteve ($p < 0,001$). V priebehu liečby došlo k štatisticky významnému poklesu hladiny celkového cholesterolu ($p < 0,001$), hodnota HDL-C štatisticky významne stúpla oproti úvodnej návšteve ($p < 0,001$). Názor na liečbu pri hodnotení pacientom bol výborný v 54,3 %; dobrý v 42,6 %; uspokojivý v 2,2 %; zlý v 0,1 % a neuvedený v 0,8 %. Názor na liečbu pri hodnotení lekárom bol výborný v 59,4 %; dobrý v 34,0 %; uspokojivý v 3,9 %; zlý v 0,0 % a neuvedený v 2,7 %. Najčastejší názor na liečbu bol výborný. Pri hodnotení pacientom bol výborný názor na liečbu uvedený v 54,3 %; pri hodnotení lekárom v 59,4 %. Väčšina záznamov bola bez problémov (stupeň 0 = 86,1 %). V 104 (13,9 %) prípadoch sa vyskytli v záznamoch menšie nezrovnalosti a minimum nečitateľných údajov (stupeň 1). Žiadny záznam nebol hodnotený stupňom 2 (veľké nezrovnalosti a mnoho nečitateľných záznamov) ani stupňom 3 (známky podozrenia na podvod). Ako uviedol na záver prof. Monhart, **moxonidín znižuje nadmernú aktivitu sympatika, znižuje periférnu rezistenciu, znižuje inzulínovú rezistenciu, redukuje hypertrofiu ľavej komory srdca a poskytuje možnosť dávkovania rôznych síl, 1× denne. Predstavuje moderný prístup v antihypertenznej terapii. Adekvátne kontroluje TK a priaznivo ovplyvňuje známe rizikové faktory** (porucha metabolizmu glukózy a DM, porucha lipidového metabolizmu, mikroalbuminúria, dysfunkcia cievneho endotelu). Centrálne pôsobiace antihypertenzíva sú vhodné pre liečbu metabolického syndrómu. Ovplyvňujú priaznivo hodnotu sTK, dTK a tiež tepovú frekvenciu. Majú priaznivý vplyv na ďalšie metabolické parametre metabolického syndrómu. Sú dobre znášané pacientmi a hodnotené lekáromi. **Cynt je vhodný do kombináčnej liečby hypertenzie TK v liečbe metabolického syndrómu.**

Blokáda RAAS – súčasné možnosti, dôkazy a limitácie

Súčasným možnostiam, dôkazom a limitáciám blokády systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) sa vo svojej prednáške zaoberal doc. MUDr. J. Gonsorčík, CSC., z Kliniky kardiológie LF UPJŠ a VÚSCH, a.s., Košice. Porovnal vývoj štandardizovanej úmrtnosti na ICHS u 65- a viacročných osôb vo vybraných krajinách Európy v rokoch 1971 – 2009. Doc. Gonsorčík vysvetlil koncepciu kardiovaskulárneho kontinua a prechod od hypertenzie k zlyhaniu srdca. Hypertenzia, obezita a DM vedú k vzniku hypertrofiu ľavej komory, diastolickej dysfunkcie, zlyhania srdca a smrti. Hypertenzia, fajčenie, dyslipidémia a DM vedú k vzniku infarktu myokardu, systolickej dysfunkcie, zlyhania srdca a smrti. Hypertrofia ľavej komory môže viesť ku vzniku infarktu myokardu. Prechod od normálnej štruktúry a funkcie ľavej komory (hypertenzia) cez remodeláciu ľavej

komory (hypertrofia ľavej komory, infarkt myokardu) až po subklinickú dysfunkciu ľavej komory (diastolická dysfunkcia, systolická dysfunkcia) trvá desaťročia. Prechod od zjavného zlyhania srdca po smrť trvá mesiace. RAAS pozostáva z niekoľkých zložiek: angiotenzinogén je enzýmom renín konvertovaný na angiotenzín I, ten je angiotenzín konvertujúcim enzýmom (ACE) konvertovaný na angiotenzín II a ten vedie k uvoľneniu aldosterónu. Väzba angiotenzínu II na AT1 receptory vedie k vaskulárnemu rastu, vazokonstrikcii a retencii soli. RAAS je možné ovplyvniť na niekoľkých úrovniach: na úrovni uvoľňovania renínu inhibítormi renínu, na úrovni ACE inhibítormi ACE, na úrovni AT1 receptorov antagonistami receptora pre angiotenzín II a na úrovni aldosterónu antagonistami aldosterónu. Maňžment farmakoterapie hypertenzie pozostáva zo zníženia/optimalizácie TK (ambulantný, domáci, 24-hodinový, systolický/diastolický, stredný, pulzový, centrálny – aortálny), ovplyvnení celkového/reziduálneho KV rizika, orgánovej protekcie (kardiovaskulárnej, renálnej), ovplyvnení celkovej/KV morbidity a mortality a ovplyvnení compliance/adherencie a kvality života. Z pôvodných 6 tried antihypertenzív (tiazidové diuretiká, ACEI, ARB, BKK, BB a alfa-blokátory) sa v Odporúčaniach Európskej spoločnosti hypertenzie (ESH)/Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2007 na základe výsledkov štúdií ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ASCOT a ONTARGET uvádzajú kombinácie medzi 4 triedami antihypertenzív: tiazidovými diuretikami, ACEI, ARB a BKK pre ich výrazný antihypertenzívny efekt, KV protekciu a optimálnu tolerabilitu. Liečba ovplyvňuje prognózu ICHS, ktorá závisí od progresie/stability koronárnej aterosklerózy, rekurentnej/refraktérnej ischémie, hibernácie myokardu, (ne)fatálneho, (ne)komplikovaného IM, revaskularizačných výkonov a arytmií (fibrilácia/flutter predsiení, komorová tachykardia/fibrilácia, bradyarytmie).

Do štúdie INVEST boli zahrnutí hypertonicí s chorobou koronárnych artérií, z ktorých 32 % malo predchádzajúcu IM a 5 % predchádzajúcu NCMP. Nábor do štúdie prebiehal v rokoch 1998 – 2001. Počet pacientov-rokov liečby bol 60 955. Priemerná dĺžka ďalšieho sledovania bola 2,7 roka. Cieľom štúdie bolo porovnanie verapamilu + trandolaprilu vs atenololu + hydrochlorotiazidu v prevencii mortality a morbidity u hypertonicov s koronárnou chorobou srdca. V oboch ramenách došlo k významným zníženiam TK: v ramene s verapamilom o 18,7/10 mmHg a v ramene s atenololom o 19/10,2 mmHg. Celková ročná miera udalostí pre primárny zložený ukazovateľ bola 3,6 % pre verapamil a 3,7 % pre atenolol. Medzi skupinami s liečbou neboli pozorované žiadne rozdiely v ktorejkoľvek z primárnych alebo sekundárnych premenných. Trio štúdií s ICHS bez zlyhania srdca zahŕňalo štúdiu HOPE s ramiprilom u pacientov s vysokým rizikom bez SZ, štúdiu EUROPA s perindoprilom u pacientov so stredným rizikom bez SZ a štúdiu PEACE s trandolaprilom u pacientov s nízkym rizikom bez SZ a s ejekčnou frakciou ľavej komory

(EFLK) > 40 %. S klesajúcim rizikom pacienta stúpalo riziko štúdie. V štúdií PEACE bola incidencia primárneho endpointu 22,5 % v ramene s placebom vs 21,9 % v ramene s trandolaprilom (HR 0,96; p = 0,43). Došlo k nesignifikantnému poklesu celkovej mortality o 11 % (HR 0,89; p = 0,13) a nekardiovaskulárnej mortality o 17 % (HR 0,83; p = 0,09). Trandolapril viedol k signifikantnému poklesu novovzniknutého DM o 17 % (HR 0,83; p = 0,01), hospitalizácie pre SZ o 23 % (HR 0,77; p = 0,05) a hospitalizácie a smrti pre SZ o 25 % (HR 0,75; p = 0,02). Dlhohrvajúce štúdie s trandolaprilom ukázali benefit u pacientov s vysokým KV rizikom (dokázaný efekt na morbiditu, KV morbiditu, mortalitu a hospitalizácie za viac ako 10 rokov) aj s nízkym KV rizikom (dokázaný efekt na novovzniknutý DM, novovzniknuté SZ, mortalitu pri SZ a nekardiovaskulárnu mortalitu za viac ako 5 rokov). Patofyziologické účinky angiotenzínu II zahŕňajú abnormálnu vazokonstrikciu, zvýšenú hladinu PAI-1/trombózu, agregáciu trombocytov, produkciu superoxidu, rast hladkej svaloviny ciev, rast myocytov, zvýšenú hladinu kolagénu, zvýšenú hladinu endotelínu, zvýšenú hladinu vazopresínu, zvýšenú hladinu aldosterónu, aktiváciu sympatikového nervového systému a zvýšenú kontraktilitu.

Podľa odporúčaní pre manažment arteriálnej hypertenzie z roku 2010 sú ARB preferované: * pri zlyhaní srdca; * po infarkte myokardu; * pri diabetickej neuropatii; * pri hypertrofii ľavej komory; * pri proteínúrii/mikroalbuminúrii; * pri fibrilácii predsiení; * pri metabolickom syndróme; * pri kašli indukovanom ACE inhibítormi. V štúdií LIFE, ktorá porovnávala losartan vs atenolol u pacientov s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory, bol nesignifikantný rozdiel medzi obidvomi liekmi v poklese TK. Losartan viedol k zníženiu rizika NCMP a DM. V štúdií IDNT, ktorá porovnávala irbesartan vs amlodipín vs placebo u pacientov s hypertenziou, DM a nefropatiou, bol nesignifikantný rozdiel medzi obidvomi liekmi v poklese TK. Irbesartan viedol k spomaleniu progresie nefropatie. V štúdií RENAAL, ktorá porovnávala losartan vs placebo u pacientov s hypertenziou, DM a nefropatiou, viedol losartan k zníženiu progresie nefropatie. Rozdiel medzi losartanom a placebom v KV morbidite bol nesignifikantný. Ďalšími štúdiami, ktoré porovnávali antagonisty angiotenzínu II v liečbe hypertenzie, boli štúdie OPTIMAAL, Val-Heft, ELITE II, SCOPE, VALUE, VALIANT, CHARM, ONTARGET a TRANSCEND. V štúdií VALIANT nevedol valsartan ani jeho kombinácia s kaptoprilom k štatisticky signifikantnému zníženiu rizika IM, ani hospitalizácie pre anginu pectoris u pacientov po IM v porovnaní s kaptoprilom počas 3 rokov. Podobne v štúdií ONTARGET nevedla kombinácia telmisartan + ramipril k štatisticky signifikantnému zníženiu mier kumulatívneho rizika v porovnaní s ramiprilom počas 4 rokov. Počet prerušení liečby bol štatisticky signifikantne vyšší v ramene s ramiprilom + telmisartanom v porovnaní s ramenom s ramiprilom (2 495 vs 2 099, RR 1,20; p < 0,0001). Dôvodmi pre ukončenie liečby boli hypotenzia

(406 pacientov v ramene s ramiprilom + telmisartanom vs 149 pacientov v ramene s ramiprilom; RR 2,75; p < 0,0001), synkopa (29 pacientov vs 15 pacientov, RR 1,95; p = 0,032); kašeľ (392 pacientov vs 360 pacientov, RR 1,10; p = 0,1885), hnačka (39 pacientov vs 12 pacientov, RR 3,28; p = 0,0001), angioedém (18 pacientov vs 25 pacientov; RR 0,73; p = 0,30) a zhoršenie renálnych funkcií (94 pacientov vs 60 pacientov, RR 1,58; p = 0,0050). Mechanizmus účinku eprosartanu spočíva v blokáde väzby angiotenzínu II na AT1 receptory na noradrenergických zakončeníach sympatikového nervového systému a krvných cievach. V štúdií MOSES bolo 1 405 pacientov na 1. deň randomizovaných na eprosartan 600 mg raz denne vs nitrendipín 10 mg raz denne. Na 3. týždeň bola dávka eprosartanu zvýšená na 800 mg raz denne a dávka nitrendipínu na 20 mg raz denne, ak nebola dosiahnutá cieľová hodnota TK < 140/90 mmHg. Na 6. týždeň bolo v obidvoch ramenách pridané ďalšie antihypertenzívum (kombinačná terapia s antihypertenzívami s výnimkou ACEI a ARB), ak nebola dosiahnutá cieľová hodnota TK < 140/90 mmHg. Na 9. týždeň bola zvýšená dávka alebo pridané iné ďalšie antihypertenzívum (kombinačná terapia s antihypertenzívami s výnimkou ACEI a ARB), ak nebola dosiahnutá cieľová hodnota TK < 140/90 mmHg. Nasledovalo ďalšie sledovanie v trvaní 2 - 4 roky. Eprosartan viedol k štatisticky signifikantnému zníženiu primárneho cieľového parametra morbidity a mortality o 21 % (p = 0,014) a sekundárneho cieľového parametra cerebrovaskulárnych príhod o 25 % (p = 0,02) a kardiovaskulárnych príhod o 25 % (p = 0,06) v porovnaní s nitrendipínom počas 1 600 dní. Progresia dysfunkcie ľavej komory prebieha od včasnej kontraktilnej dysfunkcie cez zvýšenie napätia steny a reaktívnu hypertrofiu až po remodeláciu pod vplyvom neuroendokrinných mechanizmov. Liečba pacienta po IM so systolickou dysfunkciou ľavej komory vs zlyhaním srdca závisí od závažnosti poškodenia ľavej komory. Pri najľahšom stupni závažnosti poškodenia ľavej komory sa podávajú protidoštičkové lieky + BB + statíny. Pri systolickej dysfunkcii ľavej komory alebo akútnom zlyhaní srdca sa k nim pridávajú ACEI plus ARB (štúdie SAVE, AIRE, TRACE, VALIANT a CHARM). Pri systolickej dysfunkcii ľavej komory a akútnom zlyhaní srdca sa k nim pridávajú spironolaktón a eplerenón (štúdie RALES a EPHESES). V štúdií TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) viedol trandolapril 1x denne k zníženiu celkovej mortality počas 4 rokov o 22 % v porovnaní s placebom (RR 0,78; p = 0,001). Štúdia TRACE preukázala u pacientov po IM s dysfunkciou ľavej komory vysoko významnú redukciu kardiovaskulárnej smrti o 25 % (p = 0,001), ťažkého SZ o 29 % (p = 0,004), reinfarktu o 14 % a náhlejšej smrti o 24 % (p = 0,03). V štúdií TRACE mali rizikovní pacienti väčší benefit z liečby trandolaprilom. Redukcia rizika po 36 mesiacoch liečby trandolaprilom v dávke 2 - 4 mg bola u hypertonikov (n = 402) 41 vs 15 % u normotonikov (p = 0,03) a u diabetikov (n = 237) 36 vs 18 % u nediabetikov (p = 0,01). Ná-

sledkami fibrózy a hypertrofiie ľavej komory sú na jednej strane tuhosť (stiffness), ktorá vedie k diastolickej dysfunkcii s následným zlyhaním srdca, a na druhej strane heterogenita, ktorá vedie k systolickej dysfunkcii a arytmiám s následnou náhlou srdcovou smrťou. V štúdií EPHESES bolo podanie eplerenonu (Inspra) do 7. dňa od vzniku IM spojené s najväčšou redukciou náhlejšej kardiálnej smrti. Štandardná terapia plus eplerenón viedla k 37% redukcii rizika náhlejšej kardiálnej smrti (HR 0,63; p = 0,002) a 23% redukcii rizika smrti z akejkoľvek príčiny (HR 0,77; p = 0,003) v porovnaní so štandardnou terapiou plus placebom počas 2 rokov. KV kontinuum prebieha od rizikových faktorov (izolovaná systolická hypertenzia, DM, hypertenzia) cez aterosklerózu a hypertrofiu ľavej komory, IM a NCMP, remodeláciu, dilatáciu komôr a kognitívnu dysfunkciu, kongestívne zlyhanie srdca/sekundárnu NCMP, koncové štádium ochorenia srdca/mozgovú demenciu a demenciu až po kardio/cerebrovaskulárnu smrť. Renálne kontinuum prebieha od vyššie uvedených rizikových faktorov cez endotelovú dysfunkciu, mikroalbuminúriu, makroproteínúriu a nefrotickú proteínúriu až po koncové štádium ochorenia obličiek. Ako uviedol na záver doc. Gonsorčík, farmakologická blokáda RAAS je možná na viacerých úrovniach v monoterapii alebo kombinačnej liečbe. K dispozícii sú morbiditné údaje. Poskytuje orgánovú a metabolickú protekciu. Má však svoje limitácie.

Štúdia ACCORD – čo z nej zaznieva pre prax

Prednáška prof. MUDr. J. Murína, CSc., z I. Internej kliniky LF UK a UN Bratislava bola venovaná dôsledkom štúdie ACCORD pre prax. Ako uviedol v jej úvode, napriek intenzívnej liečbe statínmi až 65 - 75 % pacientov má naďalej zvýšený výskyt kardiovaskulárnych príhod. Príčinou tohto 65 - 70% reziduálneho rizika napriek ovplyvneniu LDL-C je aterogénna dyslipidémia. Je charakterizovaná hladinou TAG > 1,7 mmol/l, hladinou HDL-C < 1,0 mmol/l u mužov a < 1,3 mmol/l u žien, prítomnosťou malých denzných LDL častíc, hodnotou AIP > 0,1 a hladinou apoB > 0,9 g/l. Hladina TAG vyššia ako 1,5 mmol/l koreluje s vyšším výskytom aterogénnych malých denzných LDL častíc. Aterogénna dyslipidémia je prítomná u pacientov s DM 2. typu (DM2), metabolickým syndrómom a vysokým KV rizikom. DM2 má v SR 350 000 pacientov. Až 60 % pacientov má zvýšené TAG (> 1,7 mmol/l) a nízky HDL-C (< 1,0 mmol/l u mužov a < 1,3 mmol/l u žien). Metabolický syndróm má 20 - 30 % populácie SR a 42 % 70-ročných osôb. Vysoké KV riziko má 40 % pacientov po IM, ktorí majú nízky HDL-C a majú 3-násobne vyššiu úmrtnosť do mesiaca až 1 roka. Až 70 % mužov s ICHS má nízky HDL-C (< 1,0 mmol/l). Napriek dosahovaniu nízkych hladín LDL-C (< 1,8 mmol/l) vysokými dávkami statínov, pacienti so zvýšenými TAG alebo nízkym HDL-C zostávajú vo vysokom KV riziku. V post-hoc analýze štúdie PROVE IT-TIMI 22 mali pacienti s hladinou TAG ≥ 2,3 mmol/l a hladinou LDL-C < 1,8 mmol/l o 64 % vyššie riziko smrti, IM a akútneho koronárneho syn-

drómu v porovnaní s pacientmi s hladinou TAG < 2,3 mmol/l. V post-hoc analýze štúdie TNT mali pacienti s hladinou HDL-C < 1,0 mmol/l a hladinou LDL-C < 1,8 mmol/l o 61 % vyššie riziko väčšiny KV príhod v porovnaní s pacientmi s hladinou HDL-C ≥ 1,4 mmol/l. Z uvedeného vyplýva potreba komplexne ovplyvniť lipidové parametre. Prečo je štúdia ACCORD v centre našej pozornosti a aký má význam pre klinickú prax? Predpokladá sa, že v blízkej dobe (po roku 2020) stúpne výskyt KV ochorení hlavne v dôsledku starnutia a diabetu. Od roku 2010 do roku 2030 stúpne počet obyvateľov sveta zo 7 miliárd na 8,4 miliardy, Európy z 891 miliónov na 897 miliónov a Severnej Ameriky zo 477 miliónov na 555 miliónov. Počet prípadov DM stúpne vo svete z 285 miliónov (6,4 %) na 438 miliónov (7,7 %), v Európe z 55,2 milióna (6,9 %) na 66,2 milióna (8,1 %) a v Severnej Amerike z 37,4 milióna (10,2 %) na 53,2 milióna (12,1 %). Počet prípadov porušenej glukózovej tolerancie stúpne vo svete z 344 miliónov (7,8 %) na 472 miliónov (8,4 %), v Európe zo 66,0 milióna (8,9 %) na 72,2 milióna (9,5 %) a v Severnej Amerike z 36,6 milióna (10,4 %) na 49,1 milióna (11,6 %). V štúdií S. M. Haffnera et al (1998), do ktorej bolo zahrnutých 1 373 nediabetikov a 1 059 diabetikov vo veku 45 – 60 rokov, bola 7-ročná miera incidencie IM u u pacientov bez DM a bez IM 3 %, u pacientov bez DM a s IM 18 % (p < 0,001), u pacientov s DM a bez IM 21 % a u pacientov s DM a s IM 45 % (p < 0,001). Ďalšie dôvody pre štúdiu ACCORD boli nasledovné: pacienti s DM2 zameriavajú na KV ochorenia 2- až 4x častejšie ako pacienti bez diabetu. Prevalencia DM2 je vysoká po celom svete, a preto prevencia KV ochorení týchto pacientov je výzvou pre celé zdravotníctvo. Mikrovaskulárne komplikácie diabetu znamenajú veľké náklady pre celé zdravotníctvo, pretože sú hlavnou príčinou telesného postihnutia a zhoršenia kvality života. Aby sa našli nové prístupy, ako riešiť tieto rastúce problémy, National Institutes of Health (NIH) v USA sponzoroval štúdiu ACCORD. Zahŕňala 3 štúdie v 1 výskumnom programe. Cieľom štúdie bolo určiť, či môžu byť KV príhody a mikrovaskulárne komplikácie redukované u pacientov s DM2 intenzívnou liečbou 3 dôležitých KV rizikových faktorov: hyperglykémie, dyslipidémie a vysokého TK. Štúdia ACCORD bola prvou štúdiou, ktorá hodnotila pridanie hypolipidemika k statínovej terapii u diabetikov s cieľovými hodnotami LDL-C. Do jediného placebo kontrolovaného, dvojito slepého ramena v programe ACCORD bolo zahrnutých 5 518 pacientov s DM2, ktorí boli liečení simvastatínom v dávke 20 – 40 mg (podľa hladín LDL-C pacienta a anamnézy KV ochorenia). Pacienti bez KV ochorenia a s hladinou LDL-C < 2,5 mmol/l dostávali simvastatín v dávke 20 mg, pacienti s KV ochoreniami alebo bez KV ochorenia pri hladine LDL-C > 2,5 mmol/l dostávali simvastatín v dávke 40 mg) počas 1 mesiaca a následne boli randomizovaní na simvastatín v dávke 20 – 40 mg + fenofibrát v dávke 160 mg (n = 2 765) (bioekvivalent 200 mg mikronizovaného a 145 nanokryštalického). Pacienti, ktorých eGFR bola 30 – 50 ml/min/1,73 m²,

dostali nižšiu dávku fenofibrátu, zodpovedajúcu 1/3 normálnej dennej dávky) vs simvastatín v dávke 20 – 40 mg + placebo (n = 2 753) počas ďalšieho sledovania v trvaní priemerne 4,7 roka. Vstupnými kritériami boli: * stabilný DM2 v trvaní viac ako 3 mesiace; * HbA_{1c} medzi 7,5 a 9 % alebo 7,5 a 11 % (v závislosti na liečbe); * vek 40 – 79 rokov plus predchádzajúce KV ochorenie alebo; * vek 55 – 79 rokov vrátane subklinického aterosklerotického KV ochorenia, albuminúrie, hypertrofiie ľavej komory alebo ≥ 2 KV rizikových faktorov (dyslipidémia, hypertenzia, fajčenie, obezita). Pridanými kritériami pre štúdiu ACCORD Lipid boli nasledovné hladiny lipidov meraných v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov: * LDL-C bez statínovej terapie 1,55 – 4,65 mmol/l a; * HDL-C < 1,42 mmol/l u žien alebo Afroameričanov alebo < 1,29 mmol/l u všetkých ostatných; * TAG < 8,47 mmol/l bez liečby alebo < 4,52 mmol/l pri hypolipidemickej terapii. Vylučovacími kritériami boli: * mnohé/nedávne vážne hypoglykémie; * DM 1. typu; * nemožnosť/neochota užívať inzulín alebo monitorovať glukózu; * BMI > 45 kg/m²; * sérový kreatinín > 133 umol/l; * KV príhoda alebo KV zákrok v priebehu 3 mesiacov po zaradení do štúdie alebo zlyhanie srdca v anamnéze, triedy NYHA III/IV; * iné závažné ochorenia alebo gravidita. Pridanými kritériami pre štúdiu ACCORD Lipid boli: * precitlivosť na statíny a fibráty; * užitie liekov s hlásenými interakciami so statínmi alebo fibrátmi; * odmietnutie vysadiť súčasnú hypolipidemickej terapii; * pankreatitída alebo myozitída/myopatia v anamnéze; * neliečené/ /neadekvátne liečené ochorenie štítnej žľazy; * ochorenie žlčníka. Primárnym sledovaným klinickým parametrom bol prvý výskyt veľkej KV príhody, definovaný ako: * KV úmrtie; * nefatálny IM; * nefatálna CMP. Vstupné hodnoty lipidov boli nasledovné: Priemerná celková hladina cholesterolu bola 4,52 mmol/l v ramene simvastatín + fenofibrát (n = 2 765); 4,54 mmol/l v ramene simvastatín (n = 2 753) a 4,53 mmol/l celkovo (n = 5 518). Priemerná hladina LDL-C bola 2,59 mmol/l; 2,61 mmol/l a 2,60 mmol/l. Priemerná hladina HDL-C bola 0,98 mmol/l; 0,99 mmol/l a 0,99 mmol/l. Medián hladiny TAG bol 1,85 mmol/l; 1,81 mmol/l a 1,83 mmol/l. Vstupné charakteristiky ostatných rizikových faktorov boli nasledovné: predchádzajúce KV ochorenie malo 36,5 % pacientov v ramene simvastatín + fenofibrát (n = 2 765); 36,6 % pacientov v ramene simvastatín (n = 2 753) a 36,5 % pacientov celkovo. Medián trvania diabetu bol 10 rokov, 9 rokov a 9 rokov. Priemerná koncentrácia HbA_{1c} bola 8,3 %; 8,3 % a 8,3 %. Priemerná sérová glykémia nalačno bola 9,7 mmol/l; 9,6 mmol/l a 9,7 mmol/l. Priemerný sTK bol 133,8 mmol/l; 134,0 mmol/l a 133,9 mmol/l. Priemerný dTK bol 73,9 mmol/l; 74,0 mmol/l a 74,0 mmol/l. Priemerný BMI bol 32,2 kg/m²; 32,4 kg/m² a 32,3 kg/m². Ako zhrnul prof. Murín vstupné charakteristiky, populácia v štúdiu ACCORD Lipid reprezentuje populáciu s DM2 vo vysokom KV riziku. Štúdia ACCORD Lipid hodnotila efekt fenofibrátu u pacientov s DM2, z ktorých 2/3 mali hladinu TAG pod odporúčanou hladinou pre začatie te-

rapie fibrátmi podľa súčasných medzinárodných odporúčaní. Medián koncentrácie TAG bol 1,83 mmol/l. V súčasných medzinárodných odporúčaní sa uvádza, že sa fibráty majú pridávať k statínom, keď je hladina TAG > 2,3 mmol/l. Cieľová hladina LDL-C bola dosiahnutá v oboch skupinách. Priemerná hladina LDL-C na konci štúdie bola 2,10 mmol/l v ramene simvastatín + fenofibrát (n = 2 765) a 2,07 mmol/l v ramene simvastatín (n = 2 753). Pri kombinovanej terapii došlo k signifikantnému zlepšeniu TAG a HDL-C. Priemerná hladina HDL-C na konci štúdie bola 1,065 mmol/l v ramene simvastatín + fenofibrát (n = 2 765) a 1,047 mmol/l v ramene simvastatín (n = 2 753). Priemerná hladina TAG na konci štúdie bola 1,66 mmol/l a 1,92 mmol/l. Fenofibrát viedol k štatisticky nevýznamnému 8% poklesu incidencie primárneho sledovaného klinického parametra veľkých KV príhod (v celkovej populácii) v porovnaní s placebom (HR 0,92; p = 0,32). Dlhodobá kombinačná terapia bola dobre tolerovaná. Vyskytli sa 4 prípady závažnej myotoxicity v oboch skupinách. Neobjavili sa žiadne nové alebo neočakávané nežiaduce účinky. Elevácia CK na > 10-násobok hornej hranice normálu (ULN) sa vyskytla u 10 (0,4 %) pacientov v ramene simvastatín + fenofibrát (n = 2 765) a u 9 (0,3 %) pacientov v ramene simvastatín (n = 2 753). Elevácia ALT na > 3-násobok ULN sa vyskytla u 52 (1,9 %) pacientov a u 40 (1,5 %) pacientov. Koncentrácia kreatinínu v sére v 1 roku bola 1,10 mg/dl a 1,04 mg/dl. Výskyt primárneho klinicky sledovaného parametra v podskupine pacientov s hladinou TAG ≥ 2,3 mmol/l a hladinou HDL-C ≤ 0,9 mmol/l bol 12,37 % (485 príhod) v ramene simvastatín + fenofibrát vs 17,32 (456 príhod) v ramene simvastatín (HR 0,69; ARR 4,95 %; p = 0,06). Teda **fenofibrát redukoval výskyt veľkých KV príhod v podskupine pacientov s aterogénnou dyslipidémiou o 31 %. 20 pacientov je treba liečiť po dobu 5 rokov, aby sa predišlo 1 príhode (NNT = 20)**. Fenofibrát redukoval reziduálne riziko spojené so zvýšenými TAG a nízkym HDL-C. Pacienti v podskupine s aterogénnou dyslipidémiou (hladina TAG ≥ 2,3 mmol/l a hladina HDL-C ≤ 0,9 mmol/l) mali o 70 % vyššie relatívne riziko veľkej KV príhody (17,32 % v ramene so simvastatínom vs 12,37 % v ramene so simvastatínom + fenofibrátom) v porovnaní s ostatnými pacientmi, ktorí mali hladinu TAG < 2,3 mmol/l a hladinu HDL-C > 0,9 mmol/l (10,11 % v ramene so simvastatínom vs 10,11 % v ramene so simvastatínom + fenofibrátom), hoci dosiahli priemerné hladiny LDL-C 2,1 mmol/l. Výsledky štúdie ACCORD sú konzistentné s predchádzajúcimi fibrátovými štúdiami. V post-hoc analýze štúdie HHS, ktorá porovnávala gemfibrozil vs placebo, viedol gemfibrozil v podskupine pacientov s hladinou TAG > 2,26 mmol/l a pomerom LDL-C/HDL-C > 5,0 k zníženiu relatívneho rizika o 71 % (p < 0,005) v porovnaní s 34 % (p < 0,02) v primárnej analýze. V post-hoc analýze štúdie BIP, ktorá porovnávala bezafibrát vs placebo, viedol bezafibrát v podskupine pacientov s hladinou TAG > 2,26 mmol/l k zníženiu relatívneho rizika o 39,5 % (p = 0,02) v porov-

naní so 7,3 % (p = 0,24) v primárnej analýze. V post-hoc analýze štúdie FIELD, ktorá porovnávala fenofibrát vs placebo, viedol fenofibrát v podskupine pacientov s hladinou triacylglycerolov $\geq 2,26$ mmol/l, HDL-C < 1 mmol/l u mužov a $< 1,3$ mmol/l u žien k zníženiu relatívneho rizika o 27 % (p = 0,005) v porovnaní s 11 % (p = 0,16) v primárnej analýze. Vo vopred špecifikovanej analýze štúdie ACCORD Lipid viedla kombinácia fenofibrát + simvastatín v podskupine pacientov s hladinou TAG $\geq 2,3$ mmol/l a HDL-C $\geq 0,88$ mmol/l k zníženiu RR o 31 % (p $< 0,05$) v porovnaní s 8 % (p = 0,32) v primárnej analýze. V štúdií FIELD fenofibrát znížil riziko nefatálneho IM o 24 % (p = 0,01), koronárnych revascularizácií o 21 % (p = 0,003) a hospitalizácie pre angínu pectoris o 18 % (p = 0,038). Ako uviedol na záver prof. Murín, v štúdií ACCORD Lipid bolo reziduálne KV riziko 70 % u pacientov liečených statínmi pri zvýšených TAG a nízkom HDL-C. **Kombinovanou liečbou fenofibrát 160 mg + simvastatín sa dosiahlo 31% zníženie väčšiny KV príhod u pacientov s aterogénnou dyslipidémiou** (TAG $> 2,3$ mmol/l, HDL-C $< 1,0$ mmol/l). Dlhodobá liečba pacientov na kombinovanej terapii fenofibrát + simvastatín bola dobre tolerovaná. Výsledky štúdie ACCORD podporujú súčasné smernice, ktoré odporúčajú pridanie fibrátu k statínovej terapii pri zvýšených TAG a/alebo nízkom HDL-C.

Odporúčania KDOQI a ich implementácia do praxe vo svetle prehodnotenia ESH z roku 2009

Ako uviedol prof. MUDr. V. Monhart, CSC., z Internej kliniky 1. LF UK a ÚVN Praha a Nefrologickej ambulancie Synlab Czech s.r.o., cieľom nefroprotektie je spomalenie progresie, stabilizácia alebo regresia chronických ochorení obličiek. Zníženie renálneho rizika priaznivo ovplyvňuje stupeň kardiovaskulárneho rizika – kardioprotekciu. Prof. Monhart uviedol historický prehľad cieľových hodnôt TK pri chronických ochoreniach obličiek. Na základe výsledkov štúdie MDRD z roku 1994 bola pri proteínúrii nad 1 g/deň cieľová hodnota stredného TK < 92 mmHg a cieľová hodnota TK $< 125/75$ mmHg, pri proteínúrii 0,25 – 1 g/deň cieľová hodnota stredného TK < 98 mmHg a cieľová hodnota TK $< 130/80$ mmHg a pri proteínúrii pod 0,25 g/deň cieľová hodnota stredného TK < 100 mmHg a cieľová hodnota TK $< 130/85$ mmHg. Na základe Odporúčaní ESH/ESC z roku 2003, Správy JNC7 z roku 2003, Odporúčaní KDOQI z roku 2004 a Odporúčaní ESH/ESC z roku 2007 je cieľová hodnota TK $< 130/80$ mmHg. Od roku 1997 do roku 2004, kedy boli vydané odporúčania The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI), vydala NKF odporúčania pre anémiu, hemodialýzu, peritoneálnu dialýzu, cievny prístup, výživu, chronické ochorenie obličiek (CKD), dyslipidémie, kostný metabolizmus, hypertenziu a antihypertenzíva. **Odporúčania KDOQI pre klinickú prax venované hypertenzii a antihypertenzívam pri chronickom ochorení obličiek z roku 2004 pozostávajú z 13 kapitol:** 1. Ciele

antihypertenznej terapie pri CKD; 2. Hodnotenie pacientov s CKD alebo hypertenziou; 3. Meranie krvného tlaku u dospelých; 4. Hodnotenie ochorenia renálnych artérií; 5. Edukácia o správaní pri selfmanažmente; 6. Diétne a iné terapeutické zmeny životného štýlu u dospelých; 7. Farmakologická terapia: použitie antihypertenzív pri CKD; 8. Farmakologická terapia: diabetické ochorenie obličiek; 9. Farmakologická terapia: nediabetické ochorenie obličiek v transplantáte obličky; 10. Farmakologická terapia: ochorenie obličiek v transplantáte obličky; 11. Použitie ACE inhibítorov a ARB pri CKD; 12. Použitie diuretik pri CKD; 13. Osobitné úvahy u detí. **Podľa týchto odporúčaní by TK u dospelých s CKD mal byť nižší než 130/80 mmHg** (Odporúčanie 7.2). **Všetci pacienti s diabetickou nefropatiou by mali byť liečení ACEI alebo ARB** (Odporúčanie 8.2). **Všetci pacienti s nediabetickým CKD a proteínúriou by mali byť liečení ACEI alebo ARB** (Odporúčanie 9.2). Problémami klinických štúdií s nefroprotektiou sú: * porovnanie lieku A oproti lieku B nie je „čisté“ – na dosiahnutie cieľového TK sú potrebné súčasne kombinácie 2 – 4 antihypertenzív; * štúdie trvajú len 2 – 4 roky, zatiaľ čo nefroprotektia (liečba hypertenzie, ovplyvnenie mikroalbuminúrie/proteínúrie) prebieha desiatky rokov; * nerovnomerný pokles TK v oboch ramenách – štúdia ALLHAT. V štúdií ALLHAT (2002) bolo 33 357 pacientov vo veku ≥ 55 rokov s hypertenziou a najmenej jedným ďalším rizikovým faktorom koronárnej choroby srdca do 623 centier v Severnej Amerike, z ktorých 12 063 malo DM, randomizovaných na chlortalidon vs amlodipín vs lisinopril s plánovaným ďalším sledovaním 4 – 8 rokov. V porovnaní s chlortalidonom bol sTK významne vyšší pri amlodipíne (približne o 1 mmHg) a lisinopriľe (približne o 2 mmHg). Neoptimálna kombinácia antihypertenzív (atenolol, klonidín, rezerpín či hydralazín) v lisinopriľovom ramene (sTK vyšší o 2 mmHg) sa mohla podieľať na rovnakej KV a renálnej prognóze u osôb liečených diuretikom, BKK i ACEI. Nebola sledovaná proteínúria! Ďalším problémom je nadhodnotenie renálnych výstupov z veľkých kardiologických štúdií. V štúdií ONTARGET (2008) bolo 25 620 pacientov s ICHS, ischemickou chorobou dolných končatín, po CMP (TIA) alebo s DM a orgánovým poškodením randomizovaných na telmisartan alebo ramipril alebo kombináciu oboch liekov. Liečba trvala 5 rokov. Boli to pacienti s veľkým kardiovaskulárnym, ale nízkym renálnym rizikom. 68 % z nich tvorili hypertonici a 37 % diabetici. 13 % pacientov malo mikroalbuminúriu, 4 % proteínúriu a iba 2,8 % diabetickú nefropatiu. Viac než 2/3 pacientov mali eGFR > 60 ml/min. Incidencia primárnych a sekundárnych renálnych výsledkov bola nasledovná: k dialýze, zdvojeniu hladiny kreatinínu alebo smrti došlo u 13,4 % pacientov v ramene s ramiprilom, u 13,4 % pacientov v ramene s telmisartanom a u 14,5 % pacientov v ramene s ramiprilom + telmisartanom (HR 1,00; p = 0,968 pre telmisartan vs ramipril, HR 1,09; p = 0,037 pre ramipril + telmisartan vs ramipril). K dialýze a zdvojeniu hladiny kreatinínu došlo u 2,03 % pacientov

v ramene s ramiprilom, u 2,21 % pacientov v ramene s telmisartanom a 2,49 % pacientov v ramene s ramiprilom + telmisartanom (HR 1,09; p = 0,420 pre telmisartan vs ramipril, HR 1,24; p = 0,038 pre ramipril + telmisartan vs ramipril). K zdvojnásobeniu hladiny sérového kreatinínu došlo u 461 pacientov (1,8 %) a bolo zaznamenaných 162 prípadov dialýzy (0,6 %). Telmisartan + ramipril oproti samotnému telmisartanu či ramipriľu bol spojený s vyšším výskytom akútneho zlyhania obličiek. Nebol rozdiel vo výskyte zdvojnásobenia hladiny kreatinínu, chronického zlyhania obličiek a potreby dialýzy.

V roku 2009 publikovali G. Mancina et al v časopise Journal of Hypertension **Prehodnotenie Európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie: Dokument pracovnej skupiny ESH.** U všetkých pacientov s hypertenziou sa odporúča znížiť TK na 130 – 139/80 – 85 mmHg a potenciálne k dolným hraniciam tohto rozmedzia. Cieľové hodnoty $< 130/80$ mmHg u diabetikov, pacientov s kardiovaskulárnym a renálnym ochorením sú na základe súčasných dôkazov spochybňované a vyžadujú overenie prospektívnymi randomizovanými štúdiami. **Vo farmakoterapii renálnej hypertenzie sa odporúča:** 1. V úvode liečby ACEI alebo ARB. 2. Pri nedostatočnom účinku pridanie diuretika alebo BKK. 3. Ak nie je dosiahnutá kontrola hypertenzie, kombinácia s agonistom imidazolínových receptorov, alfa-blokátorom, antagonistom aldosterónu alebo BB. Pokiaľ ide o liečbu ACEI, k dispozícii sú 3 ACEI s duálnym vylučovaním (obličky/pečeň): fosinopril, spirapril a trandolapril. Trandolapril má najnižší podiel eliminácie močom (< 15 %). Akceptovateľné zvýšenie hladiny kreatinínu o 30 % východiskovej hladiny so stabilizáciou v prvých 2 – 4 mesiacoch nie je dôvodom k prerušeniu liečby. Pokiaľ ide o liečbu ARB, telmisartan vykazuje zo všetkých sartanov najnižšie vylučovanie močom (< 1 %). Pri diabetickej nefropatii sa odporúča kombinácia maximálnej nefroprotektívnej dávky sartanu s priamym inhibítorom renínu aliskirenom. Pokiaľ ide o kombináciu liečbu, z výsledkov štúdie ONTARGET vyplynulo, že súčasné podanie ACEI a ARB je zaťažené vyšším rizikom nežiaducich účinkov (vrátane zlyhania obličiek a hyperkaliémie) pri spornom klinickom prínose. Kombináciu je možné použiť len pri CKD, kde pretrváva významnejšia proteínúria, a to navzdory dosiahnutiu cieľového krvného tlaku a liečbe vysokou dávkou ACEI/ARB. Podmienkou je starostlivé monitorovanie možných nežiaducich účinkov. Pokiaľ ide o liečbu BKK, pri proteínúrii (> 500 mg/24 hod) sú liekmi voľby non-dihydropyridínové BKK (verapamil, diltiazem). Pri dihydropyridínových BKK je vplyv na proteínúriu malý alebo úplne chýba. Pri proteínúrii < 500 mg/24 hod chýbajú dôkazy, že podanie liekov s proteínúriu znižujúcim účinkom spomalí progresiu CKD. Ako uviedol na záver prof. Monhart, o význame klinických štúdií (dobré štatisticky vyhodnotených) isto nikto nepochybuje. Avšak ani tieto štúdie nezabavia lekára v praxi povinnosti, aby podľa potreby individualizoval liečebný program pre konkrétneho pacienta. Už po ôsmkrát sa na

celom svete 10. marca oslavuje Svetový deň obličiek. Heslo tohtoročného dňa znie: „Chráňte svoje obličky – šetríte tým vaše srdce.“

Upstream terapia pri fibrilácii predsiení Prof. MUDr. L. Špinarová, CSc., z I. internej kardiologicko-angiologickej kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brne sa vo svojej prednáške zaoberala upstream terapiou pri fibrilácii predsiení (FP).

Ako uviedla v jej úvode, v roku 2010 publikovala Pracovná skupina pre manažment fibrilácie predsiení ESC v časopise European Heart Journal Odporúčania pre manažment fibrilácie predsiení. Po prvýkrát diagnostikovaná FP sa klasifikuje na: * paroxyzmálnu (trvá väčšinou < 48 hod); * perzistentnú (trvá > 7 dní alebo sa zvažuje možnosť kardioverzie); * dlhodobou perzistentnú (trvá > 1 rok); * permanentnú (je tolerovaná). Európska asociácia srdcového rytmu (European Heart Rhythm Association, EHRA) klasifikuje FP z hľadiska symptomatológie do 4 tried: * EHRA I – bez ťažkostí; * EHRA II – mierne symptómy, bežná činnosť nie je ovplyvnená; * EHRA III – závažné symptómy, bežná aktivita je ovplyvnená; * EHRA IV – invalidizujúca, bežná aktivita je ukončená. Nové európske odporúčania pre postup pri FP tiež definujú, čo je to správna kontrola srdcovej frekvencie (SF). Dosiaľ sa odporúčala pokojová SF 60 – 80/minútu, pri záťaži 90 – 115/minútu. V súčasnosti spočiatku postačuje dosiahnutie pokojovej SF pod 110/minútu. Pri trvaní ťažkostí alebo vzniku dysfunkcie ľavej komory je potom vhodná intenzívnejšia kontrola, za kontroly Holter EKG, prípadne ergometriou. Prof. Špinarová následne rozobrala algoritmus dlhodobej liečby FP. Upstream terapia môže zabrániť remodelácii ľavej komory. Môže tiež viesť k prevencii a liečbe remodelácie predsiení. Primárna prevencia zabraňuje vzniku FP, sekundárna prevencia bráni rekurencii či progresii FP do permanentnej. V upstream farmakoterapii boli skúšané ACEI, sartany, blokátory aldosterónu, statíny, omega-3 viacenasýtené masné kyseliny, kortikoidy a rybí olej. Najviac údajov je pre prvé dve liekové skupiny. Plazmatické polčasy ACEI v cieľových dávkach sú nasledovné: trandolapril (Gopten) má plazmatický polčas 24 hod v cieľovej dávke 4 mg, ramipril 13 – 17 hod v cieľovej dávke 10 mg, lisinopril 13 hod v cieľovej dávke 20 mg, enalapril 11 hod v cieľovej dávke 20 mg a kaptopril menej ako 2 hod v cieľovej dávke 150 mg. Z výsledkov štúdie THOR vyplynulo, že trandolapril pôsobí dlhšie než 24 hod. V štúdií TRACE trandolapril znížil riziko vzniku FP o 55 % v porovnaní s placebom. Hypertenzia je častým rizikovým faktorom vzniku FP. Fibrilácia predsiení je zodpovedná za 15 % všetkých CMP. Permanentná FP je spojená s 3,5-násobne vyšším rizikom vzniku CMP. Vznik novej FP u liečených hypertonikov je spojený s 5-násobne vyšším rizikom vzniku CMP. Klinické situácie s preferenciou ACEI pri arteriálnej hypertenzii sú: * mikroalbuminúria, proteinúria, renálna dysfunkcia; * zlyhanie srdca, stav po IM; * obezita, metabolický syndróm; * DM; * FP; * vyššie KV riziko.

V štúdií LIFE boli pacienti po úvodnej fáze s placebom v trvaní 14 dní randomizovaní na

losartan v dávke 50 mg vs atenolol v dávke 50 mg s následnou titráciou na cieľový TK < 140/90 mmHg. Spočívala v pridaní hydrochlorotiazidu v dávke 12,5 mg k losartanu alebo atenololu v 2. mesiaci, zvýšení dávky losartanu alebo atenololu na 100 mg vo 4. mesiaci a zvýšení dávky hydrochlorotiazidu až na 25 mg a pridaní ďalších antihypertenzív s výnimkou ACEI, ARB a BB v 6. mesiaci. Titrácia bola podporovaná, ak dTK v sede bol ≥ 90 mmHg alebo sTK v sede bol ≥ 140 mmHg a bola povinná, ak TK bol $\geq 160/90$ mmHg. Losartan významne znížil riziko nového vzniku FP o 33 % v porovnaní s atenololom (HR 0,67; $p < 0,001$). Pacienti s novým vznikom FP mali vyššie riziko KV príhodu. Výskyt zloženého cieľového parametra bol 22,1 % u pacientov s novovzniknutou FP ($n = 371$) vs 10,7 % u pacientov so sínusovým rytmom ($n = 8\ 480$), KV mortality 7,5 vs 4,2 %, fatálnej alebo nefatálnej CMP 15,4 vs 5 % a IM 6,7 vs 4 %. V ramene s losartanom aj atenolomom došlo k rovnakému zníženiu TK u pacientov s novým vznikom FP. Východiskový sTK bol $177,3 \pm 14,2$ mmHg a dTK $97,9 \pm 8,8$ mmHg v skupine s losartanom ($n = 150$) vs $177,8 \pm 13,5$ a $96,5 \pm 8,4$ mmHg v skupine s atenololom ($n = 221$). Zníženie sTK bolo o $28,5 \pm 18,9$ mmHg a dTK o $15,8 \pm 10,1$ mmHg v skupine s losartanom vs o $27,3 \pm 19,3$ mmHg a $15,9 \pm 10,0$ mmHg v skupine s atenololom. U pacientov s anamnézou FP pri vstupe losartan znížil riziko primárneho zloženého cieľa prvého výskytu KV smrti, CMP a IM o 42 % (HR 0,58; $p = 0,009$), riziko CMP o 45 % (HR 0,55; $p = 0,038$) a riziko KV úmrtia o 42 % (HR 0,58; $p = 0,048$) v porovnaní s atenololom. Do programu ACTIVE boli zaradení pacienti s potvrdenou FP plus ≥ 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: vek ≥ 75 rokov, arteriálna hypertenzia, predchádzajúca CMP/TIA, EFLK < 45 %, periférne arteriálne ochorenie, vek 55 – 74 rokov plus koronárna choroba srdca alebo diabetes. Zahŕňal tri štúdie. Do štúdie ACTIVE W bolo zaradených 6 507 pacientov, ktorí boli randomizovaní na klopidogrel + ASA vs antagonistov vitamínu K (Vitamin K Antagonists, VKA). Do štúdie ACTIVE A bolo zaradených 7 554 pacientov s kontraindikáciou VKA alebo neželajúcich si ich užívanie, ktorí boli randomizovaní na klopidogrel + ASA vs ASA. Do štúdie ACTIVE I bolo zaradených 9 016 pacientov z obidvoch predchádzajúcich štúdií, ktorí nespĺňali žiadne vylučovacie kritérium a boli randomizovaní na irbesartan vs placebo v parciálnom faktoriálnom dizajne. Východiskové charakteristiky pacientov v ramene s irbesartanom ($n = 4\ 518$) a placebom ($n = 4\ 498$) boli nasledovné: Priemerný vek bol 69,5 roka vs 69,6 roka, permanentnú FP malo 66 % pacientov vs 64,4 % pacientov, paroxyzmálnu FP 19,6 % pacientov vs 20,5 % pacientov, perzistentnú FP 14,3 % pacientov vs 14,9 % pacientov, sínusový rytmus 18,7 % pacientov vs 19,6 % pacientov, zlyhanie srdca 32,3 % pacientov vs 31,6 % pacientov, Skóre rizika CHADS2 1,99 vs 1,97; sTK/dTK 138/83 vs 138/82 a srdcovú frekvenciu 75,3/minútu vs 74,9/minútu. Údaje o funkcii ľavej komory boli dostupné u 4 903 pacientov. V kumulatívnej

miere rizika CMP/IM/cievnej smrti počas 4,5 roka ďalšieho sledovania nebol štatisticky významný rozdiel medzi ramenom s irbesartanom a ramenom s placebom (HR 0,99; $p = 0,847$). Kumulatívna miera rizika CMP/TIA/non-CNS embolizmu bola o 13 % nižšia v ramene s irbesartanom v porovnaní s ramenom s placebom (HR 0,87; $p = 0,024$). Kumulatívna miera rizika hospitalizácie pre zlyhanie srdca bola o 14 % nižšia v ramene s irbesartanom v porovnaní s ramenom s placebom (HR 0,86; $p = 0,018$). V metaanalýzach randomizovaných štúdií u pacientov s arteriálnou hypertenziou a zlyhaním srdca ACEI/ARB výrazne znížili výskyt FP. V metaanalýze J. S. Healeyho (2005) došlo k štatisticky významnému zníženiu výskytu FP o 28 % a v metaanalýze Y. Zhanga et al (2010) došlo k štatisticky významnému zníženiu výskytu FP až o 35 %. Podľa Odporúčaní ESC pre manažment FP z roku 2010 by mali byť pre upstream terapiu v primárnej prevencii FP zväžené ACEI, ARB, antagonisty aldosterónu, statíny a polynenasýtené masné kyseliny (Polyunsaturated Fatty Acids, PUFA). ACEI a ARB by mali byť zväžené pre prevenciu novovzniknutej FP u pacientov so zlyhaním srdca a zníženou ejekčnou frakciou (trieda odporúčaní IIa, úroveň dôkazu A). ACEI a ARB by mali byť zväžené pre prevenciu novovzniknutej FP u pacientov s hypertenziou, obzvlášť s hypertrofiou ľavej komory (trieda odporúčaní IIa, úroveň dôkazu B). Statíny by mali byť zväžené pre prevenciu novovzniknutej FP po bypassovej operácii koronárnych artérií, izolovanej alebo v kombinácii s chlopňovými intervenciami (trieda odporúčaní IIa, úroveň dôkazu B). Statíny môžu byť zväžené pre prevenciu novovzniknutej FP u pacientov so základným ochorením srdca, obzvlášť zlyhaním srdca (trieda odporúčaní IIb, úroveň dôkazu B). Upstream terapia s ACEI, ARB a statínmi nie sú odporúčané pre primárnu prevenciu FP u pacientov bez KV ochorenia (trieda odporúčaní III, úroveň dôkazu C). Pokiaľ ide o upstream terapiu v sekundárnej prevencii FP, podľa nových európskych odporúčaní pre postup pri FP môže byť predliečenie ACEI alebo ARB zväžené u pacientov s rekurentnou FP užívajúcich terapiu antiarytmikami (trieda odporúčaní IIb, úroveň dôkazu B). ARB alebo ACEI môžu byť užitočné pre prevenciu rekurentnej paroxyzmálnej FP alebo pri perzistentnej FP v neprítomnosti štrukturálneho ochorenia srdca, ak sú tieto látky indikované pre iné príčiny (napr. hypertenziu) (trieda odporúčaní IIb, úroveň dôkazu B). Nebol preukázaný rozdiel medzi jednotlivými skupinami alebo preparátmi. Ako zhrnula (prof. Špinarová, **indikáciu IA pre podanie ACEI (pri ich intolerancii ARB) sú všetci pacienti s ICHS, zlyhaním srdca alebo dysfunkciou ľavej komory, bez ohľadu na prítomnosť či neprítomnosť FP. Rovnako tak každý hypertonik s FP by mal ako liek prvej voľby dostať ACEI, resp. ARB pri intolerancii ACEI.**

V druhom cykle sympózií pod názvom **Od teórie k praxi zaznelo za predsedníctva prof. MUDr. R. Češku, CSc., prof. MUDr. H. Roso-**

lovej, DrSc., FESC., prof. MUDr. J. Špinara, CSc., prof. MUDr. S. Filipovej, CSc., FESC., prof. MUDr. A. Dukáta, CSc., a doc. MUDr. S. Kréměryho, CSc., 5 prednášok venovaných širokému spektru tém. Moderovania podujatia sa opäť majstrovsky zhostili Štefan Skrúcaný v SR a Bára Štěpánová v ČR.

Možnosti farmakoterapie u pacientov s hypertenziou a KV ochorením

Ako uviedol prof. MUDr. J. Špinara, CSc., z Internej kardiologickej kliniky LF MU a FN Brno, platnými odporúčaniami pre celú Európu sú **Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2007 (2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension)** Pracovnej skupiny pre manažment artériovej hypertenzie Európskej spoločnosti pre hypertenziu a Európskej kardiologickej spoločnosti (The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension [ESH] and of the European Society of Cardiology [ESC]). Platnými odporúčaniami pre ČR sú **Odporúčania diagnostických a liečebných postupov pri artériovej hypertenzii – verzia 2007** Českej spoločnosti pre hypertenziu. Pre veľké množstvo nedostatkov v odporúčaníach z roku 2007 bolo v roku 2009 vydané **Prehodnotenie Európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie: Dokument Pracovnej skupiny Európskej spoločnosti pre hypertenziu (Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document)**. Podľa Profesora Špinara by sTK mal byť znížený na hodnoty ≤ 140 mmHg bez ohľadu na vek. U pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým KV rizikom vrátane diabetikov a pacientov s renálnym ochorením, by TK mal byť znížený na $\leq 130/80$ mmHg, ale pre tieto cieľové hodnoty neexistuje medicína založená na dôkazoch. Pri TK $\geq 160/100$ mmHg by sa malo začať 2-kombináciou. U pacientov vo veku > 80 rokov neexistujú dôkazy pre liečbu hypertenzie I. stupňa ($140 - 159/90 - 99$ mmHg). Existuje 5 základných skupín antihypertenzív. Neexistujú dôkazy pre farmakologickú liečbu vysokého normálneho tlaku ($130 - 139/85 - 89$ mmHg) u diabetikov, po CMP a u pacientov s ICHS. Najviac sprievodných indikácií svedčí pre ACEI, ktoré sú liekom voľby aj pri nekomplikovanej hypertenzii. BB podávame, len ak je k tomu ďalšia indikácia ako hypertenzia. Do skupiny tiazidových diuretik sú zaradené aj chlórthalidon a indapamid. Odporúčanými 2-kombináciami sú: * ACEI (ARB) + BKK; * ACEI (ARB) + diuretikum; * blokátor kalciového kanála + diuretikum. Neodporúčajú sa tieto 2-kombinácie: * BB + diuretikum; * ACEI + ARB. Na dosiahnutie cieľových hodnôt je však potrebné použiť kombinačnú liečbu. Nedávne klinické štúdie poukázali na vysoké percento kombinačnej liečby. Podiel pacientov užívajúcich ≥ 2 lieky na konci štúdie bol v štúdií LIFE 90 - 91 %, v štúdií ASCOT 86 - 91 %, v štúdií ACCOMPLISH 100 % a v štúdií ADVANCE 100 %. V posledných dvoch uvedených štúdiách bola prvým krokom fixná kombinácia. V štúdií Cífkovej et al bol pozorovaný nárast podielu kombinačnej liečby a pokles

podielu monoterapie v antihypertenznej liečbe. Zatiaľ čo v rokoch 1997 a 1998 tvorila monoterapia 51,2 %; kombinácia 2 antihypertenzív 33,6 % a kombinácia ≥ 3 antihypertenzív 17,3 %; v rokoch 2000 a 2001 to bolo 46,7 %; resp. 35,4 %; resp. 17,6 % a v rokoch 2007 a 2008 40,6 %; resp. 33,3 %; resp. 27,1 %. Odhaduje sa, že **dvoj- a viackombináciu liečiv by malo mať asi 80 % pacientov a monoterapiu asi 20 % pacientov.**

Odporúčania ESH/ESC z roku 2007 odporúčali začať s monoterapiou. **Ak monoterapia nevedla k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK, odporúčali 3 stratégie:** * zvýš (increase); * zmeň (switch); * pridaj (add). Všetky 3 stratégie boli považované za úplne rovnocenné. Metaanalýza 42 štúdií u 10 968 hypertonikov (Wald et al, 2009) ukázala, že kombinácia 2 antihypertenzných látok je približne 5x účinnejšia pre zníženie sTK než zdvojnásobenie dávky, zámena antihypertenzíva za iné je neúčinná a kombinačná liečba antihypertenzívami má aditívny účinok. Najviac údajov je dostupných pre 2-kombináciu ACEI + BKK. Štúdie ASCOT a ACCOMPLISH hodnotili kombináciu ACEI + amlodipín. Štúdie INVEST a STAR hodnotili kombináciu ACEI + verapamil. Do štúdie ACCOMPLISH bolo zahrnutých 11 400 pacientov, z ktorých 50 % bolo obézných, 60 % malo DM, 97 % bolo liečených pre hypertenziu a 74 % bolo liečených ≥ 2 antihypertenzívami. Len 37,5 % pacientov malo kontrolovanú hypertenziu ($> 140/90$ mmHg). Kombinácia ACEI + BKK viedla k 20% zníženiu rizika primárneho cieľa KV morbidity a mortality v porovnaní s kombináciou ACEI + hydrochlorotiazid (HR 0,80; $p = 0,0002$). V štúdií INVEST boli pacienti randomizovaní na atenolol 50 mg vs verapamil SR 240 mg. V 6. týždni bol pri nedosiahnutí cieľovej hodnoty TK pridaný k atenololu hydrochlorotiazid a k verapamilu SR trandolapril. V 12. týždni bol pri nedosiahnutí cieľovej hodnoty TK pridaný k verapamilu SR + trandolaprilu hydrochlorotiazid a k atenololu + hydrochlorotiazidu trandolapril. Minimálna doba sledovania bola 2 roky. V primárnych výsledkoch štúdie prvá udalosť, celková mortalita, nefatálny IM, nefatálna CMP, úmrtie z KV príčin, hospitalizácia z KV príčin) nebol štatisticky významný rozdiel medzi stratégiou verapamil SR a stratégiou atenolol. V analýze diabetických pacientov bola stratégia verapamil SR štatisticky významne lepšia ako stratégia atenolol vo výskyte novodiagnostikovaného diabetu, úmrtia alebo novodiagnostikovaného diabetu a prvej príhody alebo novodiagnostikovaného diabetu. Analýza pacientov s anginou pectoris (AP) ukázala, že stratégia verapamil SR/trandolapril štatisticky významne znížovala frekvenciu výskytu epizód AP v porovnaní so stratégiou atenolol/hydrochlorotiazid (0,77 vs 0,88 epizód/týždeň; $p = 0,02$). Štúdia ASCOT bola investigátormi vedená, medzinárodná, randomizovaná, kontrolovaná štúdia. V podštúdií ASCOT-BPLA, ktorá mala dizajn PROBE, bolo 19 257 pacientov s hypertenziou randomizovaných na atenolol s/bez bendroflumetiazidu vs amlodipín s/bez perindoprilu. V podštúdií ASCOT-LLA, ktorá mala dvojito slepý dizajn,

bolo 10 305 pacientov s celkovým cholesterólom $\leq 6,5$ mmol/l randomizovaných na atorvastatín 10 mg vs placebo. Pridanie atorvastatínu ku kombinácii amlodipín + perindopril viedlo k štatisticky významnému poklesu kumulatívnej incidencie primárneho cieľa nefatálneho IM a úmrtia na IM o 53 % (HR 0,47; $p < 0,001$). Naopak, pridanie atorvastatínu ku kombinácii atenolol + bendroflumetiazid viedlo k štatisticky významnému poklesu incidencie primárneho cieľa nefatálneho IM a úmrtia na IM o 16 % (HR 0,84; $p = 0,30$). Základom kombinačnej liečby artériovej hypertenzie sú v súčasnosti blokátory RAAS (ACEI alebo ARB). K nim môžu byť pridané BB, diuretiká alebo BKK. U pacientov so zlyhaním srdca (SZ) sa odporúča kombinácia s BB a diuretikami. U všetkých ostatných pacientov (s metabolickým syndrómom, diabetom alebo renálnym postihnutím) by mali byť pridané BKK. Metaanalýza J. Fischera Hansena (1992) poukázala na rozdielny vplyv BKK na mortalitu pacientov po IM. Nifedipín mal negatívny efekt (metaanalýza štúdií, štúdie SPRINT I a SPRINT II), dilatizácia neutralizovala efekt (metaanalýza štúdií, štúdia MDPII) a verapamil pozitívny efekt (štúdie DAVIT I a DAVIT II). Výsledky štúdie DAVIT II, do ktorej bolo zahrnutých 1 775 pacientov, ukázali, že dlhodobá liečba verapamilom zlepšuje prognózu pacientov po IM. Pridanie verapamilu k všetkej ďalšej odporúčanej liečbe viedlo k štatisticky významnému poklesu celkovej mortality a štatisticky významnému poklesu výskytu 1. príhody ($p = 0,03$), 1. KV príhody ($p = 0,03$) a 1. reinfarktu ($p = 0,04$) v porovnaní s placebom. Mechanizmus účinku antihypertenzív na glomerulus je nasledovný: ACEI (napr. trandolapril) vedú k dilatácii eferentnej arterioly. Dihydropyridínové BKK (DHP BKK, napr. nifedipín, amlodipín) dilatujú aferentnú arteriolu glomerulu a zvyšujú intraglomerulárny tlak. Výsledkom je výrazné zníženie glomerulárnej hemodynamiky bez zmeny proteínúrie. Non-dihydropyridínové BKK (non-DHP BKK, napr. verapamil) dilatujú aferentnú aj eferentnú arteriolu a znižujú glomerulárnu permeabilitu. Výsledkom je zníženie glomerulárnej hemodynamiky a proteínúrie. V štúdií BENEDICT viedla kombinácia verapamil SR 180 mg + trandolapril 2 mg k zníženiu mikroalbuminúrie o 61 % počas 48 mesiacov v porovnaní s placebom (17 príhod vs 30 príhod; odhadovaný akceleračný faktor 0,39; $p = 0,01$). Použitie farmakoterapie pre kontrolu rytmu (BB, non-DHP BKK, digitalis alebo ich kombinácia) je odporúčané u pacientov s paroxyzmálnou, perzistentnou alebo permanentnou fibriláciou predsieni (úroveň dôkazu I, trieda odporúčaní B). **Kombinácia verapamilu SR a trandolaprilu (Tarka) má komplementárny farmakodynamický účinok na srdce. Trandolapril zabraňuje hypertrofii ľavej komory, znižuje cievnu rezistenciu a vedie k regresii fibrózy myokardu. Výsledkom je zníženie rizika vzniku FP o 55 % ($p < 0,05$).** Verapamil znižuje kontraktilitu myokardu, znižuje srdcovú frekvenciu a predlžuje A-V prevod. Výsledkom je zníženie tepovej frekvencie o 7 tepov/minútu ($p < 0,05$). Tarka má aj antiarytmický potenciál. Výsledky štúdie

SYST-EUR poukázali na exponenciálny vzostup celkovej mortality vo vzťahu k bazálnej pokojovej srdcovej frekvencii. V roku 2010 vydala ESC modifikované tabuľky SCORE, ktoré vyjadrujú 10-ročné riziko úmrtia na KV ochorenia, v ktorých bol sTK nahradený tepovou frekvenciou a celkový cholesterol BMI. Štúdia GISSI-3 u pacientov po IM poukázala na vzťah medzi srdcovou frekvenciou < 60 tepov/minútu (n = 4 038); 3,9 % v skupine s tepovou frekvenciou 60 – 80 tepov/minútu (n = 5 600); 9,3 % v skupine s tepovou frekvenciou 81 – 100 tepov za minútu (n = 1 278) a 20,2 % v skupine s tepovou frekvenciou > 100 tepov za minútu. Za normálnu srdcovú frekvenciu sa v súčasnosti považuje 50 – 70 tepov/minútu. Kým amlodipín zvyšuje tepovú frekvenciu priemerne o 3 – 5 tepov/minútu, verapamil ju znižuje priemerne o 7 – 10 tepov/minútu. Pri tepovej frekvencii < 70 tepov za minútu sa odporúča podanie verapamilu aj amlodipínu. Pri tepovej frekvencii > 70 tepov za minútu sa odporúča podanie verapamilu. Teda verapamil je indikovaný pri akejkoľvek tepovej frekvencii, zatiaľ čo amlodipín je pri tepovej frekvencii > 70 tepov za minútu kontraindikovaný, pretože zvyšuje mortalitu. Ako uviedol na záver prof. Špínan, fixné kombinácie sú v Európe a tiež inde vo svete k dispozícii, aby umožnili užívanie dvoch účinných látok v jednej tablete, a tým zaistili optimálnu compliance s liečbou. **Tarka je fixná kombinácia trandolaprilu a verapamilu, ktorá bol úspešne vyskúšaná v štúdiách INVEST (u pacientov s ICHS po IM), STAR (u pacientov s metabolickým syndrómom) a BENEDICT (u pacientov s DM a normoalbuminúriou) a táto účinnosť bola potvrdená dlhodobou klinickou praxou.**

Možnosti farmakoterapie u pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom

Prof. MUDr. H. Rosolová, DrSc., FESC., z Centra preventívnej kardiológie II. internej kliniky LF UK a FN Plzeň a Českého inštitútu metabolického syndrómu, o.p.s., v úvode poukázala na vývoj životného štýlu a rizikových faktorov pre KV choroby. Ako uviedla, epidémia KV chorôb začala v 50. rokoch minulého storočia v USA a potom pokračovala v 70. – 90. rokoch minulého storočia v Európe. Vtedy boli najdôležitejšie a najzávažnejšie štandardné rizikové faktory fajčenie, hypertenzia a hypercholesterolémia (LDL-C), ktoré vysvetľovali 60 – 80 % všetkých KV príhod. V posledných 20 – 30 rokoch sa životný štýl mení. Sedavý štýl života spôsobuje, že diéta je v pomere k pohybovej aktivite veľmi vysoko energetická. Preto stúpa v populácii výskyt abdominálnej obezity, dyslipidémie, vysokého normálneho TK, metabolického syndrómu a DM2. Najčastejšími KV chorobami v populácii sú aterosklerotické vaskulárne choroby, ICHS, ischemická cievná mozgová príhoda (CMP), ischemická choroba dolných končatín (ICHDK) a iné. Sú spojené s aterosklerotickou. Najčastejšími metabolickými chorobami sú abdominálna obezita, metabo-

lický syndróm a DM2. Sú spojené s inzulínovou rezistenciou. **Diagnóza metabolického syndrómu (MS) sa opiera o prítomnosť ≥ 3 nasledujúcich rizikových faktorov:** * obvod pásu u mužov > 102 cm, u žien > 88 cm; * TAG $\geq 1,7$ mmol/l; * HDL-C u mužov < 1,0 mmol/l, u žien < 1,3 mmol/l; * TK $\geq 130/85$ mmHg; * glykémia nalačno > 5,6 mmol/l. MS je spojený s KV chorobami, hypertriacylglycerolémiou, poklesom HDL-C, prítomnosťou malých dezných LDL, vzostupom apo-B, vzostupom CRP a cytokínov, hypertenziou s vyššou tepovou frekvenciou a vyššou aktivitou sympatikového nervového systému (SNS), inzulínovou rezistenciou, hyperinzulinémiou, poruchou glukózovej tolerancie (PGT), zníženou fibrinolýzou, syndrómom spánkového apnoe a depresiou. MS zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu 3,6-násobne. V štúdií Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (2002) bolo kumulatívne riziko KV mortality u pacientov s MS 3,55× vyššie v porovnaní s pacientmi bez MS. V projekte Czech MONICA R. Cífkovej et al, ktorý prebiehal v rokoch 1997 – 1998, bola v 1 % náhodnej vzorky z 9 okresov ČR (Cheb, Plzeň, Litoměřice, Praha Východ, Benešov, Jindřichův Hradec, Pardubice, Chrudim, Kroměříž) prevalencia MS podľa kritérií NCEP ATP III z roku 2001 celkovo 30,7 % u mužov a 24,6 % u žien (p < 0,001), z toho vo vekovej skupine 25 – 34 rokov 11,0 % a 4,5 %, vo vekovej skupine 35 – 44 rokov 24,1 % a 13,5 %, vo vekovej skupine 45 – 54 rokov 35,3 % a 32,7 %, vo vekovej skupine 55 – 64 rokov 49,1 % a 44,6 %. V projekte post-Monika R. Cífkovej et al, ktorý prebiehal o 3 roky neskôr, bola prevalencia MS podľa kritérií NCEP ATP III z roku 2001, resp. IDF z roku 2005 u mužov celkovo 30,9 %; resp. 41,4 % a u žien celkovo 24,1 %; resp. 30,3 %. V štúdií H. Rosolovej et al, do ktorej bolo zahrnutých 901 osôb (351 mužov a 550 žien) z chomutovskej, hradeckej, klatovskej, olomouckej, mosteckej a boskovicej oblastí, bola prevalencia MS podľa definície NCEP ATP III z roku 2001 41 % u mužov a 39 % u žien.

Možnosti ovplyvnenia kardiometabolického rizika zahŕňajú zmeny životného štýlu: pohyb, nefajčenie, diétu a abstinenciu alkoholu. Osoby s vysokým kardiometabolickým rizikom majú zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému, inzulínovú rezistenciu a zvýšenú aktivitu RAS. Majú pro-aterogénny pre-diabetický stav. Pri liečbe hypertenzie je potrebné vybrať také antihypertenzíva, ktoré dokážu tieto mechanizmy ovplyvniť. ABCD koncept kombinačnej liečby je vhodný u 70 % hypertonikov. Synergický efekt na TK majú ACEI (sartany) a BKK, resp. BB a diuretiká. Tretím antihypertenzným liekom je diuretikum. V sieťovej metaanalýze publikovanej v roku 2007 v časopise The Lancet bolo riziko novoznitého DM2 pri liečbe rôznymi antihypertenzívami nasledovné: ARB 0,57; ACEI 0,67; BKK 0,75; placebo 0,77; BB 0,90; diuretiká 1.

V štúdií STAR boli pacienti po skríningu a 4-týždňovom vymývanom období randomizovaní počas 4 týždňov na trandolapril + verapamil 2 mg/180 mg raz denne vs losartan + hydrochlorotiazid 50 mg/12,5 mg raz denne. Podľa potreby bola titrovaná dávka tran-

dolaprilu + verapamilu na 2/180 mg alebo 4/240 mg a losartanu + hydrochlorotiazidu na 50/12,5 mg alebo 100/25 mg. Trvanie liečby v hlavnej štúdií bolo 48 týždňov. Jej primárnym cieľom bolo porovnať vplyv liečby verapamil + trandolapril (n = 119) vs losartan + hydrochlorotiazid (n = 121) na glykemickú kontrolu u hypertenzných pacientov s MS (n = 240) počas 52 týždňov hodnotenú pomocou zmeny plazmatickej postprandiálnej glykémie v 2. hodine oGTT. Zníženie TK bolo rovnaké v oboch skupinách. Priemerné trvanie ďalšieho sledovania pre oGTT bolo 45,5 týždňa pre verapamil SR/trandolapril a 48,3 týždňa pre losartan/hydrochlorotiazid. Počiatočné hodnoty glykémie boli v skupine verapamil SR + trandolapril 144 mg/dl (8 mmol/l) a v skupine losartan + hydrochlorotiazid 142 mg/dl (7,9 mmol/l). Zatiaľ čo losartan + hydrochlorotiazid signifikantne zvýšil plazmatickú hladinu glukózy o 1,44 mmol/l, verapamil SR + trandolapril ju signifikantne znížil o 0,22 mmol/l (p < 0,001). Zmena v oGTT glukózy AUC120 od začiatku do konca štúdie bola štatisticky signifikantne vyššia pri verapamile SR + trandolapril vs losartane + hydrochlorotiazide (p = 0,003). Východiskové hodnoty hladiny inzulínu boli 112 uIU/ml v ramene verapamil SR + trandolapril vs 106 uIU/ml v ramene losartan + hydrochlorotiazid. Verapamil SR + trandolapril viedol k štatisticky signifikantne vyššej zmene hladiny inzulínu v krvi v porovnaní s losartanom + hydrochlorotiazidom v 12. týždni (p = 0,037), 52. týždni (p = 0,014) a na konci štúdie (p = 0,025). Nový diabetes vznikol u štatisticky signifikantne menšieho počtu pacientov s MS a artériovou hypertenziou v ramene verapamil + trandolapril v porovnaní s ramenom losartan + hydrochlorotiazid v 12. týždni (p = 0,007); v 52. týždni (p = 0,048) a na konci štúdie (p = 0,002). Pokračovaním štúdie STAR bola štúdia STAR-LET, v ktorej boli všetci pacienti liečení kombináciou trandolapril + verapamil v dávke 2/180 mg alebo 4/240 mg počas 26 týždňov. Zatiaľ čo u pacientov ktorí pokračovali v kombinácii trandolapril + verapamil nedošlo k zmene priemernej glykémie, u pacientov, ktorí prešli z kombinácie losartan + hydrochlorotiazid na kombináciu trandolapril + verapamil, došlo k jej štatisticky signifikantnému zníženiu. Poslaním štúdií STAR a STAR-LET je nasledovné: Kombinovaná terapia vyššími dávkami trandolaprilu + verapamilu je výhodná u pacientov s metabolickým syndrómom plus poruchou glukózovej tolerancie plus artériovou hypertenziou oproti kombinácii losartan + hydrochlorotiazid, ktorá zhoršuje toleranciu glukózy a výskyt DM2. U osôb s vysokým kardiometabolickým rizikom ovplyvňuje verapamil zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému a trandolapril zvýšenú aktivitu RAS. U pacientov, u ktorých nepostačuje dvojkombinácia non-DHP BKK verapamilu a ACEI trandolaprilu, je možné pridať do kombinácie inhibítor I1 imidazolínových receptorov moxonidín, ktorý patrí medzi centrálné pôsobiace antihypertenzíva. Moxonidín zlepšuje inzulínovú senzitivitu u pacientov s artériovou hypertenziou. V štúdií A. Haenniho a H. Lithella (1999)

viedol k zvýšeniu inzulínovej senzitivity o 21 % oproti východiskovej hodnote ($p = 0,027$) v porovnaní s placebom, ktoré viedlo k jej zníženiu o 5 % oproti východiskovej hodnote (nesignifikantný rozdiel). Moxonidín redukuje centrálnu – periférnu sympatikovú aktivitu stimuláciou imidazolínových receptorov. Je to účinné antihypertenzívum s dlhou dobou účinku. Redukuje periférnu vaskulárnu rezistenciu. Redukuje inzulínovú rezistenciu. Redukuje hmotnosť ľavej komory srdca. Je nefroprotektívny. Používa sa do kombinačnej antihypertenzívnej liečby. Osoby s vysokým kardiometabolickým rizikom majú zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému a zvýšenú inzulínovú rezistenciu. Majú pro-aterogénny pre-diabetický stav. Toto riziko je možné ovplyvniť nielen vhodným výberom antihypertenzíva, ale aj vhodným výberom hypolipidemika. DM a MS majú typický aterogénny lipidový profil charakterizovaný prítomnosťou malých denzných LDL, zvýšenou hladinou TAG a zníženou hladinou HDL-C. Majú tiež zvýšenú postprandiálnu lipémiu, zvýšený pomer apo-B/apo-A a zvýšený non-HDL-C. Na stanovenie aterogénneho rizika je možné použiť aterogénny index plazmy (AIP). Zvýšené KV riziko je pri AIP $> 0,21$; stredné KV riziko pri AIP $0,10 - 0,21$ a nízke KV riziko pri AIP $< 0,1$. Kalkulátor je možné nájsť na adrese www.biomed.cas.cz/fgu/aip alebo www.athero.cz. 10-ročné riziko fatálneho KV ochorenia podľa pohlavia, veku, sTK, celkového cholesterolu a fajčiarskych návykov je možné stanoviť pomocou tabuliek SCORE. Podľa definície podporovanej členmi radiacieho výboru celosvetovej neziskovej organizácie Residual Risk Reduction Initiative (R3I) signifikantné reziduálne riziko pre makro- a mikrovaskulárne komplikácie pretrváva u väčšiny chorých aj napriek štandardnej starostlivosti zahŕňajúcej dosiahnutie cieľového LDL-C, intenzívne kontroly TK a eventuálne glykémie.

Možnosti ovplyvnenia reziduálneho vaskulárneho rizika zahŕňajú: * dosiahnutie cieľových hodnôt štandardných rizikových faktorov; * liečbu nových rizikových faktorov – ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie; * vhodnú kombináciu hypolipidemik pre danú dyslipidémiu – individualizovaná terapia. Metaanalýza štúdií so statínmi ukázala, že statíny vedú k zníženiu relatívneho rizika MACE u diabetikov o 15 % (34,9 vs 29,6 %; RRR 15 %) a u nediabetikov o 22 % (24,8 vs 19,4 %; RRR 22 %) v porovnaní s placebom. Reziduálne vaskulárne riziko u pacientov liečených statínmi je u diabetikov 29,6 %, u nediabetikov 19,4 %. Metaanalýza štúdií, ktoré zahŕňali 91 140 pacientov liečených atorvastatínom, simvastatínom, rosuvastatínom, pravastatínom alebo lovastatínom viac ako 1 rok, poukázala na pomer rizika novovzniknutého DM 1,09 (95 % CI; 1,02 – 1,17) v porovnaní s placebom. Pomer rizika novovzniknutého DM u pacientov užívajúcich rosuvastatín počas 1,9 roka bol 1,18 (95 % CI; 1,04 – 1,33) v porovnaní s pravastatínom. Preto je potrebná opatrnosť pri použití statínov u pacientov s prediabetom. Agonisty PPAR-alfa fibráty majú účinok na zmiešanú dyslipidémiu (pokles TAG o 30 – 50 %, vzostup

HDL-C o 5 – 15 %) a ďalšie účinky (pokles ApoCIII o 17 – 35 %, pokles LDL-C o 17 – 22 % v monoterapii a do 31 % v kombinácii so statínom). Výsledky **štúdie FIELD** ukázali, že zvýšené TAG a nízky HDL-C identifikujú pacientov vhodných pre liečbu fibrátmi. Fenofibrát v nej viedol k zníženiu relatívneho rizika všetkých KV príhod u všetkých pacientov o 11 % ($p = 0,035$), u pacientov s nízkym HDL-C o 14 % ($p = 0,030$), u pacientov so zvýšenými TAG o 23 % ($p = 0,010$) a u pacientov s nízkym HDL-C a zvýšenými TAG o 27 % ($p < 0,005$) v porovnaní s placebom. Výsledky **štúdie ACCORD Lipid** ukázali, že fenofibrát redukuje reziduálne riziko spojené so zvýšenými TAG a nízkym HDL-C. Pacienti v podskupine s dyslipidémiou mali o 70 % vyššie relatívne riziko veľkej KV príhody (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM a nefatálna CMP) v porovnaní s ostatnými pacientmi, ktorí mali hladinu TAG $< 2,3$ mmol/l a HDL-C $> 0,9$ mmol/l, napriek tomu, že dosiahli priemernú hladinu LDL-C 2,1 mmol/l. Zatiaľ čo u pacientov s hladinou TAG $< 2,3$ mmol/l a HDL-C $> 0,9$ mmol/l ($n = 4 548$) nebol štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte príhod medzi simvastatínom a kombináciou simvastatín + fenofibrát (10,11 vs 10,11 %); u pacientov s hladinou TAG $\geq 2,3$ mmol/l a HDL-C $\leq 0,9$ mmol/l ($n = 941$) viedla kombinácia simvastatín + fenofibrát k 31% zníženiu relatívneho rizika a 4,95% zníženiu absolútneho rizika príhod (12,37 vs 17,32 %). Ako uviedla na záver prof. Rosolová, nový životný štýl (sedavý spôsob života, prejedanie sa, stres) prináša nové kardiometabolické rizikové faktory (abdominálna obezita, vysoký normálny TK, aterogénna dyslipidémia, porucha metabolizmu glukózy [inzulínová rezistencia]). Metabolický syndróm sa vyskytuje až u tretiny dospeljej populácie v ČR (častejšie u mužov ako u žien). Vysoké kardiometabolické riziko v primárnej prevencii KV chorôb a DM2 je možné znížiť: * vhodným životným štýlom; * liečbou hypertenzie (vysokého normálneho TK?); vhodnými antihypertenzívami (blokátory RAS a lieky znižujúce aktivitu sympatiká [verapamil, moxonidín]); * liečbou aterogénnej dyslipidémie (hlavne kombináciou hypolipidemik [fenofibrát + statíny + niacín + omega-3 mastné kyseliny + iné]).

Liečba hypertenzie z pohľadu nefrológa

Prednáška doc. MUDr. S. Krčméryho, CSc., z Kliniky geriatrickej LF UK a UNsP Milosrdní bratia a Nefrologickej ambulancie UN Bratislava bola venovaná možnostiam farmakoterapie u pacientov s hypertenziou a chronickým obličkovým ochorením. V jej úvode vysvetlil pojem kardio-renálne vzťahy. Ako uviedol, chronické obličkové ochorenie sa v súčasnosti považuje za samostatný rizikový faktor KV ochorení. Osoby s chronickým ochorením obličiek zomierajú na KV komplikácie podstatne častejšie než na dôsledky renálneho zlyhania. **Nízka glomerulová filtrácia (Glomerular Filtration Rate, GFR) sa spája so:** * zvýšenou hladinou zápalových markerov; * zvýšenou hodnotou abnormálnych apolipopro-

teinov; * zvýšenou hodnotou homocysteínu; * zvýšenou hemokoagulačnou aktivitou v zmysle aktivácie intravaskulárneho zrážania; * anémiou; * hypertrofiou ľavej komory. Výskyt KV príhod rastie exponenciálne s poklesom GFR. Najčastejšími príčinami koncového štádia zlyhania obličiek (End-Stage Renal Disease, ESRD) vo vyspelých krajinách sú: DM (34,2 %), arteriálna hypertenzia (29,4 %), glomerulonefritída (14,2 %), cysty (3,4 %), tubulointersticiálne nefritídy (3,4 %) a iné (15,4 %). „Preferované“ skupiny antihypertenzív pre redukciiu progresie nefropatie podľa NKF K-DOQI sú ACEI (spomaľujú progresiu chronického obličkového ochorenia, znižujú proteínúriu), sartany (spomaľujú progresiu chronického obličkového ochorenia, znižujú proteínúriu) a non-DHP BKK (znižujú proteínúriu). V roku 2009 bolo publikované **Prehodnotenie Európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie.** Pôvodne stanovené cieľové hodnoty TK $< 130/80$ mmHg u diabetikov, pacientov s kardiovaskulárnym a renálnym ochorením sú na základe súčasných dôkazov spochybnené a vyžadujú overenie prospektívnymi randomizovanými štúdiami. U pacientov s arteriálnou hypertenziou sa odporúča znižovať TK na 130 – 139/80 – 85 mmHg a potenciálne k dolným hraniciam tohto rozmedzia. **Odporúčania pre farmakoterapiu renálnej hypertenzie sú nasledovné:** 1. Začatie liečby ACEI alebo ARB; 2. Pri nedostatočnom účinku pridanie diuretika alebo BKK non-dihydropyridínového typu; 3. Kombinácia s moxonidínom, urapidilom, antagonistami aldosterónu alebo BB; 4. Pridanie aliskirenu, vzájomná kombinácia inhibítorov RAAS. K dispozícii sú rôzne molekuly ACEI. Je ich účinok rovnaký? **Rozdiely sú dané najmä farmakokinetickými vlastnosťami:** * schopnosťou penetrácie do tkanív a väzbou na tkanivový ACE (najvyššiu afinitu ku tkanivovému ACE majú trandolapril a quinapril); * schopnosťou pôsobiť počas 24 hodín s čo najmenšími výkyvmi koncentrácie, tzv. trough-to-peak ratio (T/P pomer), najvyšší T/P pomer má perindopril, potom trandolapril a fosinopril; * spôsobom metabolizmu a eliminácie – renálne, resp. hepatálne. U pacientov so zníženou funkciou obličiek sú výhodné liečivá, ktoré majú významnú hepatálnu elimináciu (fosinopril, spirapril, trandolapril). **Pri liečbe renálnej hypertenzie ACE inhibítormi pri zníženej funkcii obličiek** sú k dispozícii 3 ACE inhibítory s duálnym vylučovaním (obličky/pečeň) – fosinopril, spirapril a trandolapril. Trandolapril má z nich najnižší podiel renálnej eliminácie (< 15 %). Výhodou duálnej eliminácie pri ACEI je zastupiteľná eliminácia bez redukciiu dávky u väčšiny pacientov s nízkym rizikom akumulácie v priebehu liečby. Na eliminácii trandolaprilu sa podieľa 85 % pečene a 15 % obličky. Výmenou prevažne renálne vylučovaného ACEI za trandolapril sa možno vyvarovať nepriaznivému vplyvu ACEI na renálne funkcie. Kombinácie ACEI zahŕňajú: * diuretiká; * BB; * BKK; * centrálne pôsobiace adrenolytiká (moxonidín, urapidil); * ARB; * alfa-blokátory. **Pri liečbe renálnej hypertenzie ARB** je treba si uvedomiť, že eprosartan vykazuje zo všetkých sartanov najnižšiu renálnu elimináciu (< 7 %). Pri diabe-

tickej nefropatii kombinácia maximálnej nefroprotektívnej dávky sartanu s priamym inhibítorom renínu aliskirenom. Výsledky klinických štúdií ukázali, že **kombinácia ACEI a sartanov u indikovaných pacientov so závažnou proteínúriou a nefropatiou/renálnou insuficienciou** má aditívny antiproteinurický účinok potvrdený pri diabetickej nefropatii aj pri nediabetickej renálnej insuficiencii. Kľúčová úloha kontroly TK a zároveň redukcie proteínúrie pre zachovanie obličkovej funkcie u nefrologických pacientov je nespochybniteľná. Dvojitá blokáda RAAS (ACEI + ARB) prináša významné zníženie proteínúrie a zároveň spomalenie progresie renálnej insuficiencie. **Kombinácia ACEI a BKK non-dihydropyridínového typu (verapamil, dilatiazem)** má veľmi dobrú toleranciu a aditívne pôsobenie v orgánovej protekcii (srdce, obličky). K dispozícii je fixná kombinácia verapamil 180/240 mg + trandolapril 2/4 mg (Tarka). V štúdií **BENEDICT** (P. Ruggenti et al, 2004) kombinácia verapamil SR 180 mg + trandolapril 2 mg štatisticky významne oddialila vznik mikroalbuminúrie u pacientov s artériovou hypertenziou, DM a normoalbuminúriou. Kumulatívna incidencia mikroalbuminúrie bola v ramene s verapamilom SR + trandolaprilom o 61 % nižšia v porovnaní s ramenom s placebo (17 príhod vs 30 príhod; odhadovaný akceleračný faktor 0,39; $p = 0,01$). Závery štúdie **BENEDICT** boli nasledovné: u pacientov s artériovou hypertenziou, DM2 a normoalbuminúriou oddialila liečba ACEI trandolaprilom (samotným alebo v kombinácii s verapamilom) vznik mikroalbuminúrie. Rozdiely boli štatisticky vysoko významné. Prevencia (oddialenie) vzniku mikroalbuminúrie má kľúčový význam v prevencii progresie diabetickej nefropatie a v prevencii KV morbidít a mortality. O tom, aké hodnoty mikroalbuminúrie zvyšujú riziko KV mortality, sa stále diskutuje. V štúdií **BENEDICT** to bola mikroalbuminúria ≥ 20 ug/min a index albumín/kreatinín v moči približne 2,8 mg/mmol. V štúdií **Klausena et al (2004)** to bola mikroalbuminúria > 5 ug/min a index albumín/kreatinín v moči približne 0,7 mg/mmol. V štúdií **HOPE (2001)** to bol index albumín/kreatinín v moči približne 0,4 mg/mmol. Prognostický význam mikroalbuminúrie (proteínúrie) je nasledovný: je nezávislým prediktorom vývoja hypertrofie ľavej komory a retinopatie, nezávislým prediktorom celkovej KV mortality, významným markerom dysfunkcie cievného endotelu a významným ukazovateľom progresie diabetickej nefropatie a chronickej renálnej insuficiencie. Normálne hodnoty indexu albumín/kreatinín v moči/24 hodín sú u mužov 3,5 mg/mmol a u žien 2,5 mg/mmol. Štúdia **Bakris et al (1998)** poukázala na antiproteinurický účinok kombinácie trandolaprilu a verapamilu pri diabetickej nefropatii. Trandolapril v priemernej dávke 5,5 mg/deň viedol k redukcii proteínúrie o 33 % z východiskového stavu, verapamil SR v priemernej dávke 315 mg/deň viedol k redukcii proteínúrie o 27 % a kombinácia verapamil SR v priemernej dávke 219 mg/deň + trandolapril v priemernej dávke 2,9 mg/deň viedla k redukcii proteínúrie o 62 % pri rovnakom po-

klese TK o 20 %. V štúdií **PROCOPA** (Ruilope a Fernández, 2002) bolo 119 pacientov s nediabeticou nefropatiou a proteínúriou > 1 g/24 hod randomizovaných na verapamil SR v počiatočnej dávke 240 mg a maximálnej dávke 480 mg vs trandolapril v počiatočnej dávke 2 mg a maximálnej dávke 4 mg vs kombináciu verapamil + trandolapril v počiatočnej dávke 180 mg/2 mg a maximálnej dávke 360 mg/4 mg vs atenolol v počiatočnej dávke 50 mg a maximálnej dávke 100 mg počas 6 mesiacov. Nikto neprerušil účasť v štúdií pre pokles filtračnej funkcie obličiek alebo hyperkaliémiu. Atenolol v dávke 2×50 mg viedol k redukcii proteínúrie o 12 %, trandolapril v dávke 2×2 mg k redukcii proteínúrie o 27 % a kombinácia trandolapril + verapamil v dávke $2 \times 2/180$ mg k redukcii proteínúrie o 39 %. Cieľom štúdie **VVANNTT** bolo porovnať účinok kombinácie trandolapril + verapamil vs trandolapril + amlodipín na redukcii proteínúrie u pacientov s nediabeticou nefropatiou. Boli do nej zahrnutí pacienti s nediabeticou nefropatiou, proteínúriou ≥ 2 g/24 hodín, plazmatickým kreatinínom ≤ 265 umol/l, klírensom kreatinínu ≥ 20 ml/min ($\geq 0,33$ ml/s) a TK $\geq 125/75$ mmHg. Kombinácia non-DHP BKK verapamil + ACEI trandolapril (Tarka) priaznivo ovplyvnila index selektivity a viedla k väčšej redukcii proteínúrie v porovnaní s kombináciou DHP BKK amlodipín + ACEI trandolapril po 8 mesiacoch. Antiproteinurický účinok rôznych BKK hodnotila metaanalýza 28 randomizovaných štúdií s BKK (DHP aj non-DHP) u hypertonikov s proteínúriou (s DM aj bez DM) s dobou trvania > 6 mesiacov (Bakris et al, 2004). Ukázala štatisticky významný rozdiel v proteínúrii pri non-DHP BKK v porovnaní s DHP BKK (-30 vs $+1$ %; $p < 0,01$) bez štatisticky významného rozdielu v strednom artériovom tlaku (mean arterial pressure, MAP) (-15 vs -17 %). Ako uviedol na záver docent Krčmery, väčšina pacientov (približne 70 %) vyžaduje kombináciu antihypertenzív (artériová hypertenzia 2. alebo 3. stupňa, pacienti s manifestným kardiovaskulárnym alebo obličkovým ochorením, DM, MS). Pri nekomplikovanej artériovej hypertenzii hlavne u starších pacientov sa má liečba začať postupne. Uprednostňujú sa lieky s 24-hodinovým účinkom, ktoré sa podávajú raz denne a sú dobre tolerované. **Kombinovaná liečba je indikovaná pri nedosiahnutí adekvátnej kontroly TK monoterapiou. U väčšiny pacientov s orgánovým poškodením (nefropatiou) je nevyhnutná. Mala by:** * minimalizovať nežiaduce metabolické a hemodynamické účinky; * zlepšiť tkanivovú a orgánovú protekciu; * zlepšiť bezpečnosť a pohodlnosť liečby pre chorého; * umožniť flexibilitu tak, aby liečba bola „šitá na mieru“ pre konkrétneho pacienta.

Farmakoterapia pacientov s hypertenziou z pohľadu dosahovania cieľových hodnôt krvného tlaku

Doc. MUDr. S. Filipová, CSc., FESC, z Kardiológiej kliniky LF SZU a NÚSCH, a.s., Bratislava rozdelila svoju prednášku na 8 častí: Úvod, Štúdia INVEST, Štúdia ACCORD BP, Štúdia MOSES, Štúdia OSCAR, Izolovaná systolická hypertenzia, Duálny účinok epro-

sartanu a Závery. Ako uviedla v jej úvode, kontrolovanie TK medikáciou je nespochybniteľne jednou z najefektívnejších metód znižovania predčasnej KV morbidít a mortality. Približne 70 % pacientov v Európe nedosahuje cieľovú hodnotu TK $< 140/90$ mmHg. U hypertonikov efektívna kontrola TK redukuje KV morbiditu a mortalitu. Potrebná je vždy stratifikácia KV rizika podľa Odporúčani ESC/ESH z roku 2007. V **Prehodnotení Európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie** publikovanom v roku 2009 v časopise Journal of Hypertension sa v Paneli 4 pod názvom Ciele liečby v odseku 4 uvádza: Na základe aktuálnych údajov sa zdá vhodné odporúčať u všetkých pacientov s artériovou hypertenziou znižovanie sTK/dTK na hodnoty v rozmedzí 130 – 139/80 – 85 mmHg a možno bližšie k nižším hodnotám tohto rozmedzia. V každom prípade by bolo žiaduce získať viac dôkazov zo špecifických randomizovaných klinických štúdií. V odseku 2 sa uvádza, že predchádzajúce odporúčania zamerané na dosiahnutie nižšieho cieľového sTK (< 130 mmHg) u pacientov s DM a u pacientov s veľmi vysokým KV rizikom (po KV príhodách) sú možno rozumné, ale zatiaľ nie sú dostatočne podporené dôkazmi z klinických štúdií. V žiadnej randomizovanej štúdií sa u pacientov s DM pri znížení sTK pod 130 mmHg neprekázal benefit. Štúdie, v ktorých bol sTK znížený pod 130 mmHg u pacientov s prekonanými KV príhodami, priniesli kontroverzné výsledky.

Výsledky štúdie **INVEST (INternational Verapamil SR – Trandolapril Study)** (Cooper-DeHoff et al, 2010) viedli k prehodnoteniu cieľov zníženia TK u diabetickej hypertenzie s koronárnou chorobou srdca (KCHS). Vstupné úvahy štúdie boli nasledovné: Podľa aktuálnych európskych odporúčaní pre liečbu artériovej hypertenzie u pacientov s DM 2. typu je cieľová hodnota sTK < 130 mmHg. Podľa pozičného stanoviska ADA neexistuje dolný prah pre hodnoty TK a riziko sa postupne znižuje smerom k normálnym hodnotám. Chýbajú dôkazy podporujúce cieľovú hodnotu sTK < 130 mmHg, najmä u pacientov s DM2 s KCHS. Hypotéza štúdie bola nasledovná: diabetickí pacienti, ktorí dosiahnu sTK < 130 mmHg, môžu mať redukované KV príhody v porovnaní s diabetikmi, ktorí dosiahli sTK ≥ 130 a < 140 mmHg. Cieľom štúdie bolo zistiť efekt zníženia hodnôt sTK na výskyt závažných KV príhod u pacientov s DM a KCHS. Štúdia INVEST bola medzinárodná štúdia, do ktorej bolo zahrnutých 22 576 pacientov s KCHS a artériovou hypertenziou, ktorí boli randomizovaní na stratégie liečby viacerými liečivami: * verapamil SR + trandolapril + hydrochlorotiazid; * atenolol + hydrochlorotiazid + trandolapril. Trandolapril bol odporúčaný u všetkých pacientov s DM. Primárnym cieľovým parametrom bol prvý výskyt mortality zo všetkých príčin, nefatálneho IM alebo nefatálnej NCMP. Sekundárnymi cieľovými parametrami boli mortalita zo všetkých príčin, nefatálny IM, nefatálna NCMP, celkový počet IM a celkový počet NCMP. Hlavným zistením bolo, že riziko nežiaducich KV výsledkov bolo pri porovnaní stratégií ekvivalentné. Pacienti s DM na začiatku boli zoskupení podľa

priemerného sTK na liečbe do ramena s tesnou kontrolou sTK (< 130 mmHg), do ramena s bežnou kontrolou sTK (≥ 130 až < 140 mmHg) alebo do ramena s nekontrolovaným sTK (≥ 140 mmHg). V období od septembra 1997 do marca 2003 prebiehalo ďalšie sledovanie štúdie INVEST, ktoré hodnotilo čas do primárnych a sekundárnych výsledkov podľa skupiny. V období od apríla 2003 do novembra 2008 prebiehalo predĺžené ďalšie sledovanie (kohorta USA), ktorého súčasťou bol prehľad National Death Index na vyhodnotenie dlhodobého účinku na mortalitu. U pacientov v ramene s tesnou kontrolou bol ďalej kategorizovaný sTK na liečbe do 5 mm segmentov na vyhodnotenie účinku veľmi nízkeho sTK. Podľa očakávania diabetici s nekontrolovaným sTK (≥ 140 mmHg) mali horšie výsledky primárnych cieľov. Tesná kontrola s TK (< 130 mmHg) nebola spojená s lepšími výsledkami KV príhod v porovnaní so skupinou s bežne kontrolovaným sTK (≥ 130 až < 140 mmHg). V skupine s tesnou kontrolou sTK sa zvýšilo riziko mortality, ktoré pretrvávalo aj počas predĺženého sledovania. sTK < 115 mmHg nebol spojený so zvýšeným rizikom mortality. Záverom štúdie bolo, že nastal čas na prehodnotenie nižších cieľových hodnôt TK u pacientov s DM2 a KCHS.

Štúdia ACCORD bola randomizovaná multicentrická klinická štúdia, do ktorej bolo zahrnutých 77 centier v Severnej Amerike (USA a Kanada). Bola usporiadaná do nezávislo testovaných 3 liečebných stratégií na redukciu KV ochorení u diabetikov 2. typu (ACCORD Glycemia, ACCORD BP, ACCORD Lipids). Otázkou v štúdiu ACCORD BP bolo, či bude intenzívna terapeutická stratégia zníženia sTK < 120 mmHg redukovať viac KV príhody oproti štandardnej terapeutickému stratégií s cieľovou hodnotou sTK < 140 mmHg u pacientov s DM2 s vysokým rizikom KV príhod. Závery štúdie ACCORD BP boli nasledovné: u pacientov s DM2 s vysokým KV rizikom dosiahnutie cieľových hodnôt sTK < 120 mmHg (intenzívnu liečbu) v porovnaní s dosiahnutím cieľových hodnôt sTK < 140 mmHg (štandardnou liečbou) neredukovalo výskyt kombinovaného cieľa (fatálne a nefatálne veľké KV príhody) pri dosiahnutí dobrej kontroly glykémie. V ramene s intenzívnou liečbou artériovej hypertenzie bol vyšší výskyt významných nežiaducich účinkov, ale o 41 % nižší výskyt NCMP (sekundárny cieľ). Efekt na NCMP je konzistentný s inými štúdiami s antihypertenzívnou terapiou. Dosiahnutie cieľovej hodnoty sTK < 120 mmHg môže znižovať výskyt NCMP u pacientov s DM2 porovnateľných s tými ako v štúdiu ACCORD. Doc. Filipová komentovala Panel 4 vyššie uvedených Prehodnotení Európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie nasledovne: **U všetkých hypertonikov sa odporúča znižovať sTK/dTK na hodnoty v rozmedzí 130 – 139/80 – 85 mmHg a možno bližšie k nižším hodnotám v uvedenom rozmedzí. U diabetikov a pacientov s veľmi vysokým KV rizikom (po KV príhodách) sa odporúča cieľový sTK na dolnej hranici rozmedzia 130 – 139/80 – 85 mmHg, resp. môže byť aj nižší, ale nie je vhodné dlhodobé znižovanie sTK pod 120 mmHg** (štú-

dia INVEST, štúdia ACCORD BP). Prof. Nilsson z Univerzitetnej nemocnice v Malmö (Švédsko) a vedecký sekretár ESH vo svojom komentári k štúdiu ACCORD BP uviedol, že hlavný záver z tejto štúdie musí byť ten, že cieľový sTK pod 120 mmHg u pacientov s DM2 nie je dostatočne potvrdený. Štúdie ACCORD BP aj ACCORD Lipid, referované na kongrese ACC 2010, ukončili obdobie 3 prelomových štúdií (UKPDS, ADVANCE a ACCORD). Poučenie z kompletnej štúdie ACCORD je, že **je potrebné pravdepodobne používať flexibilné ciele na kontrolu glykémie, TK a dyslipidémie u pacientov s DM2 a brať do úvahy dôležitosť individuálnych klinických faktorov.**

NCMP sú v poradí treťou vedúcou príčinou smrti vo vyspelých krajinách sveta (podieľajú sa 25 % na celkovej mortalite vo vyspelých krajinách sveta). Incidencia NCMP je 1 – 2 prípady na 1 000 obyvateľov v USA, 2 – 2,5 prípadu na 1 000 obyv. v západoeurópskych krajinách a 3 – 3,5 prípadu na 1 000 obyv. vo východoeurópskych krajinách. Ročne je celosvetovo 20 mil. ľudí postihnutých NCMP. 75 % NCMP končí nefatálne: 33 % pacientov po NCMP je invalidných, u pacientov po NCMP sa zvyšuje riziko demencie a NCMP má významný vplyv na nezávislý život. Modifikovateľné rizikové faktory v prevencii NCMP zahŕňajú faktory životného štýlu (fajčenie, telesná malá aktivita, obezita, nadmerný príjem alkoholu), diétne návyky (vysoký obsah soli a tukov) a kardiovaskulárne a nekardiovaskulárne ochorenia (artériová hypertenzia, ochorenia artériového systému, ochorenia srdca, zlyhanie srdca, riziko trombozy alebo embólie, niektoré krvné ochorenia, hypercholesterolémia, DM). Primárnu prevenciu NCMP hodnotili štúdie SHEP, Syst-Eur, LIFE a SCOPE. V štúdiu SHEP (**Systolic Hypertension in the Elderly Programme**) došlo k 36% redukcii všetkých NCMP u pacientov, ktorí dostali antihypertenzívnu liečbu chlortalidon s/bez atenololu z indikácie izolovaná systolická hypertenzia v porovnaní s placebom (p = 0,0003). V štúdiu Syst-Eur (**Systolic Hypertension in Europe**) došlo k 42% redukcii všetkých NCMP u pacientov liečených nitrendipínom z indikácie izolovaná systolická hypertenzia v porovnaní s placebom (p = 0,003). Záverom týchto dvoch štúdií bolo, že liečba artériovej hypertenzie signifikantne znižuje výskyt prvej NCMP. V štúdiu LIFE (**Losartan Intervention For Endpoint reduction hypertension**) došlo k 24,9 % redukcii všetkých NCMP pri liečbe losartanom u pacientov so systolickou hypertenziou v porovnaní s atenololom (p = 0,0010). V štúdiu SCOPE (**The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly**) došlo k 27,8 % redukcii výskytu nefatálnych NCMP pri liečbe kandesartanom u pacientov s miernou až stredne závažnou artériovou hypertenziou v porovnaní s aktívnou kontrolnou skupinou. Záverom týchto dvoch štúdií bolo, že antihypertenzívna liečba ovplyvňujúca RAAS predstavuje benefit navyiac ako len znížením hodnôt TK.

Po NCMP je riziko rekurencie NCMP vysoké. 8 % pacientov po NCMP do 1 roka utrpí ďalšiu NCMP. 17 % pacientov po NCMP dostane ďalšiu NCMP do 5 rokov. Artériová hypertenzia

je dôležitým determinantom rizika opakovanej NCMP. Preto je medicínsky nutná efektívna a bezpečná terapia v sekundárnej prevencii NCMP. Najviac údajov je publikovaných v súvislosti s primárnou prevenciou. Je známych menej dát o sekundárnej prevencii NCMP. Sekundárnu prevenciu NCMP hodnotili štúdie PROGRESS a MOSES. V štúdiu **PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Study)** aktívna liečba perindoprilom a indapamidom redukovala TK o 12,3/5,0 mmHg a redukovala relatívne riziko opakovanej NCMP o 43 % v porovnaní s placebom (p < 0,0001). Hypertonici vs normotonici mali podobnú redukciu rizika NCMP (p < 0,01) bez benefitu samotného perindoprilu (bez kombinácie s indapamidom). Záverom štúdie bolo, že špecifikovaná antihypertenzívna terapia redukuje riziko rekurencie NCMP. Blokáda RAAS prináša ďalšie benefity presahujúce pokles TK. Angiotenzín II je silný vazokonstriktor a faktor stimulujúci rast, čo môže viesť k nežiaducim štrukturálnym účinkom na myokard a cievnú stenu. Látky ktoré zasahujú do RAAS, môžu mať benefit na už prítomné kardiovaskulárne ochorenie popri samotnom znižovaní hodnôt TK. Tak ACEI, ako aj ARB pôsobia na RAAS: * ACEI blokujú konverziu angiotenzínu I na angiotenzín II; * ARB blokujú efekt angiotenzínu II tým, že sa naviažu na receptory pre angiotenzín II na bunkovej membráne.

Hypotézu štúdie **MOSES (MORbidity and mortality after Stroke – Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention)** bolo, že u hypertonikov s rovnakou hodnotou TK ako u kontrol bude eprosartan efektívnejší pri redukcii cerebrovaskulárnej a KV morbidity a mortality. Dôvodmi štúdie boli vysoké riziko opakovania NCMP, potreba lepšieho manažmentu pacientov po NCMP, málo komparatívnych štúdií u pacientov po NCMP zameraných na sartany vs iné antihypertenzíva, málo sekundárne preventívnych klinických štúdií u pacientov po NCMP a odpoveď na otázku, či majú sartany ďalšie pozitívne účinky. Eprosartan efektívne znižuje sTK, preukázal redukciu aktivity sympatikového nervového systému a redukuje výskyt opakovanej NCMP v experimentálnom modeli. Nitrendipín signifikantne redukuje riziko prvej NCMP podľa štúdie Syst-Eur. Štúdia MOSES bola prospektívna, randomizovaná, otvorená, zaslepená štúdia. Inklúzne kritériá boli artériová hypertenzia vyžadujúca terapiu plus jeden z ďalších znakov v priebehu 24 hodín pred zaradením do štúdie: * cerebrálna ischémia (TIA, prolongovaný reverzibilný ischemický neurologický deficit [Prolonged Reversible Ischaemic Neurologic Deficit, PRIND], kompletná NCMP); * cerebrálne krvácanie. Exklúzne kritériá boli: * stenóza karotickej artérie > 70 %; * závažné SZ, nestabilná AP, chlopňová chyba; * vek > 85 rokov; * kontraindikácie eprosartanu alebo nitrendipínu. 1 405 pacientov bolo randomizovaných v deň 1 na eprosartan 600 mg raz denne vs nitrendipín 10 mg raz denne. Ak nebol dosiahnutý cieľový TK (sTK v sede < 140 mmHg, dTK v sede < 90 mmHg), vykonávala sa titrácia nahor. V týždni 3 bola dávka eprosartanu zvýšená na

800 mg raz denne a nitrendipínu na 20 mg raz denne. V 6. týždni bolo v oboch ramenách pridané ďalšie antihypertenzívum. V týždni 9 bola v oboch ramenách zvýšená dávka alebo pridané ďalšie antihypertenzívum (okrem ACEI, ARB a BKK). Sledovanie trvalo 2 – 4 roky. Primárny cieľ bol kombinovaný. Bola ním celková mortalita plus celkový počet kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod. Sekundárne ciele boli: * zmeny v mentálnej kapacite a funkčný status (Barthelov index a Rankinova škála); * individuálne parametre kombinovaného primárneho cieľa. Priemerná doba sledovania bola 2,5 roka. Merania zahŕňali: * meranie TK v sede a ambulantné meranie TK (ABPM); * zisťovanie skóre Mini Mental State Examination (MMSE); * dokumentáciu použitia všetkých liekov; * meranie mentálnej kapacity a funkčného statusu (Barthelov index a Rankinova škála); * 12-zvodový EKG; * sledovanie nežiaducich účinkov. Hodnoty TK boli signifikantne a porovnateľne znížené oboma typmi liečby. **Eprosartan redukoval incidenciu primárneho kombinovaného cieľa (mortalita a všetky cerebrovaskulárne a kardiovaskulárne príhody) o 21 %. Eprosartan redukoval všetky cerebrovaskulárne príhody o 25 %.** Dosiahnuté benefity presahujú antihypertenzívny efekt eprosartanu.

Ročne vo svete pribudne 4,6 milióna nových pacientov s demenciou, t. j. 1 prípad každých 7 sekúnd. Prevalencia demencie narastá s vekom. Longitudinálne štúdie publikované v rokoch 1971 až 2005 poukázali na úzky vzťah medzi artériovou hypertenziou a poklesom kognitívnych funkcií. Cieľmi štúdie **OSCAR (Observational Study on Cognitive Function And sTK Reduction)** boli zhodnotiť vplyv eprosartanu na kognitívne funkcie u hypertonikov vo veľkej medzinárodnej observačnej longitudinálnej štúdií. Bolo do nej zaradených 42 412 pacientov z 28 štátov. Inklúznymi kritériami boli: * muži a ženy vo veku ≥ 50 rokov; * novodiagnostikovaná artériová hypertenzia (sTK ≥ 140 mmHg); * neliečená artériová hypertenzia; * liečená artériová hypertenzia – neúčinná alebo netolerovaná predošlá liečba; * pacienti schopní užívať liečbu eprosartanom. Bola to otvorená štúdia. Pozostávala zo vstupného vyšetrenia (V1), kedy bola začatá liečba eprosartanom v dávke 600 mg raz denne, vyšetrenia v 1. mesiaci (V2), kedy mohlo byť pri nedostatočnej odpovedi TK pridané ďalšie antihypertenzívum, a zo záverečného vyšetrenia v 6. mesiaci (V3). Pri každej kontrole bol zmeraný TK. Na zhodnotenie kognitívnych funkcií bolo použité vyšetrenie MMSE, ktoré bolo zrealizované pri vstupnom (V1) aj záverečnom vyšetrení (V3). Hodnotenie účinnosti bolo založené na intencion-to-treat (ITT) populácii. MMSE je najčastejšie používaným testom kognitívnych funkcií. Tvori ho 30 otázok zameraných na časovú (5 bodov) a lokalizačnú (5 bodov) orientáciu, pamäť (3 body), počítanie (5 bodov), krátkodobú pamäť (3 body), jazyk (2 body), zopakovanie vety (1 bod), vykonanie 3-fázového príkazu (3 body), prečítanie vety a vykonanie obsahu (1 bod), napísania vety (1 bod) a prekreslenia postavy (1 bod).

Maximálne skóre je 30 bodov. Podozrenie na demenciu vzniká pri skóre < 24 bodov. Primárnymi cieľovými parametrami boli priemerná zmena MMSE oproti vstupu a priemerná zmena sTK. Sekundárnym cieľovým parametrom bol vzťah medzi zmenou sTK a MMSE. Vstupné charakteristiky 25 745 pacientov boli nasledovné: priemerný vek bol $64,2 \pm 9,5$ roka, mužov bolo 13 010 (51 %), žien 12 661 (49 %), priemerný BMI bol $27,7 \pm 4,1$ kg/m², priemerný sTK $161,9 \pm 12,9$ mmHg, priemerný dTK $93,1 \pm 8,8$ mmHg, priemerný pulzový TK $68,8 \pm 12,9$ mmHg, hypercholesterolémiu malo 15 928 (62,2 %) pacientov, DM 6 004 (23,5 %) pacientov, cerebrovaskulárnu príhodu 2 749 (11 %) pacientov, koronárnu chorobu srdca 3 682 (14 %) pacientov a kongestívne zlyhanie srdca 811 (3 %) pacientov. Antihypertenzívna liečba pri vstupnej kontrole bola nasledovná: monoterapiu eprosartanom v dávke 600 mg 1× denne malo 51,7 % pacientov, biterapiu jedným liečivom spolu s eprosartanom v dávke 600 mg 1× denne 28,7 % pacientov a viacpočetnú kombinovanú liečbu 19,6 % pacientov. U pacientov s biterapiou boli najčastejšími kombinovanými liečivami diuretikum (40 %), BB (28 %) a BKK (22 %). U pacientov s viacpočetnou kombinovanou liečbou užívalo spolu s terapiou eprosartanom 72 % pacientov 2 liečivá, 22 % pacientov 3 liečivá a 6 % pacientov > 3 liečivá. Najčastejšími kombinovanými liečivami boli diuretikum + BB (28 %), diuretikum + BKK (15 %) a BB + BKK (10 %). Celkové skóre MMSE pri zaradení bolo $27,1 \pm 3,4$. 86 % pacientov malo MMSE ≥ 24 . Priemerná zmena sTK $-25,9 \pm 14,1$ mmHg (161,9 mmHg pri vstupnom vyšetrení vs 136,1 mmHg pri kontrole pri ukončení štúdie; $p < 0,001$). Priemerná zmena celkového skóre MMSE bola $+0,81$ (27,1 pri vstupnom vyšetrení vs 27,9 pri kontrole pri ukončení štúdie; $p < 0,0001$). Vývoj celkového skóre MMSE podľa veku bol nasledovný: vo vekovej skupine 50 – 59 rokov bolo priemerné celkové skóre MMSE pri vstupnom vyšetrení 28,1 vs 28,7 pri kontrole pri ukončení štúdie, vo vekovej skupine 60 – 69 rokov 27,1 vs 28, vo vekovej skupine 70 – 79 rokov 25,9 vs 27 a vo vekovej skupine ≥ 80 rokov 24,7 vs 25,8 ($p < 0,0001$ celkovo). Vývoj celkového skóre MMSE vzhľadom k vstupnému celkovému skóre MMSE bol nasledovný: u pacientov so vstupným celkovým skóre MMSE < 24 bolo priemerné celkové skóre MMSE pri vstupnom vyšetrení 20,4 vs 23 pri kontrole pri ukončení štúdie, u pacientov so vstupným celkovým skóre MMSE 24 – 28; 26,4 vs 27,6 a u pacientov so vstupným celkovým skóre MMSE 29 – 30; 29,7 vs 29,7 ($p < 0,0001$ celkovo). Absolútna zmena MMSE po korekcii na vek, pohlavie, sTK a MMSE pri vstupe bola u pacientov s sTK pri ukončení štúdie < 140 mmHg 0,88; u pacientov s sTK pri ukončení štúdie 140 – 159 mmHg 0,69 a u pacientov s sTK pri ukončení štúdie ≥ 160 mmHg 0,38 ($p < 0,0001$ celkovo). Závety štúdie OSCAR boli nasledovné: **liečba eprosartanom vo veľkom súbore pacientov počas 6 mesiacov bola spojená s celkovým zlepšením skóre MMSE. Tieto výsledky poukazujú na vzťah medzi výškou**

redukcie krvného tlaku a zlepšením MMSE, upozorňujúc tak na vplyv kontroly TK na kognitívne funkcie.

Prevalencia izolovanej systolickej hypertenzie (ISH) narastá s vekom. Do štúdie A. de la Sierra et al (2004) bolo zahrnutých 3 133 hypertonikov vo veku > 60 rokov, z toho 895 pacientov s ISH (sTK > 140 mmHg, dTK < 90 mmHg), ktorí boli liečení eprosartanom. Štúdia trvala 16 týždňov. Eprosartan štatisticky signifikantne redukoval pulzný tlak po 12 týždňoch liečby (priemerne o $-13,5$ mmHg oproti vstupným hodnotám; $p < 0,001$). U pacientov s ISH redukoval sTK o $-25,6$ mmHg a dTK o $-3,1$ mmHg. U pacientov so systolicko-diastolickou hypertenziou redukoval sTK o $-27,2$ mmHg a dTK o $-16,7$ mmHg. Angiotenzín II sa viaže na presynaptické AT1 receptory sympatikového nervového systému (väzbové miesta pre-junkčných nervov – vazoneuroefektorová junkcia), čím zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu, a na postsynaptické AT1 receptory na krvných ciechach, čím vedie k arteriálnej vazokonstrikcii. **Eprosartan má duálny spôsob účinku.** Inhibíciou účinku angiotenzínu II na presynaptických AT1 receptoroch redukuje aktivitu sympatikového nervového systému a inhibíciou účinku angiotenzínu II na postsynaptických AT1 receptoroch zabraňuje arteriálnej vazokonstrikcii. Výsledkom je redukcia TK, kardiovaskulárna a cerebrovaskulárna protekcia. Ako zhrnula doc. Filipová v závere svojej prednášky odporúčania ESH/ESC z roku 2007 a 2009, cieľová hodnota TK pri nekomplikovanej artériovej hypertenzii je $< 140/90$ mmHg, pri artériovej hypertenzii komplikovanej DM $< 130/80$ mmHg, pri artériovej hypertenzii komplikovanej obličkovým ochorením $< 130/80$ mmHg (nižšia, ak je prítomná proteínúria > 1 g/deň) a pri artériovej hypertenzii komplikovanej iným vysokým KV rizikom (stav po NCMP, IM a pod.) $< 130/80$ mmHg.

Na záver prezidenti internistických spoločností ČR a SR predniesli záverečné odkazy pre klinickú prax súčasnosti:

KV ochorenie je mozaikou zloženou z celej internej medicíny

Ako uviedol prof. MUDr. R. Češka, CSc., z Centra preventívnej kardiológie a III. internej kliniky LF UK a VFN v Prahe, KV ochorenie a jeho komplikácie neprichádzajú ako „blesk z čistého neba.“ Všetci lekári majú možnosť ovplyvňovať faktory, ktoré sa podieľajú na rozvoji KV ochorenia s výnimkou genetiky: životné prostredie, asymptomatický priebeh, rizikové faktory (dyslipidémia, DM2, artériová hypertenzia). Mozaiku vzniku KV ochorenia tvoria artériová hypertenzia, dyslipidémia, DM2, nikotinizmus, centrálna obezita, zápal, systémové ochorenia a farmaká. Vznik KV ochorenia je komplexný a zahŕňa artériovú hypertenziu (esenciálna hypertenzia, sekundárna hypertenzia, nefrogénna hypertenzia), dyslipidémiu (hypercholesterolémia, reziduálne riziko), DM2 (makroangiopatia, mikroangiopatia), farmaká (NSA, kalcium, analgetiká s kodeínom), zápal (hsCRP, systémové ochorenia [reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus])

a pulzovú frekvenciu (vyššia tepová frekvencia [korytnačka vs myš], arytmie [FP]). Včasná komplexná diagnostika KV ochorení sa opiera o klinický obraz (TK, obezita, obvod pásu, klinické znaky hyperlipidémie/dyslipidémie), biochemické vyšetrenia (LDL-C, celkový cholesterol, HDL-C, TAG, apolipoproteíny, sekundárna hypertenzia, glykémia, HbA_{1c}, TSH, hepatálne testy atď.), predklinickú aterosklerózu (hrúbka intima-média [intima-media thickness, IMT] – hrúbka externa-media [Externa-Media Thickness, EMT], členkovo-ramenný index [Ankle-Brachial Index, ABI], CT, MR, angiografia, IVUS). Komplexná diagnostika vlastného KV ochorenia pozostáva z echokardiografického vyšetrenia, angiografie, biochemického vyšetrenia, záťažových testov, EKG vyšetrenia podľa Holtera, tonoportu a ďalších.

Na starostlivosti o pacienta s KV ochorením by sa mali podieľať kardiológ, praktický lekár, diabetológ, angiológ, obezitológ, nefrológ, reumatológ a farmakológ. Kľúčovú úlohu by tu malo hrať internistické myslenie. Mal by dominovať komplexný pohľad na pacienta s KV ochorením. Starostlivosť by mala zahŕňať prevenciu, ovplyvnenie rizikových faktorov, liečbu komplikácií, vlastnú liečbu a včasnú diagnostiku. Komplexná starostlivosť by mala byť zameraná na artériovú hypertenziu, dyslipidémiu, DM 2. typu, nikotinizmus a centrálnu obezitu. Primárnym cieľom liečby dyslipidémie je LDL-C. Veľmi dôležitá je aterogénna dyslipidémia so zníženou hladinou HDL-C a zvýšenou hladinou TAG. Je súčasťou MS, ktorý postihuje 30 % populácie, a DM2, ktorý postihuje 10 % populácie. Je zdrojom „reziduálneho rizika.“ Základným liekom pri dyslipidémii sú statíny, ktoré znižujú hladinu LDL-C. Aterogénnu dyslipidémiu je možné ovplyvniť fibrátmi a niacinom. Stále viac dôkazov svedčí pre kombináciu liečbu statínmi s fibrátmi (štúdia FIELD, štúdia ACCORD, subanalýzy štúdií) alebo niacinom (štúdia CDP, štúdia ARBITER, štúdia HATS a ďalšie). Statíny sú základným stavebným kameňom farmakoterapie dyslipidémie. Znižujú hladinu HDL-C. Fibráty znižujú hladinu TAG, zvyšujú hladinu HDL-C a menia veľkosť LDL častíc. Ovplyvňujú makroangiopatiu a mikroangiopatiu. Niacín zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu a Lp(a) a znižuje hladinu TAG a LDL-C. Fibráty sa odporúčajú pri makroangiopatii (predovšetkým u pacientov s vysokou hladinou TAG a nízkou hladinou HDL-C ako súčasť kombinácie), pri mikroangiopatii (pri nefropatii, mikroangiopatii dolných končatín ako prevencia amputácie a pri retinopatii u všetkých pacientov s DM2) a u pacientov s aterogénnou dyslipidémiou (zvýšená hladina TAG, znížená hladina HDL-C, zvýšená hladina malých denzných LDL). Ako uzavrel prof. Češka, ak chceme hovoriť o komplexnom prístupe, nikdy by sme nemali liečiť jeden izolovaný rizikový faktor alebo ochorenie ale všetky súčasne (artériovú hypertenziu, dyslipidémiu, DM2, MS a ďalšie). „Nikdy neliečime „čísla“, vždy pacienta!

Hypertenziológia – Quo vadis
Prednáška prof. MUDr. A. Dukáta, CSc., z II. Internej kliniky LF UK a UN Bratislava

bola reflexiou nad ďalším smerovaním hypertenziológie. V jej úvode poukázal na hypertenzný paradox: viac nekontrolovanej hypertenzie napriek zlepšenej liečbe. Liečba artériovej hypertenzie predstavuje najväčší úspech medicíny v minulom polstoročí. Neliečená skracaje život v priemere o 5 rokov. Výsledky The Hypertension Detection and Follow up Programme (HDFP) ukázali, že vzostup sTK o každý 1 mmHg (pri normálnych hodnotách TK) zvyšuje mortalitu zo všetkých príčin o 1 % počas 8 rokov. Kardio-reno-vaskulárne kontinuum je treba u pacienta s vysokým pripočítateľným rizikom ovplyvniť včasnšie a účinnejšie, s cieľom znížiť jeho globálne KV riziko. Je treba sa zamerať na pacientov s prediabetom, aterogénnou normolipémiou a prehypertenziou. Metaanalýza 6 longitudinálnych štúdií ukázala, že artériová hypertenzia je rizikovým faktorom vaskulárnej demencie a chronických degeneratívnych ochorení. Významne ovplyvňuje cerebrálnu cirkuláciu. Je spojená s významným rizikom akútnych ischemických a hemoragických CMP. Mozgová patológia je charakterizovaná zmenami hemodynamiky a signalizáciu neurónom a astrocytom okolo mikrogliie s následnou aktiváciou prozápalových cytokínov. V KV kontinuu má dôležité miesto zvýšená aktivita sympatikou. Je vo vzťahu k artériovej hypertenzii a iným poruchám, ktoré sú prítomné u pacientov s artériovou hypertenziou. Je prítomná u jedného z troch pacientov s artériovou hypertenziou. Interakcia medzi SNS a RAAS zahŕňa: * vazokonstriktiu – na úrovni SNS cez alfa-receptory, na úrovni RAAS cez receptory pre angiotenzín II; * hyperkoaguláciu – na úrovni SNS cez zvýšenie hematokritu a aktivity trombocytov, na úrovni RAAS cez stimuláciu PAI; * retenciu sodíka – na úrovni SNS cez priame účinky na obličky, na úrovni RAAS cez aldosterón; * trofický efekt – na úrovni SNS cez rôzne rastové faktory, na úrovni RAAS cez rastové faktory. Kardiovaskulárne centrum v mozgovom kmeni tvorí rostrálna ventrálna laterálna medula (RVLM). Novým regulačným systémom TK je centrálna melanokortinergická signalizačná cesta závislá na inzulíne, ktorá kontroluje homeostázu TK a energetickej rovnováhy. MC4R deficitní ľudia majú štatisticky významne nižší TK, nižší vzostup pulzovej frekvencie po zobudení, nižšiu pulzovú frekvenciu pri euglykemick hyperinzulinémii a nižšie 24-hodinové vylučovanie noradrenalinu v moči. Centrálny melanokortinergný tonus významne ovplyvňuje TK aj u človeka. Podanie melanokortínu pri obezite vedie k zvýšeniu TK. K zníženiu telesnej hmotnosti a obezity dochádza centrálnou signalizáciou mediovanej MC4R cez aktivitu sympatikového nervového systému. Na aktivácii sympatikou a artériovej hypertenzii sa podieľa aj oxidačný stres. K tvorbe reaktívnych produktov kyslíka (Reactive Oxygen Species, ROS) dochádza aktiváciou NADP oxidázy cez AT1 receptory. Signalizačnou cestou smerom do vnútra bunky je RVLM. Novým terapeutickým cieľom sú mozgové AT1 receptory. Lieky zamerané na tento cieľ však musia najprv prekonať hematoencefalickú bariéru. Pri artériovej hypertenzii

dochádza k interakcii medzi SNS a endogénnym endotelínom ET-1. Endogénny endotelín ET-1 stimuluje SNS aktiváciu receptorov podtypu A. Jeho sympatoexcitatórny efekt pri esenciálnej hypertenzii bol opísaný aj v humánnej patológii. Dopamín je regulátorom renálnych a humorálnych funkcií, vrátane TK cez neneurálny dopamínový systém. Syntéza a metabolizmus dopamínu v neurálnych a neneurálnych bunkách sú rôzne. Dopamín a jeho receptory sú protiváhou prohypertenzívnych vplyvov RAS a SNS. Už mierny vzostup TK (považovaný za benigný) vyvoláva aktiváciu zápalu a imunity. Zapadá do koncepcie prehypertenzie. Zápal iniciuje závažnejšie hypertenzívne stavy. Akýkoľvek prístup, ktorý vedie ku zníženiu hodnôt TK pri artériovej hypertenzii, je prínosom. CRP znižuje expresiu NO syntázy, rýchlosť pulzovej vlny (indikátora pre arteriálnu tuhosť), shift aldosterónu a vedie k zvýšenej tuhosti cievného endotelu.

Pri ovplyvňovaní rizikových faktorov KV ochorení je potrebné postupovať intenzívne a ovplyvniť všetky rizikové faktory. Existuje lineárny vzťah medzi KV príhodami a TK (glykémiami). Zvýšený TK a zvýšená glykémia často predchádzajú KV príhode. Sú spoluprátné u pacienta s kardiometabolickým rizikom. Angiotenzín konvertujúci enzým 2 (ACE2) je negatívnym regulátorom signalizácie angiotenzínu II. Zabraňuje vzniku angiotenzínom II indukovaného renálneho oxidačného stresu a fibrózy. Rekombinantný ACE2 (rACE2) má terapeutický potenciál u pacientov s obličkovým ochorením a artériovou hypertenziou. Duálna inhibícia ARB plus neprilyzínom zvyšuje dostupnosť nátriuretických peptidov. Stimuluje lipolýzu v adipocytoch cez aktiváciu receptora A nátriuretických peptidov. Zvyšuje mobilizáciu lipidov, muskulárnych a hepatálnych tukových zásob, a tým zvyšuje inzulínovú rezistenciu. V Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2007 sa na základe výsledkov štúdií ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ASCOT a ONTARGET znížil počet odporúčaných tried antihypertenzív zo 6 (ACEI, ARB, BKK, tiazidové diuretiká, BB a alfa-blokátory) na 4 (ACEI, ARB, BKK a tiazidové diuretiká), ktoré majú výrazný antihypertenzný účinok, KV protekciu a optimálnu tolerabilitu. V štúdiu ACCOMPLISH viedla kombinácia ACE inhibítora + BKK k 20 % redukcii rizika KV morbidity a mortality v porovnaní s kombináciou ACE inhibítora + hydrochlorotiazid počas 1 400 dní (p = 0,0002). Do štúdie TALENT bolo zahrnutých 405 pacientov s artériovou hypertenziou, DM2, MS a poškodením cieľových orgánov, ktorí boli randomizovaní na nifedipín GITS 20 mg vs telmisartan 80 mg vs nifedipín GITS 20 mg + telmisartan 80 mg počas 8 týždňov. Ďalších 16 týždňov všetci pacienti dostávali nifedipín GITS 20 mg + telmisartan 80 mg. Všetky významne znížili TK (p < 0,0001), ale kombinácia bola štatisticky významne lepšia než monoterapia. Do štúdie MARCADOR bolo zahrnutých 120 pacientov s artériovou hypertenziou I. až II. stupňa podľa WHO a MS, ktorí boli randomizovaní na manidipín 20 mg vs manidipín 10 mg + lisinopril 10 mg vs amlodipín 10 mg + telmisartan 80 mg počas

14 týždňov. Kombinácia manidipín 10 mg + lisinopril 10 mg bola lepšia ako manidipín 20 mg a ten bol lepší ako kombinácia amlodipín 10 mg + telmisartan 80 % pri ovplyvnení metabolických zápalových a protrombotických markerov. Metaanalýza Makaniho et al (2011) hodnotila vplyv antagonistov RAAS a BKK na periférne edémy. Bolo do nej zahrnutý 25 randomizovaných kontrolovaných štúdií so 17 206 pacientami s artériovou hypertenziou liečených monoterapiou BKK alebo kombináciou BKK + antagonisty RAAS publikovaných od roku 1980. Priemerný vek pacientov bol 56 rokov, 55 % z nich tvorili muži a priemerné trvanie liečby bolo 9,2 týždňa. Kombinácia antagonistov RAAS s BKK znížila incidenciu periférnych edémov o 32 % a prerušenie liečby v dôsledku periférneho edému o 62 % ($p < 0,0001$ pre obidve porovnania). ACEI boli účinnejšie než ARB v znížení rizika vzniku edémov pri terapii BKK. Zníženie rizika vzniku edémov bolo 54 % pri kombinácii ACEI + BKK ($p < 0,00001$) vs 24 % pri kombinácii ARB + BKK ($p = 0,0001$). Ako zhrnul prof. Dukát, **akékoľvek zníženie TK vedie k zníženiu výskytu KV príhod. Pokles TK pod určitú nízku hodnotu je spojené so zvýšením výskytu KV príhod** (okrem CMP), obzvlášť pri fajčení, DM, KV ochoreniach a u pacientov s komorbiditami. V komplexných klinických stavoch, kde je artériová hypertenzia spojená s ochoreniami (DM, renálna insuficiencia, zlyhanie srdca a ICHS) a komorbiditami, môžu byť

KV príhody ovplyvnené aj výberom antihypertenzívnych liečiv. Na základe Prehodnotenia Európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie najviac indikácií svedčí pre ACE inhibítory, ktoré sú liekom voľby aj pri nekomplikovanej artériovej hypertenzii. Beta-blokátory sa podávajú iba vtedy, ak sú k tomu ďalšie indikácie než artériová hypertenzia. Odporúčanou 2-kombináciou je ACEI + BKK a ACEI (ARB) + diuretikum. Neodporúča sa 2-kombinácia BB + diuretikum a ACEI + ARB. Na základe výsledkov post-hoc analýzy štúdie BENEDICT-B, do ktorej bolo zahrnutých 281 pacientov s artériovou hypertenziou, DM2 a mikroalbuminúriou, sledovaných počas 4 rokov, sa odporúča začať s ovplyvnením RAAS (trandolapril). U polovice pacientov došlo k regresii mikroalbuminúrie na normoalbuminúriu. Pridanie non-DHP BKK verapamilu je liečbou na prevenciu KV príhod u pacientov s DM2.

Odkazy Odporúčaní ESH z roku 2009 sú nasledovné: * Aj keď sa dosiahne kontrola TK, reziduálne KV riziko u pacienta s artériovou hypertenziou je stále príliš vysoké. Súčasná liečba nedokáže odstrániť vysoké KV riziko. * Úlohou lekára je antihypertenzívnou liečbou dosiahnuť viac, ako iba efektívnu kontrolu TK, ale aj predísť rozvoju a progresii poškodenia cieľových orgánov pri artériovej hypertenzii s cieľom znížiť globálne KV riziko. Zníženie TK a prevencia novovzniknutého DM sú základné kroky na zníženie rizika kardiovaskulárnych a renálnych ochorení, ktoré sú vo vzťahu

k artériovej hypertenzii. Existujú dôkazy, že vo viacerých bodoch si nie sú všetky liečivá rovnocenné, ale niektoré triedy sa zdajú byť lepšími než ostatné (Mancia, 2010). V metaanalýze výskytu DM2 (Elliott et al, 2007), ktorá zahŕňala 22 randomizovaných kontrolovaných štúdií so 143 153 pacientmi s artériovou hypertenziou, bol pomer pravdepodobnosti (odds ratio, OR) novovzniknutého DM pri ARB 0,57 ($p < 0,0001$), pri ACEI 0,67 ($p < 0,0001$), pri BKK 0,75 ($p = 0,002$), pri placebe 0,77 ($p = 0,009$), pri BB 0,90 ($p = 0,30$) a pri diuretikách 1 (referenčná látka). Dogma „Čím nižšie, tým lepšie,“ platí len pre primárnu prevenciu NCMP. U pacienta s koronárnou chorobou srdca, stavom po IM alebo NCMP je treba ju interpretovať s opatrnosťou. Existuje dostatok dôkazov, že optimálny TK má byť pod 140/90 mmHg a niekoľko dôkazov, že existuje ešte dodatočný benefit zníženia TK pod 130/80 mmHg pre celkovú populáciu hypertonikov. Existujú dôkazy o benefite pri účinnej kontrole TK v skupinách pacientov s DM, či nefropatiou. Nové antihypertenzíva znižujú TK cestou nových patofyziologických mechanizmov. Majú farmakologické a farmakokinetické vlastnosti, ktoré sú lepšie ako majú ostatní predstavitelia ich tried a súčasne zlepšujú kontrolu hypertenzie u refraktérnych pacientov.

Za garantov postgraduálnych blokov 2 miest v ČR a SR: **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSC., FRCP.**

WWW.SKP-CASOPIS.SK