

# Fixné kombinácie vo farmakoterapii artériovej hypertenzie v Slovenskej republike

P. Gavorník, A. Dukát, L. Gašpar, M. Čaprnda, N. Hučková, L. Gužiková, J. Hodulíková, K. Böhmerová-Kusendová, A. Uhrinová, G. Gubová, D. Lenhartová

## Súhrn

**Cieľ:** Cieľom tohto dokumentu Sekcie angiológov Slovenskej lekárskej komory (SA SLK) je priniesť čitateľovi prehľad aktuálnych názorov na fixnú kombinovanú liečbu a na úlohu fixných kombinácií v liečbe artériovej hypertenzie podľa Odporúčaní o manažmente artériovej hypertenzie Európskej hypertenziologickej spoločnosti (ESH) a Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) v roku 2007, Prehodnotenia odporúčaní z roku 2009 a Odporúčaní Sekcie angiológov SLK pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2011 a 2012. **Diskusia:** Medzi najčastejšie odporúčané dvojkombinácie patrí blokátor renín-angiotenzínového systému (inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo sartan) a kalciový antagonist, ďalej blokátor renín-angiotenzínového systému (ACEI alebo sartan) a diuretikum; kalciový antagonist a diuretikum. Novšie sa objavila kombinácia kalciového antagonistu a beta-blokátoru. **Záver:** Uvádžame prehľad fixných kombinácií. Výhoda fixných kombinácií je predovšetkým vo väčšej kompliancii pacienta, a tým aj v lepšej kontrole artériovej hypertenzie.

## Kľúčové slová

artériová hypertenzia – liečba – farmakoterapia – kombinovaná liečba – fixné kombinácie

## Summary

**Fixed combinations in the pharmacotherapy of arterial hypertension in the Slovak Republic.** *Aim:* The goal of this document of the Angiologists' Section of the Slovak Medical Chamber, is to provide readers with an overview of the current opinions on the fixed combination therapy and the role of the fixed combinations in the pharmacotherapy of arterial hypertension as per the ESH/ESC guidelines of 2007 and revised European guidelines of 2009, and guidelines for the management of arterial hypertension of the Angiologists' Section of the Slovak Medical Chamber of 2011 and 2012. *Discussion:* A renin-angiotensin system blocker (angiotensin converting enzyme inhibitor or sartan) and calcium antagonist, also the renin-angiotensin system blocker (ACEI or sartan) and diuretic; calcium antagonist and diuretic belong among the most frequently recommended double combinations. The combination of the calcium antagonist and beta-blocker has been recently suggested. *Conclusion:* We present the overview of the fixed combinations. Particularly higher patient compliance and thus better control of arterial hypertension is the main advantage of the fixed combinations.

## Keywords

arterial hypertension – treatment – pharmacotherapy – combination therapy – fixed combinations

## ÚVOD

Distribučné a rezistentné cievy sú páchatelkami, nástrojmi i obeťami artériovej hypertenzie a orgánovocievnych artériových chorôb. **Artériovou hypertenziu (AH)** nedefinujú príznaky a znaky, ale „iba“ čísla hodnôt krvného tlaku (TK 140/90 mmHg a viac). Napriek tomu, že ju vieme merať, mnohí o artériovej hypertenzii nevedia a neliečia sa, liečia sa nedôsledne alebo používajú nevhodnú liečbu. Hlavný význam v patogenéze väčšiny cievnych chorôb majú pred-

všetkým endotelové cievné bunky (endotel), ktoré patria medzi esenciálne zložky nielen cievnej a cirkulačnej regulácie, ale aj homeostatickej regulácie neuro-endokrinnno-imunitného systému. Artériová hypertenzia je vzájomne spätá s **endotelovou dysfunkciou (1. štádium vaskulárneho poškodenia, P1)** [16,22], ktorá môže byť vrodená, primárna a sekundárna [17,22,49], takže v klinickej praxi zatiaľ nevieme rozhodnúť, čo je príčina a čo následok. Môže sa týkať kvalitatívnej a/alebo kvantitatívnej

zmeny jednej funkcie (selektívna, simplexná, parciálna endotelová dysfunkcia), dvoch či viacerých funkcií v rôznych kombináciách (kombinovaná endotelová dysfunkcia) alebo všetkých funkcií (globálna endotelová dysfunkcia) [5,8, 15–17,49]. V patogenéze artériových chorôb sa pri endotelovej dysfunkcii najviac uplatňuje zmenená priepustnosť pre plazmové proteíny a lipoproteíny, zmena v udržiavaní cievneho tonusu v prospech vazokonstrikcie, zmeny v rovnováhe medzi protrom-

bogénnymi a antitrombotickými aktivitami, nadmerne zvýšená expresia adhezívnych molekúl pre leukocyty a trombocyty, zvýšená produkcia cytokínov (najmä s rastovými a prozápalovými aktivitami), remodelácia, rarefakcia atď. [3–5,7–10,20,21,24–28,31–44,47–53,56]. Osamotený, vysoký TK sa objavuje skôr výnimočne, častejšie sprevádza ďalšie komorbity (rizikové faktory). Artériová hypertenzia je závažná cievna choroba, ktorá je rizikovým faktorom jednak stenotizujúco-obliterujúcich vaskulárnych chorôb veľkých a stredných artérií (E1 ateroskleróza; E9 artériová trombóza; E10 artériová embólia) i malých artérií a arteriol (E2 arterioloskleróza/arteriolonekróza; E9/10 mikrotromboembólia), jednak dilatačno-ektatických artériových vaskulárnych chorôb (E15 disekcia; E16 aneurizma a/alebo mikroaneurizma) [15,16]. Diabetes mellitus a artériová hypertenzia sú navyše spojené s diabetickou cievnu chorobou (E3.1 diabetická makroangiopatia; E3.2 diabetická mikroangiopatia); E4 Mönckeborgovou mediosklerózou/mediokalcinózou; E16 diabetickou mikroaneurizmou [15,16]. AH je priamo i nepriamo rizikovým faktorom nielen kardiovaskulárnych chorôb (vrátane hypertenzného srdca a zlyhávania srdca), ale aj cerebrovaskulárnych, extremitovaskulárnych, renovaskulárnych, genitovaskulárnych, gastrointestinomezenterálnovaskulárnych, okulovaskulárnych, otovaskulárnych, stomatovaskulárnych a ďalších **orgánovocievnych artériových chorôb** [11–17].

**2. štádium vaskulárneho poškodenia, P2** [16,22] je obvykle charakterizované stabilnou artériovou stenotizáciou a stabilnou ischémiou tkanív a orgánov. Zákernosť artériovej hypertenzie (cievnej choroby cievnych chorôb) je práve v tom, že prvé klinické prejavy sa objavujú obvykle až pri instabilnom poškodení ciev, tkanív a orgánov (**3. štádium vaskulárneho poškodenia, P3**) [16,22]. Orgánovovaskulárne artériové choroby uzatvárajú circulus vitiosus vzájomných zložitých vzťahov. Artériová hypertenzia

je pritom príčinou i následkom funkčného i štruktúrneho vaskulárneho poškodenia. Je nepochopiteľné, že o artériovej hypertenzii a cievach (artériových cievnych chorobách) nie je v mnohých aj rozsiahlych hypertenziologických i angiologických prácach a dokumentoch, okrem aterosklerózy, ani len zmienka! Niektorí lekári majú medzery aj v základných vedomostiach a praktických znalostiach angiologickej propeudeutiky a angiológie.

### MANAŽMENT ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE

Od publikovania Odporúčaní o manažmente AH Európskej hypertenziologickej spoločnosti (ESH) a Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) v roku 2007 [29] sa rozšírili informácie o AH z viacerých výskumných projektov, vrátane veľkých randomizovaných klinických štúdií, ako napr. HYVET [2], ACCORD [18], ACCOMPLISH [23], ADVANCE [38], TRANSCEND [45], ONTARGET [55], PROFESS [54]. V roku 2009 preto ESH publikovala Prehodnotenie odporúčaní o manažmente AH [30], ktorého závery sú zhrnuté vo viacerých paneloch a Sekcia angiológov Slovenskej lekárskej komory publikovala svoje odporúčania v roku 2011 a 2012 [12,13].

**Stanovenie celkového kardio-vaskulárneho rizika (CK-VR)** musí vychádzať nielen z hodnôt TK a prítomnosti (nepriťomnosti) ostatných rizikových faktorov, ale predovšetkým z odhadu subklinického vaskulárneho poškodenia (P1–3) [13,15,16] a subklinického poškodenia cieľových orgánov (PCO) [29,30]. Lekári často zabúdajú na jednoduché a lacné základné i funkčné fyzikálne angiologické testy [11], neinvazívne angiologické inštrumentálne metódy (vrátane echovaskulografie, pletyzmografie, funduskopie) [11–17]; EKG, ECHOKG; výpočet glomerulovej filtrácie (GF), stanovenie mikroalbuminúrie (MAU). Uvedené vyšetrenia by sa mali vykonávať nielen pri skríningu, ale aj v priebehu sledovania a liečby AH (na posúdenie progresie, stacionárnosti či regresie orgánovocievneho poškodenia) [11].

Výhodou je presná a včasná diagnóza, začiatok liečby a prevencia orgánovocievnych príhod a komplikácií [29,30]. Funduskopiu, vrátane fundusfotografie a videofunduskopie, by mal ovládať nielen každý internista-angiológ, ale každý špecialista, ktorý sa zaoberá problematikou AH. Je to jediná neinvazívna vyšetrovacia metóda, pri ktorej možno simultánne pozorovať prakticky všetky hlavné druhy krvných ciev (malé artérie, arterioly, kapiláry, venuly a malé vény) [11–17]. Nevyhnutnosť vyšetrovania mikrocirkulácie a „small vessel diseases“ vyplýva aj z toho, že čím distálnejšie je stenotizujúco-obliterujúci artériový proces, tým menšia je možnosť kompenzácie kolaterálami, a tým závažnejšie sú ischemické a nekrotické následky príslušných tkanív a orgánov [11]. Tak ako pri väčšine interných chorôb, aj pri manažmente AH a orgánovocievnych artériových chorobách, odporúčame používať komplexnú klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologickú (CEAP) klasifikáciu, bez ktorej nie je možná efektívna racionálna kauzálna prevencia a liečba [13,15,16].

**Začiatok antihypertenznej liečby** je ihneď indikovaný pri AH 3. stupňa (TK  $\geq$  180/110 mmHg) a 2. stupňa (TK  $\geq$  160/100 mmHg). Pri AH 1. stupňa (sTK 140 – 159 mmHg a/alebo dTK 90 – 99 mmHg) s malým alebo stredným K-V rizikom by sa malo začať s farmakoterapiou až po uplynutí primerane dlhého obdobia, počas ktorého došlo k zmene životného štýlu. Skoršie začatie je vhodné v prípade, ak AH 1. stupňa sprevádza vysoké K-V riziko. Pri vysokom normálnom TK (sTK 130 – 139 mmHg a/alebo dTK 85 – 89 mmHg) rozhodnutie o farmakoterapii závisí od celkového K-V rizika. Jedinou vhodnou indikáciou je prítomnosť diabetu mellitu (DM) alebo anamnéza K-V príhod, alebo obličkového ochorenia. U ostatných pacientov s vysokým normálnym TK nie je žiadny dôkaz o benefite liečby, až na neskorší nástup AH. Všeobecne sa ako racionálna ukazuje včasná antihypertenzná terapia skôr, než dôjde k ireverzibilnému poškodeniu orgánov, pretože

**Tab. 1. Fixná antihypertenzná kombinácia ACEI a diuretikum.**

Kombinácia	Firemný názov lieku
cilazapril + hydrochlorothiazid (HCTZ)	CAZACOMBI 5/12,5 mg INHIBACE PLUS (5/12,5 mg)
enalapril + HCTZ	BERLIPRIL H 10/25 mg ENAP-H (10/25 mg) ENAP-HL (10/12,5 mg)
fosinopril + HCTZ	FOSINOPRIL/HCHT PHARMA 20/12,5 mg MONACE COMBI 20/12,5 mg
lisinopril + HCTZ	DIROTON PLUS H 10/12,5 mg DIROTON PLUS H 20/12,5 mg LISINOPRIL/HCTH PHARMA 10/12,5 mg LISINOPRIL/HCTH PHARMA 20/12,5 mg
perindopril + indapamid	NOLIPREL A 2,5/0,625 mg NOLIPREL FORTE A 5/1,25 mg NOLIPREL BI-FORTE A 10/2,5 mg PERINPA 4/1,25 mg PRENEWEL 2/0,625 mg PRENEWEL 4/1,25 mg PRESTARIUM COMBI A 5/1,25 mg PRESTARIUM FORTE COMBI A 10/2,5 mg PRICORON COMBI (4/1,25 mg)
quinapril + HCTZ	ACCUZIDE (10 + 12,5 mg) ACCUZIDE 20 (20 + 12,5 mg) STADAPRESS 10/12,5 mg STADAPRESS 20/12,5 mg
ramipril + HCTZ	AMPRILAN H 2,5/12,5 mg AMPRILAN H 5/25 mg HARTIL-H 2,5/12,5 mg HARTIL-H 5/25 mg MEDORAM PLUS H 2,5/12,5 mg MEDORAM PLUS H 5/25 mg MIRIL PLUS H 2,5/12,5 mg MIRIL PLUS H 5/25 mg RAMIPRIL H 2,5/12,5 mg Actavis RAMIPRIL H 5/25 mg Actavis TRITAZIDE 2,5/12,5 mg TRITAZIDE 5/25 mg

u vysokorizikových pacientov s AH nie je možné ani intenzívnou farmakoterapiou znížiť celkové K-V riziko pod hranicu vysokého rizika, hoci je inak táto terapia účinná [30].

**Cieľové hodnoty TK pri antihypertenznej liečbe** sú pre sTK < 140 mmHg a pre dTK < 90 mmHg u všetkých pacientov s AH. U starších osôb zatiaľ chýbajú dôkazy o úžitku redukcie sTK < 140 mmHg [29,30]. Vzhľadom aj na novšie výsledky štúdie INVEST [6]

a ACCORD BP [46] sa u diabetikov majú cieľové hodnoty sTK pohybovať medzi 130 – 139 mmHg a sTK sa nemá znížiť pod 130 mmHg s výnimkou chorých s vysokým rizikom cievnej mozgovej príhody a chorých po cievnej mozgovej príhode, pretože štúdia PROGRESS dokázala zníženie výskytu ischemických a hemoragických cievnych mozgových príhod i pri sTK < 120 mmHg pri liečbe perindoprilom a indapamidom [1]. U diabetických hypertenzikov je prínosom

prísna kontrola glykémie (HbA<sub>1c</sub> do 6,5). Fenomén J-krivky (skôr zvýšenie výskytu koronárnych príhod, než ich redukcia pri sTK < 120 mmHg a dTK < 70 mmHg) ukazuje, aby sa TK príliš neznižoval najmä u pacientov s pokročilými obliterujúcimi artériovými cievnyimi chorobami [11–17] a u pacientov po prekonanej koronárnej príhode [30].

#### Výber antihypertenzných liekov.

Rozsiahle metaanalýzy potvrdili, že všetky hlavné skupiny antihypertenzív (diuretiká, ACE inhibítory, blokátory kalciových kanálov, antagonisty angiotenzínových receptorov a beta-blokátory) sa od seba vo významnej miere neodlišujú, vzhľadom na svoju celkovú schopnosť znížiť hodnoty TK pri AH. Neexistujú žiadne nezvratné dôkazy o tom, že by sa tieto hlavné skupiny liekov odlišovali vo svojej schopnosti ochraňovať pred celkovým kardio-vaskulárnym rizikom alebo pred špecifickými orgánovo-vaskulárnymi príhodami, ako sú náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) a infarkt myokardu (IM) [30]. Keďže počet pacientov, ktorí dobre tolerujú ktorúkoľvek skupinu liekov, je obmedzený, a pacienti reagujúci na jednu skupinu liekov často nereagujú na inú skupinu liekov, zachovanie veľkého počtu liekových možností zvyšuje šancu na kontrolu TK vo väčšej skupine hypertenzikov. Je potrebné zdôrazniť, že kardio-vaskulárna ochrana antihypertenznou liečbou závisí od samotného zníženia TK bez zreteľa na to, ako sa to dosiahne [30]! V špecifických klinických situáciách má každá skupina antihypertenzných liekov svoje priaznivé účinky i svoje kontraindikácie. Od toho by mala závisieť aj voľba lieku/liekov. Tradičná klasifikácia antihypertenzných liekov na lieky prvej, druhej, tretej a ďalšej voľby vo vzťahu ku konkrétnemu pacientovi má dnes malé vedecké a praktické opodstatnenie a malo by sa od nej upustiť [29,30]. V súčasnosti je vo fáze včasného výskumu niekoľko ďalších nových skupín antihypertenzných liekov, ako napr. donory oxidu dusnatého, antagonisty vazopresínu, inhibítory neurálnej endopeptidázy, agonisty angioten-

zínových receptorov AT<sub>2</sub>, antagonisty endotelínových receptorov. Selektívny blokátor endotelínových receptorov darusentan sa prejavuje sľubne, pokiaľ ide o zlepšenie kontroly TK u hypertenzikov rezistentných na kombinovanú terapiu. Lieky účinkujúce cestou priamej renínovej inhibície (aliskirén) sú jedinou novou skupinou antihypertenzných liekov, ktorá sa v ostatnom čase stala dostupnou v klinickej praxi. V rámci farmakoterapie AH sa diskusia nesústreďuje, ako v minulosti, na preferencie jednotlivého liečiva pred druhým. Namiesto toho sa pozornosť venuje významu liekových kombinácií, ktoré sú vo väčšine prípadov rozhodujúcim nástrojom na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK [30].

### FIXNÁ KOMBINOVANÁ ANTIHYPERTENZNÁ LIEČBA

Je spoľahlivo dokázané, že u veľkej väčšiny hypertenzikov je možné dosiahnuť efektívnu kontrolu TK len kombináciou aspoň dvoch antihypertenzných liekov. Prídanie lieku z inej skupiny k pôvodnému lieku by sa malo považovať za odporúčanú stratégiu antihypertenznej liečby [29], okrem prípadov, kedy je treba pôvodný liek vynechať kvôli výskytu nežiaducich účinkov alebo kvôli jeho nedostatočnému pôsobeniu na zníženie TK. Dvojkombinácia antihypertenzných liekov môže byť výhodná aj na začiatku liečby, najmä u hypertenzikov s vysokým kardio-vaskulárnym rizikom, u ktorých je žiaduca skorá kontrola TK. Kedykoľvek je to možné, malo by sa uprednostniť použitie fixnej kombinácie (alebo jednej tabletky), pretože zjednodušenie liečby prináša výhodu lepšej kompliance. Pre klinickú prax existuje niekoľko antihypertenzných dvojkombinácií. Dôkazy sú jednoznačné najmä pre kombinácie ACEI a diuretikum (tab. 1), AT<sub>1</sub> blokátor (sartan) a diuretikum (tab. 2), ACEI a kalciový antagonist (tab. 3), AT<sub>1</sub> blokátor (sartan) a kalciový antagonist (tab. 4), beta-blokátor a kalciový antagonist (tab. 5), beta-blokátor a diuretikum (tab. 6), inhibitor renínu a diuretikum (tab. 7), diuretická dvojkombinácia (tab. 8).

Tab. 2. Fixná antihypertenzná kombinácia AT<sub>1</sub> blokátor (sartan) a diuretikum.

Kombinácia	Firemný názov lieku
candesartan + hydrochlorothiazid (HCTZ)	ATACAND PLUS (16/12,5 mg) CARZAP HCT (16/12,5 mg) LARZAP HCT (16/12,5 mg)
irbesartan + HCTZ	IFIRMACOMBI 150/12,5 mg IFIRMACOMBI 300/12,5 mg IRBESARTAN HCT WINTHROP 150/12,5 mg IRBESARTAN HTC WINTHROP 300/12,5 mg
losartan + HCTZ	APO-COMBILOS 50/12,5 mg ARIONEX COMBI 50/12,5 mg GIOVAX PLUS H 50/12,5 mg GIOVAX PLUS H 100/25 mg LORISTA H 50/12,5 mg LORISTA H 100/25 mg LOSAGEN COMBI (50/12,5 mg) LOSARATIO PLUS H 50/12,5 mg LOSARTAN/HCHT STADA 50/12,5 mg LOSARTAN/HCHT STADA 100/25 mg LOSCOMB 100/25 mg LOZAP H (50/12,5 mg) NOPRETENS PLUS H 50/12,5 mg SANGONA COMBI 50/12,5 mg SANGONA COMBI 100/25 mg
olmesartan + HCTZ	OLMETEC PLUS H 20/12,5 mg OLMETEC PLUS H 20/25 mg SARTEN PLUS H 20/12,5 mg SARTEN PLUS H 20/25 mg
telmisartan + HCTZ	MICARDIPLUS 80/12,5 mg MICARDIPLUS 80/25 mg
valsartan + HCTZ	BLESSIN PLUS H 80/12,5 mg BLESSIN PLUS H 160/12,5 mg BLESSIN PLUS H 160/25 mg KYLOTAN PLUS H 80/12,5 mg KYLOTAN PLUS H 160/12,5 mg VALSACOMBI 80/12,5 mg VALSACOMBI 160/12,5 mg VALSACOMBI 160/25 mg VALZAP COMBI 80/12,5 mg VALZAP COMBI 160/12,5 mg

Tieto dvojkombinácie možno odporúčať pre prioritné použitie [12,13,29,30,57]. Napriek dôkazom o výslednom znížení, kombinácia beta-blokátor s diuretikom podporuje rozvoj diabetu mellitu, a preto by sme sa jej mali vyhnúť, okrem potreby tejto liečby z iných dôvodov. Používanie kombinácie ACE inhibitor

s antagonistom angiotenzínových receptorov prináša pochybné zvýšenie prospechu a súčasne významne zvyšuje výskyt nežiaducich účinkov [30,55]. Špecifický benefit pre pacientov s chronickou obličkovou chorobou a s proteínúriou (pre lepšiu antiproteinurickú účinnosť) sa musí ešte potvrdiť v klinic-



**Tab. 3. Fixná antihypertenzná kombinácia ACEI a kalciové antagonisty.**

<b>ACEI + dihydropyridíny:</b>	
<b>Kombinácia</b>	<b>Firemný názov lieku</b>
enalapril + lercanidipin	LERCAPREL 10/10 mg
	LERCAPREL 20/10 mg
lisinopril + amlodipin	AMESOS 10/5 mg
	AMESOS 20/10 mg
perindopril + amlodipin	PRESTANCE 5/5 mg
	PRESTANCE 5/10 mg
	PRESTANCE 10/5 mg
	PRESTANCE 10/10 mg
	TONARSSA 4/10 mg
	TONARSSA 8/10 mg
ramipril + felodipin	TRIASYN 2,5/2,5 mg
	TRIASYN 5/5 mg
<b>ACEI + nondihydropyridíny:</b>	
trandolapril + verapamil	TARKA 180/2 mg
	TARKA 240/4 mg

**Tab. 4. Fixná antihypertenzná kombinácia AT1 blokátor a kalciový antagonista.**

<b>Kombinácia</b>	<b>Firemný názov lieku</b>
olmesartan + amlodipin	SINTONYM 20/5 mg
telmisartan + amlodipin	TWYNSTA 80/5 mg
	TWYNSTA 80/10 mg

**Tab. 5. Fixná antihypertenzná kombinácia beta-blokátor a kalciový antagonista.**

<b>Kombinácia</b>	<b>Firemný názov lieku</b>
bisoprolol + amlodipin	CONCOR COMBI 5/5 mg
	CONCOR COMBI 10/5 mg
	CONCOR COMBI 5/10 mg
	CONCOR COMBI 10/10 mg

kých štúdiách zameraných priamo na tieto ciele. Až u 15 – 20 % hypertenzikov nie je možné dosiahnuť kontrolu TK antihypertenznou dvojkombináciou. Ak je potrebné použiť tri lieky (trojkombináciu), najvhodnejšou sa zdá byť kombinácia blokátor renín-angiotenzínového systému, blokátor kalciových kanálov a diuretikum v účinných dávkach [30].

**Liečebné postupy v určitých klinických situáciách** (detský vek, staroba, diabetes mellitus, obličková choroba,

cerebrovaskulárna choroba, kardiovaskulárna koronárna choroba a srdcové zlyhávanie, fibrilácia predsiení, hypertenzia žien, gravidita, erektilná dysfunkcia atď.) si vyžadujú niektoré špecifické liečebné postupy [29,30].

**Eliminácia všetkých pridružených rizikových faktorov** patrí medzi hlavné princípy angioprevencie (preventívnej vaskulárnej medicíny) [11]. Nefajčiť! Menej a zdravo jesť! Viac sa pohybovať! – sú tri základné nonfarmakopropylak-

tické angioprotektívne piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu a prevencie všetkých cievnych chorôb. Antilipidogénna (hypolipidemická), antitrombotická (artériotrombopropylaktická) a vazoaktívna terapia – sú tri základné farmakopropylaktické angioprotektívne metódy všetkých orgánovocievnych artériových chorôb [11–16,19,50]. K tomu často v klinickej praxi pribúda problém redukcie reziduálneho kardio-vaskulárneho rizika (3R), ktorý si bude vyžadovať aj nové liečebné prístupy – „zásada 3 × 3“ [11–15].

## ZÁVER

Cievy sú nielen páchatelkami, ale aj nástrojmi a obeťami artériovej hypertenzie a orgánovocievnych artériových chorôb. Artériová hypertenzia je cievna choroba cievnych chorôb; je príčinou i následkom funkčného a štruktúrneho vaskulárneho poškodenia. Chráňme si efektívne naše cievy! Ochranou ciev chránime všetky naše tkanivá a orgány. Klinická a preventívna angiológia/ vaskulárna medicína je významnou špecializáciou internej medicíny. Veľa dôležitých rozhodnutí o manažmente artériovej hypertenzie sa v súčasnosti musí uskutočniť bez podpory dôkazov z rozsiahlych randomizovaných kontrolovaných štúdií. Je odbornou i morálnou povinnosťou každého lekára, ktorý sa zaoberá problematikou artériovej hypertenzie, neustále prehodnocovať manažment artériovej hypertenzie na základe nových údajov, založených na medicíne dôkazov (EBM) a uplatňovať ich v každom dennej klinickej praxi.

## Literatúra

1. Arima H, Chalmers J, Woodward M et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressure are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24(6): 1201–1208.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887–1898.
3. Binotto MA, Maeda NY, Lopes AA. Altered endothelial function following the Fontan procedure. *Cardiol Young* 2008; 18(1): 70–74.
4. Briguori C, Testa U, Riccioni R et al. Correlations between progression of coronary artery disease and

circulating endothelial progenitor cells. *FASEB J* 2010; 24(6): 1981-1988.

5. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of cascular disorders. *Blood* 1998; 91(10): 3527-3561.

6. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304(1): 61-68.

7. Corrado E, Rizzo M, Coppola G et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(1): 1-11.

8. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III27-III32.

9. Dessapt C, Karalliedde J, Hernandez-Fuentes M et al. Circulating vascular progenitor cells in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2010; 33(4): 875-877.

10. Foresta C, De Toni L, Ferlin A et al. Clinical implication of endothelial progenitor cells. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(1): 89-105.

11. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiológická propedeutika. Cieвне choroby. 2. vyd. Bratislava: Univerzita Komenského 2001.

12. Gavorník P, Dukát A, Gašpar Ľ et al. Odporúčania Sekcie angiológov SLK pre manažment artériovej hypertenzie (2011). Cieвне - páchatelky, nástroje i obeť artériovej hypertenzie (cieвне choroby cievných chorôb). *Ateroskleróza* 2011; 15(1-2): 79-84.

13. Gavorník P. Artériová hypertenzia: Cieвне - páchatelky, nástroje i obeť artériovej hypertenzie. Odporúčania podľa Sekcie angiológov SLK pre manažment artériovej hypertenzie. *I-med* 2012; Internistické disciplíny/Angiológia: 1-38. Prístupné na: [www.i-med.sk/Internistické\\_disciplíny/Angiológia](http://www.i-med.sk/Internistické_disciplíny/Angiológia).

14. Gavorník P. Ateroskleróza a iné choroby tepien. Bratislava: Univerzita Komenského 1999.

15. Gavorník P. Končatinovocievne ischemické choroby. B 2.1/1-92. In: Gavorník P, Hrubíško M, Rozborilová E (eds). *Diferenciálna diagnostika kardio-vaskulárných, respiračných a hematologických ochorení*. I. Bratislava: Dr. Josef Raabe 2010.

16. Gavorník P. Obliterujúce choroby artérií a končatinovocievna ischemická choroba. Nová klinicko-etiológicko-anatomicko-patofyziologická (CEAP) klasifikácia. *Cardiology* 2010; 19(3): 201-213.

17. Gavorník P. Vaskulárna endotelová dysfunkcia - etiopatogenéza, základné diagnostické metódy a liečebné možnosti. *Gen Angiol* 2002; 2(2): 59-66.

18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559.

19. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of

**Tab. 6. Fixná antihypertenzná kombinácia beta-blokátor a diuretikum.**

Kombinácia	Firemný názov lieku
atenolol + chlorthalidon	TENORETIC (100/25 mg)
bisoprolol + hydrochlorothiazid	BISONYL COMBI 2,5/6,25 mg BISONYL COMBI 5/6,25 mg LODOZ 2,5/6,25 mg LODOZ 5/6,25 mg LODOZ 10/6,25 mg
neбиволol + hydrochlorothiazid	NEBILET HCTZ (5/12,5 mg)

**Tab. 7. Fixná antihypertenzná kombinácia inhibítor renínu a diuretikum.**

Kombinácia	Firemný názov lieku
aliskiren + hydrochlorothiazid	RASILEZ HCT 150/12,5 mg RASILEZ HCT 300/12,5 mg

**Tab. 8. Fixná antihypertenzná kombinácia diuretik.**

Kombinácia	Firemný názov lieku
hydrochlorothiazid + amilorid	LORADUR MITTE (25/2,5 mg) LORADUR (50/5 mg) MODURETIC (50/5 mg) RHEFLUIN (50/5 mg)
chlorthalidon + amilorid	AMICLOTON (25/2,5 mg)

Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375-2414.

20. Ho TK, Tsui J, Xu S et al. Angiogenic effects of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1/CXCL12) variants in vitro and the in vivo expressions of CXCL12 variants and CXCR4 in human critical leg ischemia. *J Vasc Surg* 2010; 51(3): 689-699.

21. Iglarz M, Silvestre JS, Duriez M et al. Chronic blockade of endothelin receptors improves ischemia-induced angiogenesis in rat hindlimbs through activation of vascular growth factor- $\alpha$  pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(10): 1598-1603.

22. Ip JH, Fuster V, Badimon L et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(7): 1667-1687.

23. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2417-2428.

24. Jurkovičová O, Dúbrava J. Perioperačný manažment kardiaka pri nekardiálnej operácii vo svetle nových odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti v roku 2009. *Kardiol Prax* 2010; 8(1): 45-55.

25. Kerachian MA, Harvey EJ, Cournoyer D et al. Avascular necrosis of the femoral head: vascular hypotheses. *Endothelium* 2006; 13(4): 237-244.

26. Kollár J. Cirkulujúce mikropartikelky - príčina, alebo konzekvencia kardiovaskulárných chorôb? *Ateroskleróza* 2009; 13(3-4): 86-105.

27. Kollár J. Perspektívy terapie endotelovými progenitorovými bunkami. *Ateroskleróza* 2010; 14(3-4): 13-32.

28. Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol* 2008; 173(5): 1253-1264.

29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6): 1105-1187.

30. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121-2158.

31. Matsumura M, Fukuda N, Kobayashi N et al. Effects of atorvastatin on angiogenesis in hindlimb

ischaemia and endothelial progenitor cell formation in rats. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16(4): 319–326.

32. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18(6): 228–232.

33. Morel O, Toti F, Hugel B et al. Procoagulant microparticles: disrupting the vascular homeostasis equation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(12): 2594–2604.

34. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K et al. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2008; 167(2): 189–196.

35. Osto E, Coppolino G, Volpe M et al. Restoring the dysfunctional endothelium. *Curr Pharm Des* 2007; 13(10): 1053–1068.

36. Ota H, Eto M, Ogawa S et al. SIRT1/eNOS axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(5): 431–435.

37. Padfield GJ, Newby DE, Mills NL. Understanding the role of endothelial progenitor cells in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(15): 1553–1565.

38. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.

39. Patel SD, Waltham M, Wadoodi A et al. The role of endothelial cells and their progenitors in intimal hyperplasia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2010; 4(2): 129–141.

40. Pelliccia F, Ciaffrocca C, Rosano G et al. Role of endothelial progenitor cells in restenosis and progression of coronary atherosclerosis after percutaneous coronary intervention: a prospective study. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(1): 78–86.

41. Pericleous C, Giles I, Rahman A. Are endothelial microparticles potential markers of vascular dysfunction in the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2009; 18(8): 671–675.

42. Prazny M, Jezkova J, Horova E et al. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. *Physiol Res* 2008; 57(1): 13–22.

43. Remkova A, Kratochvilova H, Durina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008; 22(5): 338–345.

44. Smadja DM, Gaussen P, Mauge L et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation* 2009; 119(3): 374–381.

45. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9644): 1174–1183.

46. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1575–1585.

47. Topaloglu S, Boyaci A, Ayaz S et al. Coagulation, fibrinolytic system activation and endothelial dysfunction in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Angiology* 2007; 58(1): 85–91.

48. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A et al. Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292(5): H2417–H2424.

49. Vallance PJT, Webb DJ. *Vascular Endothelium in Human Physiology and Pathophysiology*. 1st ed. London: Harwood Academic Press 2000.

50. VAS (Vascular Independent Research and Education European Organization). Available from: <http://www.vas-int.org>.

51. Weis N. Lipid apheresis and rheopheresis for treatment of peripheral arterial disease. *Atheroscler Suppl* 2009; 10(5): 62–69.

52. Windler E, Zyriax BC, Bamberger C et al. Current strategies and recent advances in the therapy of hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl* 2009; 10(4): 1–4.

53. Yamahara K, Itoh H. Potential use of endothelial progenitor cells for regeneration of the vasculature. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(1): 17–27.

54. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. PROFOSS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1225–1237.

55. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1547–1559.

56. Zernecke A, Weber C. Chemokines in the vascular inflammatory response of atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2010; 86(2): 192–201.

57. Všetky registrované lieky v SR. Kategorizácia liekov platná od 1. 1. 2013. ŠŮKL 2013.

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,  
mim. prof.<sup>1,2</sup>

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP<sup>2</sup>

doc. MUDr. Ludovít Gašpar, CSc.<sup>2</sup>

MUDr. Martin Čaprnda, PhD.<sup>2</sup>

MUDr. Naďa Hučková<sup>2</sup>

MUDr. Laura Gužiková<sup>2</sup>

MUDr. Jana Hodulíková<sup>2</sup>

MUDr. Katarína Böhmerová-Kusendová<sup>2</sup>

MUDr. Alena Uhrinová<sup>2</sup>

Bc. Gabriela Gubová<sup>2</sup>

MUC. Dagmara Lenhartová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>predseda Sekcie angiológov SLK

<sup>2</sup>II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Prvé angiologické pracovisko (PAP)

[peter.gavornik@sm.unb.sk](mailto:peter.gavornik@sm.unb.sk)