

# Artériová hypertenzia: klinické a výskumné trendy 2015

XIII. sympóziium o artériovej hypertenzii v Prahe (Česká republika)

**Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.**

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Košice

Centrum pre hypertenziu, Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach, n. o., Košice

Dňa 1. apríla 2015 sa v historických priestoroch Novomestskej radnice v Prahe uskutočnilo už XIII. sympóziium venované problematike artériovej hypertenzie. Podujatie má dlhodobu prehľadnú postgraduálny charakter so zameraním na výskumné i klinicky aktuálne a zaujímavé témy. Tradične ho usporiadalo Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie Všeobecnej fakultnej nemocnice III. internej kliniky 1. lekárskej fakulty Karlovej univerzity a VFN v Prahe a Česká spoločnosť pre hypertenziu v spolupráci s Českou internistickou spoločnosťou ČLS JEP a Českou kardiologickou spoločnosťou. Budova atraktívneho historického areálu radnice na Karlovom námestí v Prahe leží v blízkosti jednej z najstarších lekárskejších fakúlt v Európe. Celý objekt je významnou pražskou pamiatkou, dejiskom búrlivých udalostí predhusitskej doby známych pod názvom prvá pražská defenestrácia (1419). Stavať sa začala už v roku 1348 za Karla IV., v období, ktoré v histórii krajiny vynieslo Čechy do centra európskej politiky a Praha samotná na mape umeleckých centier starého kontinentu zaujala významné miesto.

Via pract., 2015, 12(3): 132–138

## Nové antidiabetiká, ich tolerancia a bezpečnosť

Posledné desaťročie prinieslo zásadné zmeny v liečbe diabetes mellitus (DM) 2. typu. Ako nové antidiabetiká dnes obvykle označujeme moderné lieky pôsobiace na inkretínovom princípe a blokátory renálnej reabsorpcie glukózy (blokátory SGLT2). V roku 2015 americká diabetologická (ADA) a európska diabetologická spoločnosť (EASD) vydali nový odporučený postup liečby diabetes mellitus 2. typu, ktorý umožňuje v prípade, že po viac než 3 mesiacoch úvodnej farmakologickej monoterapie metformínom nie sú dosahované cieľové hodnoty HbA1c – v druhom kroku zvolit zo šiestich terapeutických možností, t. j. monoterapiu metformínom (M) doplniť na duálnu liečbu: M + sulfonyleurea, M + tiazolidín, M + inhibítor DPP-4, M + agonista receptora GLP-1 alebo M + inzulín. Celá polovica, teda tri z týchto liečebných eventualít, sa dotýkajú nových antidiabetík. Sú to veľmi bezpečné lieky, len s minimálnym výskytom vedľajších účinkov (pri inhibítoroch DPP-4 sú tieto vzácné, pri inkretínových analógoch sú uvádzané gastrointestinálne problémy a pri gliflozínach sú uvedené genitourinálne infekcie a dehydratácia). V klinickej praxi je tolerabilita týchto liekov vysoká a nežiaduce liekové účinky (NLÚ) sú málo významné. Veľmi významné je pozitívne ovplyvnenie prakticky všetkých zložiek metabolického syndrómu po nových antidiabetikách (pokles tlak krvi, TK po všetkých z nich,

v štúdiách, ktoré trvali 4 – 6 rokov); prakticky všetky tieto lieky zlepšujú dyslipidémiu pri DM 2. typu a gliflozíny a inkretínové analógy významne znižujú hmotnosť, gliptíny sú z tohto hľadiska hmotnostne neutrálne. Hypoglykémia je známym najzávažnejším NLÚ v diabetológii. Veľkou výhodou nových antidiabetík je, že hypoglykémii prakticky nevyvolávajú. Ich výskyt je obvykle potom vyšší v kombinácii s derivátmi sulfonyleurey (SU). Inak je po všetkých nových antidiabetikách výskyt hypoglykémie veľmi nízky (0,6 – 2,6 %, štúdia DURATION, Grimm et al., 2013). Nové antidiabetiká tiež nemajú žiadny negatívny kardiovaskulárny (KV) účinok, všetky tieto lieky čakajú na záver veľkých KV štúdií (Š. Svačina, Praha).

## Antihypertenzný účinok nových antidiabetík

Artériová hypertenzia (AH) a DM sú veľmi časté ochorenia. Zatiaľ čo prevalencia AH sa príliš nemení a ostáva okolo 35 % (Mancia et al., 2013), prevalencia DM, naopak, stúpa a blíži sa k 10 %. AH sa vyskytuje cca 1,5 až 2-krát častejšie u osôb s DM než u nediabetickej populácie, a ďalej tak zvyšuje KV riziko. Prevalencia oboch ochorení výrazne stúpa vekom. Cieľový tlak krvi (TK) je okolo 130/80 mm Hg. Základom farmakologickej liečby AH pri DM sú blokátory systému renín-angiotenzín (RAS), t. j. inhibitory konvertázy angiotenzínu I na Ang-II a sartany (blokátory receptorov AT1 pre angiotenzín II).

Vo väčšine prípadov, cca pri 80 – 90 %, je však nutné u chorých s DM a AH podávať kombinovanú liečbu. V poslednom období sa ukazuje, že niektoré nové antidiabetiká môžu znižovať TK. Veľmi mierny pokles TK (respektíve neutrálny efekt na TK) bol pozorovaný po niektorých GLP-1 agonistoch a gliptínoch. Významné zníženie TK je dokumentované najmä po inhibítoroch SGLT-2 (gliflozínach); mechanizmus tohto ich antihypertenzného účinku je zrejme komplexný. Gliflozíny predstavujú celkom novú inovatívnu triedu antidiabetík, ktorá zahŕňa navyše i výrazné zníženie TK a telesnej hmotnosti. Kombinácia vhodných antihypertenzív s novými perorálnymi antidiabetikami, ktoré redukovávajú TK, môže ďalej prispieť k zníženiu KV rizika hypertenzných pacientov s DM 2. typu (J. Widimský Jr., Praha).

## Vedú výkony metabolickej chirurgie k dlhodobému ovplyvneniu tlaku krvi?

Artériová hypertenzia, hoci je tradične priradovaná k chorobám srdca a ciev, je metabolické ochorenie prítomné až pri 85 % prípadov metabolického syndrómu (Sowers, 2004). Za hlavné etiologické faktory AH je považovaná obezita a inzulínová rezistencia, ktorá je dokazovaná zhruba v jednej polovici pacientov s AH. Zatiaľ čo fyziologicky pôsobí inzulín uvoľnenie oxidu dusnatého (NO), inzulínorezistencia s kompenzačnou hyperinzulinémiou vedie k aktivácii renín-angiotenzín-aldosteronového systému

s následnou vazokonstrikciou a artériovou hypertenziou (Sowers, 2004). Na zvýšení TK pri obezite sa podieľa leptín a ďalšie adipokíny. Zníženie nadmernej telesnej hmotnosti patrí v liečbe AH k základným režimovým opatreniam. Výkony metabolickej chirurgie (ktoré kombinujú zníženie telesnej hmotnosti reštrikciou žalúdočnej kapacity s ovplyvnením ďalších mechanizmov vrátane hormonálnych) vedú k veľmi dobrým poklesom v priebehu prvých dvoch rokov, keď sa TK normalizuje u polovice až 2/3 pacientov. Dlhodobé výsledky sú o niečo horšie, ale zatiaľ nie sú dostatočne zhodnotené. Za súčasného stavu poznania možno uzavrieť, že pokles TK v dôsledku dlhodobého zníženia telesnej hmotnosti je komplexný proces, ktorý zahŕňa zmenšené množstvo viscerálneho tuku, zmeny v produkcii radu hormónov a adipokínov (najmä inzulínu, GLP-1 a leptínu), ale i ďalšie faktory vrátane zníženia vnútrobrušného tlaku (Bueter et al., 2009). Napriek tomu, že AH nie je samostatnou indikáciou metabolických chirurgických výkonov, rovnako ako v prípade DM platí, že efekt je tým lepší, čím má pacient kratšiu anamnézu AH. Samotná AH teda nie je a ani nebude indikáciou na vykonanie metabolických chirurgických výkonov. Skutočne dlhodobé efekty bariatrických/metabolických výkonov nie sú dostatočne preskúmané a zhodnotené, ale rovnako pre DM i pre AH platí, že „kto rýchlo dáva, dvakrát dáva“ (P. Sucharda, Praha).

### Význam kyseliny močovej v patogeneze artériovej hypertenzie a možný prínos terapie alopurinolom

Vzťah medzi kyselinou močovou (KM), dnou, ochoreniami obličiek a KV chorobami je známy dlhé obdobie. Epidemiologické štúdie potvrdili, že medzi jej hladinami a KV morbiditou a mortalitou existuje rôzne silná závislosť aj v obecnej populácii (Freedman et al., NHANES I, 1995). A jedinci so sklonom k vyšším hladinám KM akumulujú rad ďalších rizikových faktorov (RF), najmä v rámci metabolického syndrómu (MS). Je dokázaný vplyv hyperurikémie na výskyt zlyhávania srdca (SZ) a cievnych mozgových príhod (CMP) (Strasak et al., 2008). KM má priamy vplyv na endotelálnu funkciu, reguláciu výšky tlaku krvi (TK) renín-dependentným mechanizmom, ovplyvňuje proliferatívne deje hladkej svaloviny. V ľudskom tele je konečným produktom metabolizmu purínových nukleotidov (najmä adenosínu, guanosínu a inozínu), pričom vyššia saturácia KM v krvi zvyšuje riziko tvorby kryštálov natrium urátu s následnou depozíciou v tkani-

vách a s klinickou manifestáciou dny. Hladina KM je určená rovnováhou medzi jej príjmom, tvorbou a vylučovaním. Potraviny bohaté na puríny s vplyvom na riziko rozvoja dny sú najmä mäsové výrobky a morské plody (Choi et al., 2008); a zdá sa, že zelenina bohatá na puríny (strukoviny, karfiol, huby) riziko dny nezvyšujú a konzumácia kávy je paradoxne spojená s trendom na pokles KM (Choi et al., 2007). Významný vplyv má zvýšený príjem alkoholu, ktorý znižuje exkréciu KM a zvyšuje jej produkciu, a tiež konzumácia fruktózy (okrem ovocia sú jej bohatým zdrojom najmä sladené nealkoholické nápoje), Miller et al., 2008. Rozhodujúcou príčinou zvýšenia KM je jej znížené vylučovanie zodpovedné až za 90 % všetkých stavov spojených s hyperurikémiou – eliminácia KM sa najmenej z 2/3 odohráva prostredníctvom obličiek, zvyšok je vylúčený tráviacim traktom. Redukované vylučovanie KM je často prítomné u chorých s inzulínovou rezistenciou, diabetom a obezitou. V klinickej praxi sa bežne používajú lieky, ktoré vylučovanie KM znižujú (najčastejšie diuretiká, salicyláty, a to aj v malých dávkach); určité zvýšenie hladín KM bolo opísané i v súvislosti s beta-blokátormi. Z dostupných údajov vyplýva, že jedinci so zvýšenou hladinou KM majú vyššie riziko rozvoja artériovej hypertenzie (AH), ischemickej choroby srdca (IChS), zlyhávania srdca a CMP (Grayson et al., 2011; Kim et al., 2010; Huang et al., 2014; Kim et al., 2014). Je otázkou, či je KM len ukazovateľom rizika, ktoré je silne spojené s „klasickými“ RF v rámci MS, alebo tu skutočne zohráva kauzálnu úlohu (Culleton et al., 2009). Dnes sa potvrdzuje, že extracelulárne pôsobenie KM má antioxidantný efekt, ale vstup KM do buniek a jej intracelulárne pôsobenie je spojené so zvýšením oxidatívneho stresu (Corry et al., 2008), narušením funkcie mitochondrií, ktoré sa podieľa na endotelálnej dysfunkcii (Sánchez-Lozada, 2012). Mnoho autorov sa preto dnes domnieva, že práve vstup KM do buniek a jej vnútrobunkový metabolizmus hrá kľúčovú úlohu v patogeneze KVO (Johnson et al., 2013), ciele artériovej hypertenzie. A rolu KM potvrdzujú i výsledky epidemiologických štúdií, ktoré nachádzajú kľúčovú úlohu hyperurikémie ako nezávislého RF rozvoja AH (Perlstein et al., 2006; Leite 2011; Krishnan et al., 2007; Mellen et al., 2006). Najmä v skupine mladých pacientov to potvrdila i metaanalýza 18 prospektívnych štúdií zahŕňajúca 55 607 pacientov (Grayson et al., 2011). Alopurinol je celosvetovo najviac odporúčaným liečivým prípravkom na zníženie hladiny KM. Podľa najnovších odporúčení je liekom prvej voľby v terapii dny a väčšiny hyperurikemických stavov (Khanna et al., 2012). Až v 86 % pacientov

je však alopurinol predpisovaný mimo rámec takto vymedzených indikácií; najčastejšie pre asymptomatickú hyperurikémiu, ktorá však nepatrí medzi schválené indikácie a nemá v súčasných odporúčaní oporu. Veľmi diskutovanou otázkou je, či má terapia asymptomatickej hyperurikémie klinický efekt v prevencii renálnych a KV ochorení. Narastajúce množstvo experimentálnych a klinických štúdií naznačuje, že by tomu tak mohlo byť (Vinik et al., 2014). Predovšetkým u mladých chorých s AH liečba alopurinolom viedla k signifikantnej redukcii TK (Kanbal et al., 2007, 2011); v roku 2013 i publikovaná metaanalýza 10 takýchto štúdií, zvlášť u chorých liečených vyššími dávkami alopurinolu (Agarwal et al., 2013). V roku 2014 potom boli publikované ďalšie štúdie, v ktorých alopurinol tento efekt potvrdil (Assadi et al., Higgins et al., Beattie et al.). Avšak ani tieto výsledky nie sú dostatočné na to, aby sme terapiu alopurinolom v rutinej klinickej praxi podporili (Beattie et al., 2014; Gois et al., 2013). Podľa súčasných odporúčaní EHS/EKS, 2013 však platí, že stanovenie hladiny KM je rutinným laboratórnym testom pri stanovení diagnózy AH a klinicky manifestná dna je absolútnou kontraindikáciou nasadenia tiazidových diuretik (Mancia et al., 2013). U pacientov s AH a zvýšenou hladinou KM možno využiť urikozurický efekt losartanu (Miao et al., 2011). Záver: Pribúdajú dôkazy experimentálnych a klinických štúdií, ktoré nasvedčujú že kyselina močová je nezávislým rizikovým faktorom a v patogeneze KVO zohráva potenciálnu úlohu. Treba však zdôrazniť, že hoci sa zdá, že alopurinol môže byť v rade KVO prírodným liekom, jeho indikáciu i naďalej zostáva najmä dna, hyperurikémia spojená s kalciovou nefrolitiázou. Podanie alopurinolu u pacientov s asymptomatickou hyperurikémiou nemožno na základe dnešných údajov odporučiť, a to ani u pacientov s artériovou hypertenziou, kde sa zdá, že táto liečba mierne znižuje TK. Na zmenu tohto pohľadu chýbajú prospektívne randomizované štúdie (A. Linhart, D. Rob, Praha).

### Intimo-mediálna hrúbka spoločnej karotídy a predikcia kardiovaskulárneho rizika u osôb s hypertenziou

Intimo-mediálna hrúbka spoločnej karotídy (IMT) je ukazovateľom KV rizika. Nie je však jasné, či meranie priemernej hodnoty IMT spoločnej karotídy zlepšuje predikciu desaťročného rizika prvého infarktu myokardu (IM), alebo prvej cievnej mozgovej príhody u osôb so zvýšeným TK. Za týmto účelom bola vykonaná analýza u osôb so zvýšeným TK v medzinárodnej štúdií USE-

IMT, metaanalýza štúdií založených na údajoch individuálnych účastníkov. Boli zahrnuté rizikové faktory Framinghamského rizikového skóre u asymptomatických jedincov (základný model) a priemerné hodnoty merania IMT spoločnej karotídy (IMT model). Bolo zaradených 17 254 osôb so zvýšeným TK zo 16 štúdií. V priebehu 10-ročného sledovania došlo v 2 014 prípadoch k prvému IM alebo CMP. Z vyhodnotených výsledkov vyplynulo, že meranie priemernej hodnoty IMT spoločnej karotídy u jedinca s vyšším TK nepredstavuje žiadnu prídavnú hodnotu na zlepšenie predikcie KV rizík. Pre jedincov, ktorí sa nachádzajú v strednom riziku, predstavuje prídanie priemernej hodnoty IMT spoločnej karotídy k existujúcemu KV rizikovému skóre síce malú, ale štatisticky významnú prídavnú hodnotu (R. Holaj, Praha).

### Maskovaná hypertenzia

Diagnostika AH sa po dlhé desaťročia opiera o meranie TK v ordinácii. V priebehu 60. rokov minulého storočia začal výskum neinvazívneho monitorovania a metóda 24-hodinového ambulantného monitorovania TK (AMTK) sa v klinickej praxi uplatňuje zhruba od 80. rokov. Domáce samomeranie TK (DMTK) sa rozvinulo s tým, že sa na trh dostali tlakomery, ktoré merali na oscilometrickom princípe, boli oveľa jednoduchšie na obsluhu, ako je tomu pri auskultačných metódach. Od 90. rokov minulého storočia bolo opakovane dokázané, že AMTK a DMTK, teda TK meraný mimo ambulancie, lepšie predpovedajú vznik KV príhod, než TK meraný v ordinácii (Bobrie et al., 2008). Ukázalo sa tiež, že existuje pomerne značné percento jedincov, ktorí majú rozdielne hodnoty TK v ordinácii a mimo ambulanciu. Stav, keď je TK v ordinácii patologický a mimo ňu normálny, bol nazvaný hypertenziou bieleho pláštá (white-coat hypertension, WCH) – táto tlaková diskrepancia sa považuje za častejšiu a má jasné patofyziologické vysvetlenie ako alarmová reakcia na meranie TK zdravotníkom. Na opačný stav sa ustálil názov maskovaná hypertenzia (MH) (Pickering et al., 2002). Definujeme ho ako TK v ordinácii < 140/90 mm Hg, a zároveň DMTK alebo denné AMTK  $\geq$  135/85 mm Hg; ak použijeme 24-hodinový AMTK, potom jeho priemer  $\geq$  130/80 mm Hg. V populačných štúdiách bol zistený jej výskyt v 13 %. Je častá u mužov, najmä vo veku 30 – 50 rokov, fajčiarov s nepriaznivým rizikovým profilom, a tiež u pacientov s úplavicou cukrovou. Riziko budúceho výskytu KV príhod sa blíži trvalej artériovej hypertenzii. Dôležité je jej vyhľadávanie, preto by sme mali odporu-

čiť domáce monitorovanie TK i tým jedincom, ktorí majú TK v ordinácii normálny. Chýbajú zatiaľ údaje z prospektívnych štúdií, ako liečiť maskovanú hypertenziu. Chorých je potrebné pravidelne kontrolovať a odporučiť pravidelné meranie TK mimo ordináciu; u jedincov s rizikovým profilom je nutné uvážiť farmakologickú liečbu, môžeme však postupovať len empiricky (J. Filipovský, Plzeň).

### Feochromocytóm a paraganglióm – nové odporúčania pre klinickú prax

Feochromocytómy sú nádory vychádzajúce z chromafinných buniek drene nadobličiek. Paragangliómy vychádzajú z chromafinných buniek mimo dreň nadobličiek, sympatických paravertebrálnych ganglií hrudníka, brucha a malej panvy alebo parasympatických ganglií pozdĺž glosofaryngeálneho alebo blúdivého nervu krku a bázy lebky. Predpokladaná prevalencia paragangliómov je okolo 0,2 – 0,6 % osôb s artérovou hypertenziou. Feochromocytóm a paraganglióm sú vzácne nádory, ktoré produkujú katecholamíny, ktoré môžu ohroziť i život. Ich diagnóza by mala byť vykonaná biochemicky pomocou stanovenia metanefrínov v plazme alebo moči, morfológická pomocou CT alebo MR. Aby sme predišli niektorým nepresnostiam, je nutné zachovať niekoľko podmienok na správny odber – odbery krvi by mali byť vykonané v polohe v ľahu (v sede alebo dokonca v stoj) môžu byť zvýšené až 2,8-krát), a tiež až po 20 – 30 minútach po zavedení intravenózne kanyly ako prevencia stresu spojeného s bolestivým vpichom. Ich jedinou liečbou je ich odstránenie, v dnešnom období väčšinou pomocou minimálne invazívnych techník po predchádzajúcej medikamentóznej príprave. S ohľadom na skutočnosť, že akútne vyplavenie katecholamínov pri operácii môže byť spojené so závažnou KV morbiditou (a prípadne i mortalitou), je nutné všetkých pacientov na operáciu náležite pripraviť. Základným liekom v našich podmienkach je selektívny  $\alpha_1$  blokátor doxazosin, ktorý by mal podávaný najmenej 7 – 14 dní pred operáciu; cieľom je normalizácia TK. A ak je jeho podávanie spojené s tachykardiou, je možné pridať i beta-blokátor, respektíve, ak nedôjde k normalizácii TK, tak podáme amlodipín. V priebehu operácie by mali byť pacienti hemodynamicky monitorovaní, priamo meraný TK a monitorovaný centrálny žilový tlak. V súčasnosti by mala byť dávaná prednosť minimálne invazívnym chirurgickým technikám (transperitoneálny alebo retroperitoneálny prístup) a otvorené resekcie by mali byť vyhradené skôr pre veľké nádory,

alebo ak tieto nie sú iným spôsobom operovateľné. Po operácii by mali byť pacienti dlhodobou sledovaní s ohľadom na možnosť ich recidív alebo prítomnosť metastáz. Všetkým pacientom by malo byť navrhnuté genetické vyšetrenie. Paragangliómy sú vzácne nádory, s ohľadom na ich komplexnosť je vhodné, aby boli pacienti s tými nádormi liečení v centrách, ktoré s nimi majú dostatočnú skúsenosť (T. Zelinka, Praha).

### Aktualizované stanovisko Českej spoločnosti pre hypertenziu k vykonávaniu renálnych denervácií pri rezistentnej hypertenzii

V roku 2012 bolo vydané spoločné odborné stanovisko Českej kardiologickej spoločnosti (ČKS) a Českej spoločnosti pre hypertenziu (ČSH) k vykonávaniu katetrizačných renálnych denervácií (RDN) v Českej republike. V roku 2014 boli zverejnené výsledky zásadnej štúdie Symplicity HTN-3, ktorá je doteraz najväčšou prospektívnou randomizovanou štúdiou s RDN u chorých s rezistentnou hypertenziou. V tejto kontrolovanej a dobre vykonanej štúdiu nemala RDN väčší účinok na TK ako klamná procedúra („sham procedure“, t. j. renálna artériografia), ku ktorej bola randomizovaná tretina súboru. Priemerné zníženie systolického TK za 6 mesiacov po RDN bolo  $14,1 \pm 24,0$  mm Hg v porovnaní s  $11,7 \pm 26,0$  mm Hg po klamnom výkone ( $p = 0,26$ ). Priemerná hodnota zníženia sTK pri 24-hodinovom AMTK bola po RDN  $6,8 \pm 15,1$  mm Hg v porovnaní s  $4,8 \pm 17,3$  mm Hg po klamnom výkone; priemerný rozdiel 2 mm Hg opäť nedosiahol štatistickú významnosť pre superioritu RDN ( $p = 0,98$ ), a to tak v dennom systolickom TK ( $p = 0,52$ ), ako aj v nočnom systolickom TK ( $p = 0,06$ ), a tiež nebol významný rozdiel v 24-hodinovom priemere frekvencie srdca medzi denervovanými a nedenerovanými pacientmi ( $p = 0,94$ ). Tiež nebol zistený štatisticky významný rozdiel vo výskyte závažných komplikácií. Údaje sú rôzne interpretované; je ale isté, že výsledky štúdie Symplicity HTN-3 sú kompletne negatívne a že v súčasnosti nie je žiadny dôvod na zavádzanie RDN do rutínnej praxe. Tento záver podporili i nedávne výsledky (Persu et al., 2015) z desiatich európskych centier, keď AMTK potvrdilo len malý pokles TK po denervácii; len v menšine prípadov došlo po RDN k normalizácii TK, a tiež v štúdiu PRAGUE-15 výsledky potvrdili porovnateľný pokles 24-hodinového TK po RDN a po intenzifikovanej liečbe (Rosa et al., 2015). V nórskej štúdiu (Fadl et al., 2014) došlo k významnejšiemu poklesu TK u konzervatívne liečených osôb a nedávna holandská štúdia (Ezzahti et al.,

2014) potvrdila, že RDN vedie k veľkej variabilite antihypertenzného účinku. Recentné výsledky prvej významnejšej štúdie, ktorá použila odlišnú techniku (multielektrodová rádiofrekvenčná ablácia systému EngliHTN (Papademetriou et al., 2014), v ktorej počas sledovania 46 pacientov s rezistentnou hypertenziou 12 mesiacov po vykonanej RDN došlo k výraznému poklesu systolického TK v ordinácii (27 mm Hg), v priebehu AMTK (11 mm Hg) a aj pri domácom meraní TK (11 mm Hg). Spomínaná štúdia však nemala kontrolnú skupinu. V súčasnosti sú študované i možnosti RDN s použitím ďalšej metodiky RDN – ultrazvuku. Z uvedených dôvodov preto odborné stanovisko ČKS a ČSH z roku 2012 zostáva stále platné s postojom, že RDN má byť vykonávaná výhradne ako výskumná metóda, a len vo vyhradených špecializovaných centrách, schopných vykonávať potrebnú preselekciiu pacientov (Persu et al., 2014; Rosa et al., 2014). Len u menšiny pacientov s pôvodne rezistentnou hypertenziou sa po dôkladnom vyšetrení totiž potvrdí pravá rezistencia na farmakologickú liečbu (Persu et al., 2014; Rosa et al., 2014). Veľká zdržanlivosť vo vykonávaní RDN je namieste aj preto, že nedávno publikované údaje získané pomocou optickej koherentnej tomografie s vysokou rozlišovacou schopnosťou (10 – 15 um) ukazujú, že po vykonanej RDN vznikajú v obličkovom krvnom riečisku morfológické zmeny (difúzne zmeny a. renalis – endotelialný edém, spazmy, zúženia tepnového priesvitu a tvorba trombov v mieste ablácie), ktoré nie sú detekovateľné pri bežnom angiografickom vyšetrení (Templin et al., 2013). Nakoľko sú však tieto zmeny významné v dlhodobom horizonte, nie je zatiaľ známe (J. Filipovský, V. Monhart, J. Widimský jr., Plzeň, Praha).

### Hypertenzia u pacientov s polycystickými obličkami a progresia renálnej insuficiencie

Artériová hypertenzia je častou komplikáciou autozomálne dominantných polycystických obličiek (ADPKD), jej výskyt stúpa s rastom objemu obličky a progresiou chronickej renálnej insuficiencie (CHRI). V patogenéze AH pri ADPKD zohráva dôležitú úlohu aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón a AH nepochybne prispieva u pacientov s ADPKD k progresii renálnej insuficiencie. AH sa vyskytuje u 50 – 70 % pacientov s ADPKD už vo fáze normálnej alebo len mierne zníženej obličkovej funkcie (Ecder et al., 2001), vyskytuje sa častejšie u mužov s proteínúriou (Chapman, 2008). Často je sprevádzaná hypertrofiou ľavej komory (HĽK) srdca, ktorá sa

vyvíja už veľmi skoro, vo fáze, keď možno artériovú hypertenziu zachytiť len pri AMTK (Zeier et al., 1993). Vývoju HĽK srdca možno predísť včasnou liečbou inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi). Veľmi skorá liečba AH pri ADPKD, eventuálne s nižšími hodnotami TK ako v bežnej populácii, by mohla zabrániť rozvoju orgánových komplikácií ADPKD, prípadne i spomaliť progresiu CHRI (Schrier, 2009). Dobrá kontrola AH a inhibícia systému renín-angiotenzín má teda priaznivý vplyv na spomalenie straty glomerulárnej filtrácie. Artériová hypertenzia u pacientov s ADPKD obvykle dobre reaguje na liečbu ACEi alebo blokátormi receptorov pre angiotenzín II (sartany). Optimálna cieľová hodnota TK u chorých s ADPKD nie je uspokojivo definovaná, zostáva nejasná. Preto s veľkým záujmom boli očakávané výsledky dvoch vetiev veľkej randomizovanej štúdie HALT – PKD, publikované v novembri 2014. Štúdia ukázala, že nízky cieľový tlak krvi znižuje u pacientov s ADPKD a normálnou renálnou funkciou rast renálnych cýst, albuminúriu a vedie k regresii HĽK srdca; má teda u pacientov s ADPKD nepochybne priaznivé účinky. Duálna blokáda systému renín-angiotenzín nemá na progresiu CHRI pri ADPKD väčší efekt ako monoterapia ACEi (V. Tesar, Praha).

### Diuretiká v tehotenstve

Artériová hypertenzia v tehotenstve je závažným rizikom pre matku i plod. Podávanie antihypertenzív v tehotenstve ostáva dlhodobým klinickým problémom (obmedzené množstvo údajov, pomerne malé štúdie (do 100 zaradených), viacerým sú vyčítané metodické chyby). Liečba preexistujúcej AH v tehotenstve je prevenciou progresie do závažnej AH. Koncom 50. rokov 20. storočia sa objavujú správy o používaní tiazidových diuretik v tehotenstve (hydrochlorotiazid) a o pár rokov neskôr sa objavili práce opisujúce podávanie chlortalidonu (podávanie diuretik tehotným bolo v tom období populárnym). Aké je teda dnes liečebné miesto tiazidov v tehotenstve? Z hľadiska súčasných medzinárodných odporúčaní je akceptovaným diuretikom v tehotenstve hydrochlorotiazid – avšak nie sú liekom na prevenciu alebo liečbu preeklampsie. Rozvoj preeklampsie je spojený s hypoperfúziou placenty. Z týchto dôvodov nenasadzujeme v tejto situácii diuretiká, ktoré by mohli náhlym znížením plazmatického volumu situáciu ďalej zhoršiť. Táto obava sa však nevzťahuje na preexistujúcu AH. V súčasnosti je akceptovaným liekom preexistujúcej AH v tehotenstve hydrochlorotiazid (HCTZ) v odporúčenej dávke 12,5 – 25 mg/deň, a ak bola liečba

začatá pred tehotenstvom, v liečbe je možné bezpečne pokračovať. Autori prezentácie ho sami v tejto indikácii používajú ako preferované antihypertenzívum. A máme k dispozícii i solídne údaje o bezpečnosti tejto liečby. Z údajov, ktoré doteraz máme k dispozícii však vyplýva, že ani začatie liečby HCTZ v úvode tehotenstva nevedie k zvýšenému riziku pre matku či plod. Na bezpečnosť hydrochlorotiazidu v tehotenstve poukazuje i fakt, že spolu s metyldopou je americkým Food and Drug Administration zaradený do kategórie B (najbezpečnejšie lieky sú zaradené do kategórie A), zatiaľ čo ostatné lieky odporúčené na liečbu AH v tehotenstve, ako napríklad labetalol, nifedipín, sú v kategórii C. Čo sa týka klinických štúdií, je celkom odlišná situácia pri kľúčových a kálium šetriacich diuretikách – tu nemáme k dispozícii žiadne zodpovedajúce štúdie. Zástupcovia týchto liekových skupín sú používaní zriedka (napríklad Furosemid (FDA kategória C) je používaný na liečbu akútneho pľúcneho edému alebo kongestívneho zlyhávania srdca). Býva používaný i na liečbu ťažkej AH, ale prakticky výhradne u pacientok s pokročilým chronickým ochorením obličiek. Amilorid (FDA kategória B) je považovaný všeobecne za bezpečný liek, neboli opísané žiadne nežiaduce príhody u tehotných. V tehotenstve nie sú kontraindikované ani kombinované lieky amiloridu s HCTZ. Spironolaktón je v tehotenstve kontraindikovaný pre antiandrogénne vlastnosti dokumentované na zvieratách (FDA kategória D); s eplerenónom takmer nie sú žiadne skúsenosti, neboli pri ňom opísané antiandrogénne účinky, u zvierat nemá teratogénny efekt. Z týchto dôvodov by liečbu eplerenónom niektorí autori zvažovali u tehotnej s primárnym hyperaldosteronizmom, keď sa nedarí dosiahnuť kontrola TK a normokaliémia. Záver: Hydrochlorotiazid by mal byť zvažovaný ako jeden z liekov preexistujúcej artériovej hypertenzie v tehotenstve. Ak je liečba začatá včas, ide o bezpečný postup pre matku i plod (J. Ceral, M. Solař, Hradec Králové).

### Sú beta-blokátory outsiderom v liečbe hypertenzie?

Beta-blokátory (BB) naďalej patria medzi päť základných tried antihypertenzív vhodných na monoterapiu i na kombinovanú liečbu vysokého tlaku krvi. V posledných rokoch bolo postavenie BB v liečbe AH oslabené diskusiami o menšom ovplyvnení rizika cievnych mozgových príhod (CMP). Vo väčšine štúdií zahrnutých do veľkej metaanalýzy skúmajúcej vplyv základných antihypertenzív v porovnaní s placebom (Wright et al., 2009) bol však použitý atenolol. Jeho ne-

výhodou je skutočnosť, že nepôsobí plných 24 hodín (vyžaduje preto dávkovanie 2-krát denne), a práve vo väčšine štúdií bol podávaný 1-krát denne; významným je i fakt, že zo skupiny kardioselektívnych BB vykazuje najmenší index kardioselektivity. Účinnosť BB je výraznejšia u osôb so súčasnou ICHS než bez nej, najmä u pacientov po prekonanom infarkte myokardu. U chorých so stabilnou ICHS liečených modernými komplexnými postupmi je však v poslednom období postavenie BB spochybňované (Elgandy et al., 2014). Priaznivé pôsobenie BB pri chronickom zlyhávaní srdca bolo oproti tomu presvedčivo doložené v rade štúdií, a týka sa to metoprololu ZOC, carvedilolu, bisoprololu a nebivololu. Rozporuplné výsledky štúdií s BB pri AH môžu byť spôsobené i skutočnosťou, že BB sú značne heterogénnou triedou antihypertenzív (delené sú podľa mnohých hľadísk na neselektívne, kardioselektívne, s vnútornou sympatickou aktivitou (tzv. ISA) alebo bez nej, lipofilné či hydrofilné. Niektoré BB môžu mať navyše duálny mechanizmus účinkov sprostredkovaný súčasnou blokádu alfa-adrenergických receptorov (labetalol, carvedilol), blokádu beta<sub>1</sub> + alfa<sub>2</sub> + čiastočne beta<sub>2</sub> agonistickým pôsobením (celiprolol) či súčasnou stimuláciou lokálnej produkcie oxidu dusnatého (nebivolol). Tento duálny mechanizmus môže byť výhodný, pretože môže viesť k výraznejšiemu ovplyvneniu periférnej cievnej rezistencie. Medzi jednotlivými BB môžu existovať i veľké rozdiely v trvaní či intenzite antihypertenzného účinku. Preto by sme mali v liečbe AH, najmä u starších osôb, preferovať vysoko kardioselektívne prípravky s dlhým biologickým polčasom (napríklad nebivolol, bisoprolol, betaxolol alebo metoprolol). BB podporujú rast telesnej hmotnosti, môžu vykazovať nežiaduci vplyv na lipidy (mierne zvýšenie TAG a mierne zníženie HDL cholesterolu) a zvyšujú v porovnaní s inými antihypertenzívami vznik nového diabetes mellitus v priebehu liečby. Preto nie sú vhodné u pacientov s AH s metabolickými rizikovými faktormi vrátane pacientov s metabolickým syndrómom a jeho hlavnými zložkami. Táto predstava o ich metabolickom negatívnom pôsobení je však spochybňovaná výsledkami niektorých konkrétnych štúdií (napríklad v rozsiahlej štúdií UKPDS nebol pozorovaný rozdiel v hladine glykozylovaného hemoglobínu medzi atetonolovou a captoprilovou vetvou ani po 9 rokoch sledovania). Podľa súčasných európskych odporúčení EHS/EKS 2013 sú BB s vazodilatačným potenciálom (nebivolol, carvedilol, celiprolol) metabolicky neutrálne, neovplyvňujú nepriaznivo inzulínovú senzitivitu a môžeme

ich použiť v liečbe AH aj u pacientov s DM. Liečba nebivololom u hypertenzných pacientov (Fogari et al., 2007) nevedla k nežiaducemu ovplyvneniu glykémie či inzulínovej senzitivity (J. Widimský jr, J. Vítovec, Praha, Brno).

### Minulosť a súčasnosť fixných kombinácií v liečbe hypertenzie

Farmakologická liečba AH dospela za posledných 65 rokov k výrazným zmenám, vývoj prudko napredoval najmä od 50. – 60. rokov minulého storočia. Na všetky typy artériovej hypertenzie je vhodná kombinovaná liečba, u pacientov s ťažším stupňom a vysokým KV rizikom je nevyhnutnosťou. Použitie kombinovanej farmakoterapie je ďaleko účinnejšie ako zvyšovanie dávky jediného prípravku. Kombinácia aspoň 2 antihypertenzív je potrebná u 70 – 80 % jedincov s AH. Jedným z týchto liečiv má byť vždy diuretikum, pretože potencuje účinok ostatných antihypertenzív. Prvé správy o použití fixných kombinácií antihypertenzív pri liečbe vysokého tlaku krvi v bývalom Československu pochádzajú zo 60. rokov minulého storočia (Horák, 1967). Výhodou fixných kombinácií je zlepšenie compliance, adherencie a perzistencie k odporúčenej liečbe (Gupta et al., 2010), zjednodušujú liečebný režim znížením počtu užívaných prípravkov. Zvýšenie ich preskripcie zlepšuje adherenciu chorých k liečbe a následne tiež kontrolu AH. Častejšie dosiahnutie cieľových hodnôt TK je predpokladom na zníženie výskytu KV a cerebrovaskulárnych príhod. Fixná dvojkombinácia obsahuje dve antihypertenzíva s rôznym mechanizmom účinku, z nich je najčastejšie prítomné diuretikum; prevažná väčšina sa podáva 2-krát denne. Umožňujú to farmakologické vlastnosti obsiahnutých liečiv, alebo je dávkovanie zaistené pomocou technológie riadeného uvoľňovania liečiv. V štúdií PIANIST bola hodnotená antihypertenzná účinnosť trojkombinácie antihypertenzív (Toth, 2014). Fixná trojkombinácia 10 mg perindoprilu + 2,5 mg indapamidu + 5/10 mg amlodipínu po štyroch mesiacoch umožnila dosiahnutie cieľových hodnôt TK až u 92 % pacientov. V štúdií ADVANCE CCB viedla liečba trojkombináciou perindopril + indapamid + blokátor vstupu kalcia do bunky (BKK) k účinnej kontrole artériovej hypertenzie, významnému poklesu celkovej mortality o 28 % a KV mortality o 24 % v porovnaní s liečbou založenou len na podávaní BKK bez ACEi a diuretika. Trojkombinácia perindopril + indapamid + amlodipín (Chalmers et al., 2014) zlepšila znášanlivosť antihypertenznej liečby znížením výskytu opuchov a kašľa a zlepšením metabolickej kontroly (V. Monhart, Praha).

### Fixné kombinácie pri hypertenzii – aktualita

V prednáške bol uvedený súčasný prehľad nových fixných kombinácií liečby AH, medzi ktoré patrí fixná dvojkombinácia candesartanu a amlodipínu, ďalej bisoprololu a amlodipínu a fixná trojkombinácia perindoprilu, indapamidu a amlodipínu. Na optimálnu fixnú kombináciu antihypertenzív existuje niekoľko dôležitých predpokladov: 1) zložky liekov by mali mať rôzne a doplnkové mechanizmy účinkov, 2) efekt zníženia TK pri kombinácii je väčší ako pri jednotlivých zložkách, 3) výskyt vedľajších účinkov by mal byť znížený alebo minimálne by nemal byť vyšší, 4) kombinácia by mala byť podávaná 1-krát denne, 5) kombinácia by mala poskytnúť ochranu proti orgánovému poškodeniu. Fixnú kombináciu antihypertenzív by sme mali zvažovať už pri začiatku farmakologickej liečby artériovej hypertenzie pri hodnotách TK  $\geq$  160 a/alebo 100 mm Hg či komorbiditách. Kombinovaná liečba AH je dnes základom na dobrú kontrolu tlaku krvi. Nové fixné kombinácie antihypertenzív celkom iste rozšíria naše liečebné možnosti u chorých s AH a vyšším kardiovaskulárnym rizikom; tiež v neposlednom rade prispievajú k vyššej adherencii chorých k liečbe, a tým k lepšej kontrole tlaku krvi (J. Vítovec, J. Špinar, J. Widimský jr, Brno, Praha).

### Štúdiá ADVANCE CCB a ADVANCE ON

Diabetes mellitus 2. typu je chronické progresívne ochorenie s vysokým rizikom rozvoja mikro- a makrovaskulárnych komplikácií, ktoré sú najčastejšou príčinou úmrtia u týchto chorých jedincov. U pacientov s DM a AH znižujú všetky hlavné skupiny antihypertenzív riziko cievnych mozgových príhod a ischemickej choroby srdca (Turnbull et al., 2005). Existujú dôkazy, že intenzívnejšia liečba AH na nižšie hodnoty TK je spojená s väčším znížením rizika makrovaskulárnych komplikácií (Turbull et al., 2002). Inhibitory ACE a sartany (AT<sub>1</sub>-blokátory) znižujú riziko rozvoja diabetickej nefropatie a spomaľujú jej progresiu (Strippoli et al., 2003). Existujú tiež určité dôkazy, že intenzívnejšia liečba AH je spojená s väčšou ochranou proti diabetickej retinopatii (UKPDS 38, 1998). Pacienti s DM majú často horšiu compliance k predpísanej medikácii. Možným alternatívnym spôsobom na zlepšenie kontroly AH v širokej populácii chorých s DM 2. typu môže byť používanie fixných kombinácií antihypertenzív bez ohľadu na pôvodné hodnoty TK a na užívanie ďalších antihypertenzív. Tento postup síce nemusí zaistiť optimálny pokles TK u všetkých pacientov s DM, presunie však celkové rozloženie hodnôt TK k nižším hodnotám s minimálnymi

požiadavkami na titráciu dávky vrátane pravdepodobne nižšieho výskytu nežiaducich účinkov. A tento prístup k pacientom s DM bol použitý v štúdiu ADVANCE. Štúdia ADVANCE (výsledky publikované v roku 2007, 2008) bola randomizovaná kontrolovaná štúdia hodnotiaca zníženie TK a intenzívnu úpravu glykémie u 11 140 pacientov s DM 2. typu. Mala dve ramená – vo vetve zameranej na zníženie TK bol hodnotený účinok fixnej kombinácie ACEi perindoprilu a diuretika indapamidu v porovnaní s placebom. Užívanie tejto fixnej kombinácie perindoprilu a indapamidu bolo spojené so znížením rizika závažných cievnych mozgových príhod vrátane úmrtí (zníženie relatívneho rizika o 9 %,  $p = 0,04$ ). V skupine s tesnou kontrolou glykémie bolo užívanie gliklazidu, prípadne ďalších liekov, podľa potreby spojené so znížením relatívneho rizika závažných mikro- a makrovaskulárnych príhod o 10 %. Štúdia ADVANCE CCB hodnotila účinok kombinácie perindoprilu a indapamidu podľa toho, či pacienti užívali BKK alebo nie. V skupine, ktorá užívala fixnú kombináciu perindoprilu a indapamidu a BKK kedykoľvek, v štúdiu bola nižšia celková i kardiovaskulárna mortalita. Štúdia tak priniesla prvé dôkazy, že trojkombinácia ACEi, diuretika a BKK znižuje mortalitu viac ako dvojkombinácia ACEi a diuretika. Observačná štúdia ADVANCE ONE s celkovým obdobím sledovania 9,9 roka dokázala, že zníženie TK fixnou kombináciou perindoprilu a indapamidu u starších pacientov s DM 2. typu znižuje celkovú i KV mortalitu. Profit z liečby pretrvával 6 rokov po vysadení randomizovanej liečby. Intenzívna úprava glykémie gliklazidom spomalila progresiu renálneho zlyhávania u chorých s diabetickou nefropatiou (R. Cífková, Praha).

### Blokátory systému RAS v liečbe hypertenzie pri diabete

KV ochorenia sú celosvetovo vedúcou príčinou morbidity a mortality. AH a DM sú najčastejšími rizikovými faktormi, ktoré tu zohrávajú zásadnú rolu. Vysoký TK skracuje dĺžku života zhruba o 5 rokov. Približne 54 % cievnych mozgových príhod a 47 % ochorení koronárnych ciev je možné pričítať vysokému TK. Cieľom liečby AH je teda prevencia CMP, ochrana pred infarktom myokardu a predovšetkým zníženie mortality. Preto musíme hľadať lieky, ktoré znižujú nielen TK, ale zmierňujú i KV riziko, a to z hľadiska morbidity a mortality. Po celom svete sú využívané na liečbu AH inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) a blokátory receptora AT<sub>1</sub> pre angiotenzín II (AT<sub>1</sub>-blokátory, ARB, sartany). Bola vykonaná analýza početných klinických

štúdií liečby AH uverejnených v posledných 10 rokoch, ktorých cieľom bolo zhodnotiť schopnosť antihypertenznej liečby pomocou ACEi a sartanov a znížiť celkovú mortalitu u rizikových pacientov s artériovou hypertenziou. Dôkazy o znížení KV a cerebrovaskulárnej morbidity pri inhibítorech RAAS sú dobre známe. Avšak ich vplyv na celkovú mortalitu u osôb s AH nebol istý a nebol jednoznačne dokázaný. Metaanalýza Bertranda et al., 2011, do ktorej bolo zaradených 21 morbiditne-mortalitných štúdií s viac než 194 000 pacientmi v roku 2000 – 2010 hodnotila vplyv ACEi a sartanov na celkovú mortalitu u pacientov s AH. Na základe výsledkov tejto metaanalýzy možno konštatovať, že len ACEi dokázali signifikantné zníženie celkovej mortality o 6 % ( $p = 0,007$ ), zatiaľ čo sartany ovplyvnenie celkovej mortality nepreukázali (HR = 99;  $p = 0,75$ ). Na základe výsledkov tejto štúdie vznikla otázka, či môže byť tento rozdiel i pri liečbe pacientov s DM. V metaanalýze Chenga et al., 2014 bolo využité porovnanie ACEi a sartanov s placebom alebo inou terapiou v ovplyvnení celkovej mortality, KV úmrtí a KV príhod u pacientov s DM. ACEi viedli k štatisticky významnému poklesu celkovej mortality o 13 %; výsledky boli podobné, pokiaľ sa ACEi porovnávali s placebom alebo inou aktívnou liečbou. Ďalej došlo k 17 % zníženiu KV úmrtí v porovnaní s kontrolami. Pri liečbe AT<sub>1</sub>-blokátormi nedošlo k signifikantnému poklesu celkovej mortality v porovnaní s placebom ani v porovnaní s aktívnou liečbou (pri liečbe olmesartanom, bohužiaľ, došlo k signifikantnému zvýšeniu rizika KV úmrtí). Tiež v sekundárnych cieľoch viedla liečba ACEi k zníženiu rizika infarktu myokardu o 21 % a zníženiu zlyhávania srdca o 19 %. Nevyšlo však ovplyvnenie CMP a pri liečbe AT<sub>1</sub>-blokátormi nevyšli ani sekundárne ciele, t. j. ovplyvnenie IM a CMP. Pozitívne, a to o 30 %, naopak, sa potvrdilo ovplyvnenie zlyhávania srdca. Tieto rozdiely v ovplyvnení celkovej mortality blokádou RAAS pri použití rôznych antihypertenzív, predovšetkým jednotlivých inhibítov RAAS, môžu byť dané odlišnosťami v ich farmakodynamike a farmakokinetike. ACEi majú rozličný stupeň afinity k tkanivovému ACE (ten zrejme súvisí s organoprotektívnym pôsobením ACEi (Ferrari et al., 2015) a k angiotenzínu I, respektíve bradykinínu. Bradykinín je zodpovedný za značnú časť kardio-protéktívneho účinku ACEi, ktorých jedinečnou vlastnosťou je, že na rozdiel od AT<sub>1</sub>-blokátorov zvyšujú jeho množstvo. Bradykinín znižuje agregáciu trombocytov i hladinu PAI-1 (cirkulujúceho inhibítora aktivátora plazminogénu), čo je významný inhibít fibrinolýzy. Bradykinín je

tiež jedným z najsilnejších stimulátorov aktivátora tkanivového plazminogénu. Bradykinín má vazodilatačné vlastnosti. Všetky tieto vlastnosti môžu čiastočne vysvetľovať, prečo existujú rozdiely v štúdiách medzi ACEi a AT<sub>1</sub>-blokátormi z hľadiska zníženia mortality u jedincov s AH. Na záver je možné konštatovať, že ACEi priaznivo ovplyvňujú celkovú mortalitu, KV úmrtia a KV príhody v porovnaní s AT<sub>1</sub>-blokátormi i u pacientov s DM. AT<sub>1</sub>-blokátory viedli len k 30 % zníženiu rizika zlyhávania srdca. Liečba oboma skupinami, ACEi i sartanmi, nevedla k ovplyvneniu CMP u pacientov s DM. Výsledky boli podobné pri porovnávaní liečby s placebom alebo s aktívnou liečbou. ACEi by na základe výsledkov tejto metaanalýzy mali byť zvažované ako liek prvej voľby na ovplyvnenie morbidity a mortality (M. Souček, Brno).

### Duálne inhibítory AT1-receptorov a neprilyzínu (ARNI): nový prístup k liečbe zlyhávania srdca a hypertenzie

Príspevok bol zameraný na novú liekovú skupinu označovanú ako ARNI – duálne inhibítory AT<sub>1</sub>-receptora a neprilyzínu. Hlavný mechanizmus spočíva v blokade renín-angiotenzín-aldosterónového systému a súčasne v zosilnení vazodilatačného a diuretického pôsobenia natriuretických peptidov. V poslednej fáze klinického testovania je látka označená LCZ696 (Novartis Ph.), zložená z valsartanu v kombinácii s inhibítorm neprilyzínu. Indikáciou na liečbu LCZ696 by mala byť artériová hypertenzia a najmä chronické zlyhávania srdca. Štúdia PARADIGM-HF totiž ukázala významné zníženie kardiovaskulárnej mortality a morbidity pri liečbe LCZ696 v porovnaní s inhibítorm ACE enalaprilom u chorých s chronickým systolickým zlyháváním srdca. Jej výsledky sú veľmi impresívne a zrejme zmenia odporúčenie na liečbu zlyhávania srdca. Spoločnosť Novartis Ph. má v súčasnosti podanú žiadosť o registráciu LCZ696 v Európskej agentúre pre liečivé prípravky (EMA) a americkej FDA. EMA sa dokonca s ohľadom na dostupné výsledky zaviazala prejednať schvaľovacie konanie s ohľadom na dostupné výsledky v skrátenej lehote 150 dní. Je možné predpokladať sa, že by sa liek mohol objaviť na európskom trhu do konca roka 2015 (O. Petrák, Praha).

### Tikagrelor vo veľkých klinických štúdiách

Tikagrelor je perorálne účinné protidoštičkové liečivo; je reverzibilným, priamym inhibítorm receptora pre adenozindifosfát (ADP) typu P2Y<sub>12</sub>, ktorý má rýchlejší nástup účinku a viac vyjad-

renú antiagregačnú aktivitu než klopidogrel. Mechanizmus jeho antiagregačného účinku ale spočíva, podobne ako pri thienopyridínoch (prasugrel, klopidogrel), vo väzbe na doštičkový receptor P2Y<sub>12</sub> pre ADP s následnou blokádu aktivácie trombocytov. Tikagrelor je indikovaný v kombinácii s kyselinou acetylosalicylovou (ASA) na prevenciu aterotrombotických príhod u dospelých pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu bez/ s eleváciou ST segmentu) vrátane pacientov liečených konzervatívne, ktorí boli ošetrení perkutánou koronárnou intervenciou (PCI), alebo sú po CABG (koronárnom artériovom bypasse). Podávanie tikagreloru so zvýšeným rizikom krvácania sa má uvažovať len vtedy, ak priaznivý efekt prevencie ischemických príhod preváži nad rizikom závažného krvácania. Týka sa to najmä pacientov so sklonom ku krvácaniu – po nedávnom úraze, operácii, gastrointestinálnom krvácaní alebo aktívnom peptickom vrede, najmä, ak súčasne užívajú ďalšie liečivé prípravky, ktoré môžu riziko krvácania zvyšovať (vrátane p. o. antikoagulancií, NSAID). Ak má pacient nastúpiť plánovaný operatívny zákrok a antiagregačný efekt nie je žiaduci, je vhodné tikagrelor vysadiť 7 dní pred výkonom. Vo veľkej multicentrickej štúdií PLATO (Walentin et al., 2009) u 18 624 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom s, aj bez elevácie ST segmentu bol tikagrelor skúšaný oproti klopidogrelu. Po 12 mesiacoch sa kombinovaný cieľ úmrtí z KV príčin, infarkt myokardu či CMP vyskytol u 9,8 % chorých liečených tikagrelorom verus 11,7 % chorých liečených klopidog-

relom ( $p < 0,001$ ). Nebol pozorovaný rozdiel vo výskyte veľkých krvácaní (11,6 % verus 11,2 %,  $p = 0,43$ ). Na jeseň roku 2014 bola ukončená veľká klinická štúdia PEGASUS testujúca význam dlhodobej liečby duálnej antiagregácie tikagreloru a ASA; zaradených bolo 21 162 chorých s anamnézou IM 1 – 3 roky pred randomizáciou. Všetci pacienti museli byť liečení malou dávkou ASA. Primárnym cieľom bolo KV úmrtie, IM alebo CMP a primárnym bezpečnostným cieľom bolo krvácanie. Výsledky boli prednesené na kongrese ACC v St. Diegu 15. – 18. marca 2015 a publikované v NEJM (Bonaca et al., 2015). Podľa webových informácií v čase pražského sympózia štúdia PEGASUS – TIMI 54 dokázala prospešnosť z dlhodobej liečby duálnou antiagregáciou, a že na základe výsledkov tejto štúdie sa budú meniť odporúčenia pre antiagregačnú liečbu po infarkte myokardu (J. Špinar, J. Vítovec, Brno).

### Záver

Sympóziu má už svoju peknú tradíciu (teraz už 13. ročník). Artériová hypertenzia je zaujímavým multidisciplinárnym odborom vnútorného lekárstva a organizátori opäť vybrali pre účastníkov aktualitu z rôznych oblastí tejto problematiky s pestrou multiodborovou problematikou tohto najčastejšieho kardiovaskulárneho ochorenia. Zvolené témy prezentovali renomovaní odborníci odborov úzko súvisiacich s artériovou hypertenziou. Odpovedali na otázky našej každodennej praxe, v ktorej sa s pacientmi s artériovou hypertenziou stretáva a nad nimi zamýšľa široký rad odborností lekárov: praktickí

lekári, internisti, geriatry, invazívni a neinvazívni kardiológovia, metabológovia-diabetológovia, nefrológovia, endokrinológovia, neurológovia, psychológovia, rádiológovia, psychiatri, lekári z kúpeľných ústavov, odborníci telovýchovného lekárstva, pediatrie, dorastoví odborníci i odborníci posudkovej služby. Priestor bol venovaný aj výskumu a nevyhýbalo sa ani niektorým kontroverzným témam a aspektom. Je to iste dôležité s ohľadom na interdisciplinárnu charakteristiku a závažnú epidemiológiu artériovej hypertenzie vyspelých európskych krajín. Nepochybne sa tento trend odohráva aj v našich podmienkach. Prednášky mali prehľadný charakter s jasnou snahou priblížiť i celkom najnovšie výsledky výskumu (2015). Ako verní a tradiční účastníci sympózia podávame opisy a súhrn získaných poznatkov aj vďaka pohotovému perfektnému súboru prednášok (Widimský J jr, et al. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XIII. Praha: Triton; 2015: 19). V prestávkach sympózia sa konala výstava farmaceutických firiem s občerstvením a príjemnou diskusiou kolegov z akademickej i pôdy rutinnej praxe, všetko ale priaznivcov a nadšencov klinickej hypertenziológie. Akcia bola tradične výborne zorganizovaná a splnila všetky náročné očakávania pri návšteve už tohto trinásteho podujatia.

**Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.**

*Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ  
Centrum pre hypertenziu, Vysokošpecializovaný  
odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach, n. o.  
Strojárska 13, 040 01 Košice-Staré Mesto  
marian.snincak@upjs.sk*