

# Artériová hypertenzia – súčasné klinické trendy 2017

XV. sympóziom o artériovej hypertenzii v Prahe (Česká republika)

## 2. časť

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

Klinika geriatrickej a ošetrovateľskej UPJŠ LF a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o., Centrum pre hypertenziu, Košice

Via pract., 2017, 14(5): 264–268

### Nové poznatky o cieľovom tlaku krvi na základe nedávnych analýz štúdie SPRINT

Na otázku, na akú hodnotu je vhodné znížiť tlak krvi (TK), neexistuje jednoduchá odpoveď. Je to dané komplexnosťou problematiky a tiež tým, že máme málo prospektívnych štúdií, ktoré sa priamo zaoberajú cieľovým TK. Štúdia SPRINT (Systolic blood Pressure Intervention Trial) je najväčšou prospektívnou štúdiou zameranou na cieľový TK a jej výsledky boli publikované v novembri 2015. Bola realizovaná u chorých bez diabetes mellitus, s negatívnou anamnézou prekonnanej cievnej mozgovej príhody (CMP), pretože sa predpokladá, že práve u týchto pacientov sa cieľový TK líši od ostatnej populácie chorých s artériovou hypertenziou (AH). Boli zaradení chorí jednak bez predchádzajúcej liečby, ale i pacienti s predchádzajúcou farmakologickou liečbou AH, a to až 4 preparátmi. Chorí boli randomizovaní do dvoch skupín cieľového systolického TK (sTK), a to pod 140 mmHg (štandardná liečba, n = 4 683, dosiahnutý priemerný sTK 136,2 mmHg) a pod 120 mmHg (intenzívna liečba, n = 4 678, dosiahnutý priemerný sTK 121,4 mmHg), a zo základnej charakteristiky súboru je zrejme, že išlo prevažne o starších pacientov (28 % bolo vo veku 75 rokov a starších), boli použité všetky triedy antihypertenzív, pričom boli preferované základné antihypertenzíva. Priemerné sledovanie trvalo 3,26 roka. Primárny parameter (definovaný ako výskyt infarktu myokardu – IM, akútneho koronárneho syndrómu – AKS, CMP, akútneho srdcového zlyhávania – SZ a smrti z kardiovaskulárnej (KV) príčiny) sa vyskytol u 243 jedincov z intenzívne liečenej skupiny a u 319 jedincov zo štandardne liečenej skupiny, čo je vysoko významný rozdiel, a to o 25 %. Došlo tiež k významnej redukcii SZ (o 38 %), KV i celkovej mortality (o 43, respektíve 27 %). Jednoznačné výsledky v prospech intenzívnej liečby boli pomerne prekvapujúce, pretože údaje z predchádzajúcich štúdií nie sú tak presvedčivé. Výsledky sú predmetom mnohých komentárov, diskutuje sa o tom, či je na mieste meniť odporúčania na základe tejto

jednej štúdie a aké sú príčiny toho, že sa výrazné zníženie TK ukázalo tak výhodné. Podobne dopadla i analýza údajov získaných od jedincov vo veku 75 rokov a viac (Williamson et al., 2016); išlo o 2 636 chorých s priemerným vekom 79,9 roka, u ktorých sledovanie trvalo celkom 3,14 roka a sTK v skupine štandardnej liečby bol znížený na 134,8 mmHg a 123,4 mmHg v skupine intenzívnej liečby. V skupine intenzívnej liečby došlo k významnému zníženiu výskytu primárneho KV parametra, SZ a celkovej mortality; výskyt nežiaducich liekových účinkov sa nelíšil medzi oboma skupinami. U chorých bol vypočítaný tzv. frailty index (index chatrného zdravia) a autori zistili, že intenzívna liečba je prospešná v skupine najviac postihnutých jedincov: aj tí mali významne zníženú celkovú mortalitu a primárny KV parameter v kombinácii s mortalitou. Vieme teda, že intenzívna liečba AH prináša prospech celej populácii štúdie SPRINT i jej významnej podskupine najstarších jedincov. Ostáva ale otázkou, aká hodnota TK je ideálna. To totiž do značnej miery závisí na spôsobe merania TK, ktorý bol v štúdií SPRINT odlišný od všetkých doterajších štúdií pri AH. Bol meraný oscilometrickou metódou prístrojom OMRON 907, pričom prístroj bol naprogramovaný na 5-minútový interval pred prvým meraním a potom prebehli tri merania v jedinomínútových intervaloch, pričom za výslednú hodnotu bol považovaný ich priemer. Zdravotnícky personál v priebehu merania nebol prítomný. Je známe, že takéto merania poskytujú nižšie hodnoty a tento rozdiel musí byť braný do úvahy, ak ho chceme porovnať s výsledkami iných štúdií. Určité poznatky k tomuto problému priniesla nedávna publikácia výsledkov ambulantného monitorovania TK (AMTK, ABPM) v štúdií SPRINT (Drawz et al., 2017) a následné analýzy (Parati et al., 2017). Štúdie sa zúčastnilo takmer 900 účastníkov štúdie SPRINT, pričom AMTK bolo vykonané v 27 mesiaci štúdie a paradoxne bolo preukázané, že klinický systolický i diastolický TK bol nižší než 24-hodinový priemer TK pri AMTK! Tento výsledok svedčí o tom, že spôsob merania klinického TK bol skutočne odlišný od obvyklého merania. Z nových údajov vyplýva, že intenzívna liečba AH je prospešná i v najvyššej

vekovkej kategórii, a dokonca u jedincov, ktorí nie sú v celkovo dobrom zdravotnom stave. Je to významný výsledok, pretože doteraz neexistovala jediná porovnávací štúdia intenzívneho a menej intenzívneho zníženia TK u starších jedincov. Všetky prospektívne štúdie, vykonané špeciálne v tejto vekovej kategórii (najmä SHEP, Syst-Eur, STOP 2, EWPE a HYVET) mali za cieľ redukovať sTK len pod 150 mmHg. Napriek tomu by nebolo správne tento nový výsledok aplikovať mechanicky do klinickej praxe. Do prospektívnych štúdií sú zaradovaní menej komplikovaní a viac spolupracujúci jedinci než chorí z bežnej praxe; preto je nutné viesť liečbu individuálne, neunáhliť sa v intenzifikácii medikácie. Starší chorí v štúdií SPRINT mali v priemere 2,9 lieku na AH a liečba viac ako 5 preparátmi mala byť podľa protokolu zvažovaná zdržanlivo. Ideálnu hodnotu cieľového TK naďalej teda nepoznáme, pretože v štúdií SPRINT bolo použité automatické meranie TK bez prítomnosti zdravotníckeho personálu, ktoré poskytuje nižšie hodnoty. Z porovnania s AMTK vyplýva, že priemerný sTK (pokiaľ by bol meraný bežným spôsobom v ordinácii) by sa pohyboval okolo 130 mmHg v intenzívne liečenej skupine a okolo 150 mmHg v štandardnej skupine. Cieľový sTK okolo 130 mmHg je v súlade s doterajšími odporúčaniami (EKS/EHS, 2013), a teda nie je ho potrebné meniť. Štúdia SPRINT však otvorila ďalšiu otázku, a to, či (vzhľadom na jej jednoznačné výsledky) nie je automaticky meraný TK lepším prediktorom KV príhod než bežný klinický TK (Prof. J. Filipovský, Plzeň).

### Na aké hodnoty znižovať tlak krvi pri zlyhávaní srdca?

Za AH označujeme opakované zvýšenie TK  $\geq 140/90$  mmHg namerané minimálne pri dvoch rôznych návštevách (systolicko-diastolická AH). Vedľa tejto formy AH je nutné diagnostickú a liečebnú pozornosť venovať i tzv. izolovanej systolickému hypertenzii (ISH), definovanej ako systolický TK  $\geq 140$  mmHg a súčasne diastolický TK  $< 90$  mmHg (ESH/ESC Guidelines, 2013). AH je jeden z hlavných rizikových faktorov (RF) vzniku zlyhávania srdca – nie však kauzálny, ale cez rozvoj ischemickej cho-

roby srdca (IChS) a nikto nepochybuje, že súčasne európske odporúčania na diagnostiku a liečbu AH hovoria, že najúčinnějšíou prevenciou vzniku SZ je dobrá kontrola TK. Prevalencia AH v ČR v populácii 25 – 64-ročných sa pohybuje okolo 35 %, so zreteľným nárastom vo vyšších vekových skupinách (v dekáde od 55 do 64 rokov má AH 72 % mužov a 65 % žien). Úspešná kontrola AH (dosiahnutie cieľových hodnôt TK) sa darí zhruba u 30 % pacientov s AH. Zlyhávanie srdca je klinický syndróm charakterizovaný typickými symptómami (napríklad dyspnoe, opuchmi členkov a únavou), ktoré môže byť sprevádzané znakmi (napríklad zvýšeným tlakom v krčných žilách, chrôpkami nad pľúcami a opuchmi končatín), ktoré sú vyvolané štrukturálnymi a/alebo funkčnými kardiálnymi anomáliami vedúcimi k zníženému výdaju srdca a/alebo k zvýšeným vnútroštruktúrnym tlakom v pokoji alebo pri záťaži. Chronické zlyhávanie srdca (CHSZ) sa v európskych krajinách vyskytuje u 1 – 2 % populácie, s výrazným nárastom vo vyšších vekových skupinách. Na základe výsledkov prieskumu EUROHEART Survey je pre východnú Európu udávaná prevalencia 1,3 % (ESC Guidelines, 2016; Komajda et al., 2003). Zlepšená liečba akútneho stavu (hlavne akútneho IM) umožňuje viacerým pacientom dospieť do CHSZ; ochorenie má zlú prognózu, diagnostika a liečba sú náročné medicínsky (i ekonomicky). Na stanovenie diagnózy CHSZ musia byť prítomné symptómy zlyhávanie srdca (SZ) + známky SZ + objektívne potvrdená porucha funkcie srdca. Najnovšie bola podľa ejekčnej frakcie (EF) zavedená i klasifikácia 3 typov SZ (tabuľka 1).

Na základe novej definície SZ sa stávajú informácie o incidencii tohoto ochorenia značne nejasnými (predtým totiž uvádzané údaje platili skôr len pre skupinu chorých so zníženou EF a neurohumorálne a echokardiografické kritériá neboli v žiadnej epidemiologickej skupine použité). Preto sa dnes odhaduje výskyt SZ u chorých so zníženou EF na 2 % populácie a EF  $\geq$  40 % na ďalšie 2 %, teda pre ČR odhadom 400 tisíc chorých (Špinar, 2016; Vítovec, 2016). Vo veľkých epidemiologických štúdiách na prelome storočí, napríklad v štúdiu Euro Heart Failure Survey malo AH 53 % chorých, v štúdiu Improvent 57 % a v ČR dokonca 59 % chorých (Komajda et al., 2009). Ako príčina SZ napríklad v štúdiu Improvent nebola AH prakticky nikdy označená, prevažovala IChS (84 %), nasledovaná chlopňovými chybami a dilatačnou kardiomyopatiou (KMP). Vzťah AH a SZ je teda možné považovať za veľmi úzky, nie však priamo kauzálny, ale sprostredkovaný, predovšetkým IChS. Obecným cieľom liečby AH je znížiť riziko KV príhod, okrem redukcie TK vždy zvažujeme ovplyvnenie ostatných RF. Zásadným cieľom je zníženie hodnôt TK pod

**Tabuľka 1.** Rozdelenie zlyhávanie srdca podľa ejekčnej frakcie

Typ zlyhávanie srdca	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Symptómy $\pm$ známky <sup>a</sup>	Symptómy $\pm$ známky <sup>a</sup>	Symptómy $\pm$ známky <sup>a</sup>
2	<b>EFLK &lt; 40 %</b>	<b>EFLK 40 – 49 %</b>	<b>EF <math>\geq</math> 50 %</b>
3	–	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidov <sup>b</sup>  Aspoň 1 ďalšie kritérium: – významné štrukturálne ochorenie (HLK a/alebo LAE) – diastolická dysfunkcia	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidov <sup>b</sup>  Aspoň 1 ďalšie kritérium: – významné štrukturálne ochorenie (HLK a/alebo LAE) – diastolická dysfunkcia

<sup>a</sup>V skorých štádiách zlyhávanie srdca (zvlášť pri HFpEF) a u pacientov liečených diuretikami nemusia byť známky prítomné.

<sup>b</sup>BNP > 35 pg/ml a/alebo NT-proBNP > 125 pg/ml.

BNP (B-type natriuretic peptide) – natriuretický peptid typu B, EFLK – ejekčná frakcia ľavej komory srdca, HFmrEF (heart failure with mid-range ejection fraction) – zlyhávanie srdca s ejekčnou frakciou v strednom pásme, HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction) – zlyhávanie srdca so zachovanou ejekčnou frakciou, HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction) – zlyhávanie srdca so zníženou ejekčnou frakciou, HLK – hypertrofia ľavej komory srdca, LAE (left atrial enlargement) – zväčšenie ľavej predsiene, NT-pro-BNP – N-terminal pro-B type natriuretic peptide

hodnotu 140/90 mmHg u všetkých chorých s AH. Predmetom diskusií zostáva tzv. fenomén J-krivky (otázka, či znížením TK na veľmi nízke hodnoty môžeme chorému zvýšiť riziko KV príhod). Tento jav je pravdepodobnejší u chorých s pokročilou koronárnou aterosklerózou (ATS), u ktorých teoreticky hrozí hypoperfúzia vencovitého riečiska, avšak ani u týchto pacientov nie sú výsledky štúdií jednoznačné. Pokiaľ má pacient nízky diastolický TK (napríklad 70 – 60 mmHg), sme pri terapii opatrní a volíme individuálny prístup, najmä napríklad u starších osôb po IM. SZ a AH sú z veľkej časti problematikou seniorov. Cieľový TK je podľa odporúčaní rovnaký ako u mladších jedincov (< 140/90 mmHg). Rad štúdií liečby AH u starších (SHEP, Syst-Eur, HYVET, EWPHE) mal za cieľovú hodnotu systolického TK 150 mmHg. Preto u starších chorých vo veku nad 65 rokov, ktorí nemajú závažnú komorbiditu, nemusíme cieľový TK < 140/90 mmHg chápať celkom striktné, a ak majú závažné komorbidity, je situácia ešte komplikovanejšia (Mancia et al., 2009). Národné odporúčania v ČR uvádzajú, že pri CHSZ je výhodné použitie blokátorov renínového systému, betablokátorov – BB (carvedilol, bisoprolol, metoprolol ZOK, nebivolol), slučkových či sulfonamidových diuretík a blokátorov mineralokortikoidných receptorov – MRA (spironolaktón, eventuálne eplerenón) (Filipovský et al., 2012). BKK dihydropyridínového typu by sa mali podávať len v prípade ťažkej AH, nezávislým inými antihypertenzívami, alebo pri súčasnom výskyte angina pectoris (AP); verapamil a diltiazem sú kontraindikované (ESC Guidelines, 2016; Yanci et al., 2016). Cieľové hodnoty TK ale uvedené nie sú. Prítomnosť AH je spojená so zvýšeným rizikom rozvoja SZ; incidenciu SZ antihypertenzná liečba výrazne znižuje (s výnimkou alfablokátorov, ktoré bránia rozvoju SZ menej účinne). Diltiazem a verapamil sa pri liečbe SZ nesmú podávať pre

svoj negatívne inotropný efekt (predpokladá sa však, že pri zachovanej EF sú bezpečné); podávaniu moxonidínu je potrebné sa vyvarovať. Ak na úpravu TK nestačí inibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu – ACEi (alebo sartan), BB, MRA a diuretikum, sú ďalším antihypertenzívami hydralazín (v ČR nie je k dispozícii) a amlodipín/felodipín, pri ktorých bola pri liečbe systolického SZ dokázaná bezpečnosť (Prof. J. Špinar, prof. L. Špinarová, prof. J. Vítovec, Doc. J. Pařenica, Brno).

## Endoteliálna dysfunkcia a artériová hypertenzia

Endotel je jednovrstvový epitel vystielajúci vnútorný povrch ciev a srdca. Odhaduje sa, že celkovo tvorí asi 1,5 kg telesnej hmotnosti a zaberá plochu 700 m<sup>2</sup>. Vieme už, že endotel neplní len bariérovú funkciu so zaistením výmeny plynov a látok medzi krvou a tkanivami, ale ide o sekrečne výrazne aktívne tkanivo, ovplyvňujúce homeostázu vnútorného prostredia. Tieto bunky metabolizujú, syntetizujú a uvoľňujú ohromné spektrum látok vrátane vazoaktívnych substancií, ktoré ovplyvňujú tonus ciev, TK a lokálny prietok. Endoteliálna dysfunkcia (ED) je považovaná za preklinické štádium aterosklerózy, ale je prítomná i pri všetkých ďalších štádiách a komplikáciách (Libby, 2006). Pri iniciálnom inzulte endotelu dochádza k aktivácii chronického zápalového procesu nízkeho stupňa, ktorý je spojený so stratou vazodilatačných (VDL) a antitrombotických schopností endotelu a so vzostupom vazokonstriktčných (VZK) a protrombotických pôsobkov (Gimbrone et al., 2016). Poškodenie endotelových buniek hemodynamickými faktormi (vysoký TK, nízke strihové napätie) či oxidatívnym stresom (hypoxia) vedie k zvýšenému prieniku lipoproteínov (najmä LDL) do subendoteliálnych priestorov; následne dochádza k ich oxidačnej modifikácii (zvlášť

peroxidácii mastných kyselín – MK) a spúšťa sa tak reťazová reakcia. Zásadné postavenie v tomto procese zohráva zníženie tvorby oxidu dusnatého (NO) ako najvýznamnejšej vazodilatačne pôsobiacej molekuly endotelu. Vysoký TK patrí k základným RF aterosklerózy. U pacientov s esenciálnou AH dochádza k poškodeniu endotel-dependentnej vazodilatacie (Panza et al., 1999), jednak dôsledkom zníženej tvorby NO, a súčasne k nadprodukcii vazokonstriktorov (angiotenzín II, endotelín-1). Údaje z framinghamskej populácie ukázali, že závažnosť AH pozitívne koreluje so stupňom poškodenia endotelových funkcií (Benjamin et al., 2004). Otázkou však naďalej zostáva, či je endotelálna dysfunkcia príčinou alebo následkom AH. Zrejme sú obe možnosti pravdivé. Zisťovať parakrinnú/autokrinnú aktivitu endotelových buniek je v klinickom výskume nesmierne ťažké. Najčastejšie sa využívajú testy vaskulárnej reaktivity, pričom sa vyšetruje jednak reakcia makrocirkulácie (veľkých tepien), ako je brachiálna, radiálna alebo femorálna tepna – napríklad meranie dilatácie tepny sprostredkovannej prietokom, tzv. FMD (flow mediated dilatation), a potom mikrocirkulácie (svalstvo podkožia, subkutánne tkanivo a koronárna cirkulácia) – ako je laser doppler flowmetria. A na zhodnotenie endotelálnej funkcie sa používajú aj niektoré laboratórne parametre, ako je stanovenie solubilných adhezívnych molekúl (sICAM-1, sVCAM-1, E-selektín, P-selektín), ukazovateľov zápalu (IL-6, hs-CRP) či koagulačných parametrov (vWF, tPA, PAI-1). A ako ovplyvniť ED? K dispozícii máme niekoľko skupín liekov, pre ktoré máme experimentálne a klinické údaje, že môžu vstupovať do procesu ED a tak spomaľovať rozvoj ATS a jej komplikácií. Patria k nim inhibitory renínového systému (ACEi, sartany), skupina antagonistov aldosterónových receptorov, BB 3. generácie s VDL vlastnosťami (carvedilol, celiprolol, labetalol, nebivolol), dihydropyridínové BKK, inhibitory 5-fosfodiesterázy, statíny so svojim pleiotropným efektom, antioxidantné látky (vitamín C, E, N-acetylcysteín). Ak je ED považovaná za iniciálnu fázu ATS, na druhej strane, AH je významným a ovplyvniteľným RF aterosklerózy. Správne volená antihypertenzná liečba a nefarmakologické opatrenia môžu zabrániť či zmierniť rozvoj ED (MUDr. O. Petrák, Praha).

### Fixné dvojkombinácie, ovplyvnenie 24-hodinového tlaku krvi a diastolická dysfunkcia

Vďaka koexistencii radu RF u osôb s AH a následným vysokým KV rizikom je komplexná liečebná intervencia s podávaním vyššieho počtu liekov nevyhnutnosťou. Zvýšený počet liekov však predstavuje zvýšené riziko non-compliance. A práve nedostatočná compliance vedie k dlhodobej,

mnohokrát celoživotnej liečbe je potom veľmi častou príčinou nedostatočne kontrolovanej AH. Fixné kombinácie predstavujú v súčasnosti moderný trend, smerujúci k zlepšeniu compliance, adherence a perzistencie k odporúčenej farmakologickej liečbe. Podľa súčasných metaanalýz, použitie fixných kombinácií pri AH významne zlepšuje adhérenciu k liečbe a súčasne k dlhodobej perzistencii (Gupta et al., 2010). To má za následok zlepšenie kontroly AH a celkovej prognózy chorých. Dvojkombinácie/fixné kombinácie blokátorov systému renín-angiotenzín (RAS) a BKK patria podľa súčasných odporúčení medzi univerzálnu stratégiu v liečbe AH s veľkým množstvom dôkazov o priaznivom ovplyvnení KV mortality a morbidity. Kombinovanú liečbu dvomi antihypertenzívami v nižších dávkach (buď vo voľnej forme, alebo v podobe fixnej dvojkombinácie) uprednostňujeme pri začiatku farmakologickej liečby, ak sú iniciálne hodnoty TK  $\geq 160$  a/alebo  $\geq 100$  mmHg, alebo ak sú cieľové hodnoty TK okolo 130/80 mmHg. Vďaka súčasnej evidencii zo štúdií ASCOT a ACCOMPLISH (Poulter et al., 2004; Jamerson et al., 2008) sa za dvojkombináciu/fixnú kombináciu s najširším použitím považuje kombinácia blokátora renínového systému (RS) a blokátora kalciových kanálov. Použitie kombinácie perindopril/amlodipín v porovnaní s kombináciou BB/diuretikum viedlo v štúdiu ASCOT k významnejšiemu poklesu KV i celkovej mortality. Výhodou perindoprilu a amlodipínu je tiež ich dlhý biologický polčas s výrazným antihypertenzným pôsobením oboch zložiek. Pri porovnávaní antihypertenznej účinnosti rôznych fixných kombinácií nemáme mnoho porovnávacích údajov z randomizovaných klinických štúdií, najmä čo sa týka 24-hodinového TK. Zaujímavá je štúdia Mazza et al. (2016), ktorá sa okrem iného zamerala na porovnanie 24-hodinového antihypertenzného účinku 5 rôznych fixných kombinácií. Z výsledkov je zrejme, že užitie všetkých študovaných dvojkombinácií viedlo k významnému zníženiu TK, ktorý bol najmarkantnejší pri blokátoroch RS s BKK, ale rozdiely nedosiahli štatistickú významnosť. Vznik diastolickej dysfunkcie ľavej komory srdca je považovaný za skorý marker poškodenia funkcie srdcového svalu pri AH. Je odhadované, že približne 50 % pacientov s AH v bežnej populácii má už vyvinutú diastolickú dysfunkciu ĽK srdca (Redfield et al., 2003). Citovaná práca Mazza et al., 2016 porovnávala účinnosť 5 rôznych fixných kombinácií nielen na TK, ale i na prípadnú regresiu diastolickej dysfunkcie ĽK srdca. Na začiatku štúdie malo približne 75 % pacientov miernu formu diastolickej dysfunkcie (stupeň I) a ďalších 25 % už závažnejší stupeň II. Po 6 mesiacoch liečby neboli významné rozdiely v antihypertenznom účinku

medzi skupinami. Prevalencia regresie diastolickej dysfunkcie však bola signifikantnejšie vyššia u chorých liečených kombináciou ACEi + BKK alebo sartanu + BKK. Zdá sa tak, že pri miernej až stredne ťažkej AH môžu existovať určité rozdiely v ovplyvnení KV rizika – regresie diastolickej dysfunkcie ĽK srdca (Prof. J. Widimský jr., Praha).

### Antihypertenzíva a vedľajšie účinky

Nežiaduci účinok (NLÚ) je nepriaznivá a nezamýšľaná odozva na podanie lieku. Menej závažný NLÚ môže viesť k prerušeniu liečby; závažný je potom každý nežiaduci účinok, ktorý má za následok úmrtie pacienta, ohrozenie života, vyžaduje prijatie do nemocnice alebo predĺženie jeho pobytu v nemocnici. Ak má byť liek považovaný za bezpečný, mali by byť prínosy liečby väčšie než akékoľvek riziko poškodenia v súvislosti s podaním prípravku. Všetky lieky môžu spôsobiť nežiaduce účinky, je ale dôležité, aby sa u väčšiny ľudí pri ich používaní neobjavili (Evans et al., 2001; Edwards et al., 2000). Výskyt nepriaznivej odozvy na podané lieky, ktoré označujeme ako vedľajšie či nežiaduce účinky, môžeme rozdeliť od veľmi častých až po vzácne. Informácie o možných NLÚ a spôsoboch, ako im eventuálne predchádzať, sú uvedené v súhrnných údajoch o prípravkoch (SPC) a v príbalových informáciách (PIL). Podozrenie na NLÚ môže Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) ohlásiť každý pacient; zdravotnícki pracovníci, zadávateľa klinického hodnotenia, držiteľa rozhodnutia o registrácii majú túto povinnosť stanovenú zákonom. Všetky hlásenia sú k dispozícii v databáze liekov ŠÚKL. Problémom antihypertenzív je, že AH neboli a väčšinou nespôsobuje chorému žiadne ťažkosti. Preto nežiaduce účinky týchto liekov vedú mnohých chorých k tomu, že antihypertenzíva prestanú užívať bez toho, aby si uvedomili riziko komplikácií neliečenej AH (Husserl et Messerli, 1981). Vysadenie antihypertenznej liečby chorými pre NLÚ je žiaľ pomerne časté, preto je nevyhnutné starostlivé poučenie lekárom o vysokom riziku neliečenej či nekontrolovanej AH z dôvodu výskytu závažných orgánových komplikácií, od mozgových príhod až po zlyhanie srdca či obličiek. Medzi NLÚ *diuretik (D)* – *tiazidových*, patrí predovšetkým hypokaliémia, hyperurikémia a hyponatriémia, pričom sú silne závislé od dávky. A z dlhodobého hľadiska je dôležitý najmä negatívny vplyv na metabolizmus glycidov (je najsilnejší pri tiazidoch a existuje aj pri chlortalidone). Slučkové diuretiká (furosemid) sa ako antihypertenzíva používajú len pri významne zníženej glomerulárnej filtrácii (GF) a tu musíme myslieť najmä na hypovolémiu. NLÚ *antagonistov mineralokortikoidných receptorov (MRA)*, predovšetkým verospironu, ktorý sa používa pri rezistentnej AH (RAH),

sú hyperkaliémia a iné elektrolytové nesúladu v organizme, zníženie libida, erektilná dysfunkcia, gynekostasia u mužov, citlivosť, bolesti v prsiach, ďalej menštruačné poruchy a hirsutizmus (vznikajú pre antiandrogénny účinok spironolaktónu). Medzi známe NLÚ *betablokátorov (BB)* patria rôzne poruchy rytmu vyplývajúce z negatívne chronotropného účinku a bronchospazmy (zvlášť po neselektívnych BB). Z dlhodobého hľadiska je dôležité negatívne ovplyvnenie lipidového a glycidového metabolizmu. BB navodzujú periférnu vazokonstriktúciu (preto sa za relatívnu kontraindikáciu považuje periférna ATS). Tiež býva opisovaná erektilná dysfunkcia, ktorá je u mužov často dôvodom na vysadenie liečby bez toho, aby sa to lekár dozvedel. Najčastejšími NLÚ *blokátorov vstupu kalcia do bunky (BKK)* z dihydropyridínovej (DHP) skupiny sú periférne opuchy a návaly krvi v obličaji (flush). BKK typu verapamil a diltiazem sú nevhodné na liečbu AH sprevádzanej srdcovou slabosťou alebo poruchami atrio-ventrikulárneho vedenia pre ich negatívne inotropný a negatívne chronotropný účinok. Najfrekvencovanejším NLÚ v triede *inhibítorov angiotenzín I-konvertujúceho enzýmu (ACEi)* je kašeľ, ktorý sa typicky vyskytuje po uložení na lôžko a ktorý je daný spomaleným odbúraním bradykinínu a následnou kongesciou pľúc. Veľkú opatrnosť vyžaduje podávanie ACEi v prípadoch jednostrannej stenózy a. renalis a tiež sú potrebné časté laboratórne kontroly (hladina kálie, kreatinínu, GF). Najmenší zo všetkých antihypertenzív je výskyt NLÚ pri *sartanoch, blokátoroch receptorov AT<sub>1</sub>, pre angiotenzín II (ARB, AIIA)*, preto majú najlepšiu dlhodobú perzistenciu liečby). Podobne ako pri ACEi sú vhodné kontroly kaliémie a funkcie obličiek. *Blokátory periférnych alfareceptorov* sú indikované v kombinácii s inými antihypertenzívami v liečbe ťažkej a rezistentnej AH; nemali by byť podávané chorým s manifestným či latentným SZ. Z NLÚ sú v popredí ortostatická hypotenzia a retencia tekutín. *Centrálne pôsobiace agonisty imidazolínových I<sub>1</sub> receptorov* (moxonidín, rilmenidín) spôsobujú len málo NLÚ (sedácia, sucho v ústach); pri náhlom vysadení je možný rebound fenomén. Zaujímavou a poučnou z tohoto hľadiska je metaanalýza Thomopoulos et al. (2016), v ktorej autori sledovali vysadenie antihypertenzív pre vedľajšie účinky v porovnaní s placebom a porovnávali i riziko prerušenia liečby jednotlivých liekových skupín medzi sebou (celkom 38 štúdií s takmer 400 tisíc pacientmi). Pri všetkých liekových skupinách bolo zvýšené vysadenie pre vedľajšie účinky, v porovnaní s placebom bol pomer rizík (RR) najvyšší pri BB a ACEi. Len sartany nevykázali v porovnaní s placebom eventuálne vyššie vysadenie pre vedľajšie účinky; podobne mali sartany v porovnaní s ostat-

nými základnými antihypertenzívami najnižší výskyt vedľajších účinkov. Pri výbere antihypertenznej liečby by sme tento fakt mali vziať do úvahy a voľiť liekovú skupinu s minimálnymi NLÚ, čo sa ukázalo, že najlepšie spĺňajú sartany (Prof. J. Vitovec, prof. J. Špinar, Brno).

### Antikoagulačná liečba u chorých s artériovou hypertenziou

AH a fibrilácia predsiení (FiP) sa bežne vyskytujú súčasne a ich kombinácia so sebou prináša zvýšené riziko vzniku CMP a systémovej embólie. Nedostatočná liečba AH u chorých s FiP liečených antikoagulantmi (AKL) je spojená so zvýšeným rizikom krvácajúcich komplikácií. V porovnaní s klasickým warfarínom (antagonista vitamínu K) bola priaznivejšia účinnosť a bezpečnosť z tohoto aspektu u populácie chorých s AH zaznamenaná pri liečbe s NOAK (nové perorálne antikoagulanty), ktoré dnes zahŕňajú dabigatran, apixaban, rivaroxaban a endoxaban. Majú veľké výhody: nevyžadujú pravidelné monitorovanie koagulačných parametrov, zníženie dávok je odôvodniteľné u chorých s nízkou telesnou hmotnosťou či chronickým ochorením obličiek. A všetky NOAK majú aj spoločné pridané výhody oproti warfarínu vďaka farmakologickému profilu, menšiemu počtu liekových interakcií, absencii dietetických vplyvov a podstate nižšiemu riziku intrakraniálneho krvácania, cerebrovaskulárnych príhod a znížené je aj riziko závažného krvácania v porovnaní s warfarínom. Tieto vlastnosti ich stavajú do popredia ako lieky prvej voľby a ich priaznivejšie charakteristiky v porovnaní s warfarínom potvrdila celá séria klinických štúdií, napríklad štúdia RE-LY (Connolly et al., 2009), ROCKET-AF (Patel et al., 2011), ARISTOTLE (Granger et al., 2011), ENGAGE-AF (Giugliano et al., 2013) a ďalšie. Pri nedávnej sieťovej metaanalýze (Morimoto et al., 2015) boli porovnávané rôzne NOAK a väčšinou potvrdili porovnateľnú bezpečnosť a profil efektivity, hoci žiadna samostatná analýza pre chorých s AH nebola vykonaná. Nie je teda žiadny dôkaz pre výber konkrétneho NOAK pri prítomnosti AH a záverečné posolstvo možno formulovať (Diener et al., 2016), že „žiadny konkrétny NOAK nie je lepší ako iný NOAK, čo sa týka bezpečnosti a účinnosti u pacientov s FiP a AH“ (Doc. Holan, Praha).

### Chyby a omyly v kombináčnej liečbe artériovej hypertenzie

Väčšina pacientov s AH nie sú dobre liečení, pretože nedosahujú cieľové hodnoty TK (TK ≤ 140/90 mmHg) (Mancia et al., 2013). Medzi hlavné príčiny nedostatočnej kontroly AH patrí zlá adhérenca chorých k farmakologickej liečbe (o. i. súvisí

s počtom používaných liekov, výskytom NLÚ, ale aj s úspešnosťou danej liečby, nedostatočnou motiváciou, asymptomatickým priebehom AH a ďalšími). Pre existenciu početných ďalších RF u väčšiny osôb s AH je nevyhnutné podávanie väčšieho počtu liekov, a preto by mala byť liečebná schéma čo najjednoduchšia. Ale na zlej kontrole AH sa nepochybné môžu podieľať i chyby v liečebnej stratégii zo strany lekárov, najmä nedostatočné využívanie kombinovanej liečby alebo jej zlá štruktúra (liečebné duplicity, vznik interakcií). So zvyšujúcim sa počtom podávaných antihypertenzív sa zvyšuje i pravdepodobnosť vzniku chýb a omylov, ktorých najvyššie riziko je pozorované pri najťažších formách AH, rezistentných na terapiu. Vhodné kombinácie, najmä dvoj- a trojkombinácie sú dostatočne analyzované v najnovších odporúčaniach (Mancia et al., 2013). Menej vhodnou (a podľa niektorých názorov celkom nevhodnou) 2-kombináciou je inhibítor ACE + AT<sub>1</sub>-blokátor pre menší aditívny antihypertenzný účinok a súčasne vyššie riziko NLÚ (hyperkaliémia, deteriorácia renálnych funkcií) (Yusuf et al., 2008; Fried et al., 2013). Napriek tomu bolo podávanie dvoch blokátorov renínového systému veľmi časté, v niektorých štúdiách až 25 % (Petrák et al., 2016). A menej vhodnou je aj 2-kombinácia BB + diuretikum pre vyšší výskyt NLÚ vrátane metabolických a zhoršenej adhérencie. Kombinácia ACEi + BB je síce výhodná v rade situácií, ako je AH + ICHS + SZ, avšak pri nekomplikovanej AH je pozitívny antihypertenzný účinok menší. Menej vhodnou je i kombinácia BB s centrálne pôsobiacou látkou vzhľadom na malý aditívny antihypertenzný efekt a možnú akcentáciu sklonu k bradykardii. Nevhodná/kontraindikovaná je pri AH kombinácia BB a non-DHP BKK, najmä verapamilu pre zvýšené riziko bradykardie. Ďalšou pomerne častou chybou pri ťažkej AH liečenej najmenej 3-kombináciou je absencia diuretik či ich poddávkovanie (v súboroch autorov 18 %, respektíve v 2/3). Spironolaktón bol podávaný len u 22 % osôb. Vo veľkom farmakologickom prieskume Poznám svoje lieky (Prokeš et al., 2017) bolo identifikovaných 2 850 liekových duplicít, najčastejšie zo skupiny blokátorov renínového systému (756 duplicít), BKK (120 prípadov) a betablokátorov (115 prípadov), v nedávnej štúdií autorov sa pri ťažkej AH potvrdil neobvykle vysoký počet, až 28 % duplicít (najčastejšie kombinácia dvoch centrálne pôsobiacich látok (13,5 %) (Petrák et al., 2016). Výskyt liekových duplicít je teda síce nízky, ale nie je zanedbateľný. Vzhľadom na počty predpisovaných liekov, a teda i liekových kombinácií, narastá aj riziko liekových interakcií a interakcií s liekmi, ktoré modifikujú účinnosť liečby AH (van Zwieten et al., 2013; Izzo et al., 2008) so zvýšením hodnôt TK a zhoršením kontroly AH, čo

je tiež potrebné zohľadniť pri analýze farmakologickej liečby. Najčastejšie sú to sympatomimetiká (nazálne dekongestíva), ergotové alkaloidy (lieky proti migréne – 5HT, bronchodilatanciá – beta-2 receptory), nesteroidné antiflogistiká – analgetiká (retencia Na, inhibícia VDL prostaglandínov), orálne antikonceptíva (estrogény a progesterón), kortikosteroidy a anabolické steroidy (retencia Na), drogy (kokaín) atď. (Prof. J. Widimský jr., Praha).

### Záver

Sympóziom má svoju peknú tradíciu (absolvovali sme spolu už 15. ročník). Artériová hypertenzia je zaujímavým multidisciplinárnym odborom vnútorného lekárstva a organizátori opäť vybrali pre 270 účastníkov (vrátane 4 zo Slovenska) aktuálny z rôznych oblastí tejto problematiky, s pestrým multiodborovým prierezom tohto najčastejšieho kardiovaskulárneho ochorenia. Zvolené témy prezentovali renomovaní spikri z odborov úzko súvisiacich s artériovou hypertenziou. Odpovedali na otázky našej každodennej praxe, v ktorej sa s pa-

cientmi s artériovou hypertenziou stretáva a nad nimi zamýšľa široký rad lekárov rôznych špecializácií: všeobecní lekári, internisti, geriatri, invazívni a neinvazívni kardiológovia, metabológovia-diabetológovia, nefrológovia, endokrinológovia, neurológovia, psychológovia, rádiológovia, odborníci na zobrazovacie metódy, klinickí biochemici, psychiatri, lekári z kúpeľných ústavov, odborníci telovýchovného lekárstva, pediatrie, dorastoví odborníci i odborníci posudkovej služby. Priestor bol opäť venovaný aj 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 a potvrdila to i naša posledná národná epidemiologická štúdia (2005). Prednášky mali prehľadný charakter, s jasnou snahou priblížiť i celkom najnovšie výsledky výskumu, experimentálnych a klinických štúdií. Ako tradiční účastníci a priaznivci sympózia podávame opisy a súhrn získaných poznatkov.

V prestávkach sympózia sa konala výstavka farmaceutických firiem s občerstvením a príjemnou diskusiou s kolegami z akademickej sféry i rutinnej praxe. Podujatie bolo tradične výborne zorganizované a splnilo náročné očakávania účastníkov po všetkých stránkach.

---

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

*Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.*

*Centrum pre hypertenziu  
Strojárska 13, 040 01 Košice  
marian.snincak@upjs.sk*

---