

Artériová hypertenzia – súčasné klinické trendy 2018

XVI. sympóziu o artériovej hypertenzii v Prahe (Česká republika) – 1. časť

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

Klinika geriatrickej a ošetrovateľskej UPJŠ LF, Košice

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

Via pract., 2018;15(4):227-230

Dňa 4. apríla 2018 sa v priestoroch Novomestskej radnice na Karlovom námestí v Prahe uskutočnilo už XVI. sympóziu venované aktuálnej 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 III. internej kliniky Všeobecnej fakultnej nemocnice 1. lekárskej fakulty Karlovej univerzity v Prahe a Česká spoločnosť pre hypertenziu, v spolupráci s Českou internistickou spoločnosťou ČLS JEP a Českou kardiologickou spoločnosťou.

Budova atraktívneho historického areálu Novomestskej radnice v Prahe leží v blízkosti jednej z najstarších lekárskech fakúlt v Európe a celý objekt je významnou pražskou pamiatkou, dejiskom známych búrlivých udalostí predhusitskej doby (prvá pražská defenestrácia v roku 1419). Stavba radnice 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. Prinášame prvú časť výberu z bohatého programu sympózia.

Metabolické faktory, diabetes mellitus, varia

Prečo gliflozíny znižujú tlak krvi

V súčasnosti sú v Českej republike k dispozícii tri gliflozíny – dapagliflozín, empagliflozín a kanagliflozín. Sú to účinné antidiabetiká, zaradované do druhého radu po metformíne v odporúčaní ADA a EASD a na tretie miesto za metformínom a inkretínovými analógmi v odporúčaní ACE. Tieto lieky ma-

jú výrazne pozitívne efekty, potvrdené v rade kardiovaskulárnych a metabolických orientovaných štúdií. V prvej z nich, v štúdiu EMPA-REG OUTCOME (2015) s empagliflozínom, bola zistená superiorita v primárnom ciele: o 14 % nižší výskyt kardiovaskulárnych (KV) príhod primárneho cieľa, v porovnaní s placebom, 11 % menej častý výskyt príhod sekundárneho cieľa a významná redukcia (o 28 %) i rizika mortality z KV príčin, rizika úmrtia z akejkoľvek príčiny (o 32 %) a hospitalizácií pre zlyhávanie srdca (SZ) o 35 %. Zo štúdie bola o rok neskôr prezentovaná i nefrologická časť údajov – empagliflozín znížil riziko progresie nefropatie o 39 %, nový vznik mikroalbuminúrie (MAU) o 38 %, o 45 % KV úmrtia u pacientov s proteinúriou a potrebu začiatku hemodialyzačnej liečby o 55 %. Tieto výsledky majú nielen osobitný význam pre život chorých s diabetes mellitus (DM) a nefropatiou, ale i úžasný ekonomický dopad v znížení počtu potreby hemodialýzy (HD) u chorých s DM skoro o polovicu. Kanagliflozín v KV štúdiu CANVAS (2017) potvrdil kardiovaskulárnu bezpečnosť a zníženie rizika hodnoteného na základe 3P-MACE (KV mortalita, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna cievna mozgová príhoda (CMP) o 14 %. Dapagliflozín, bežne používaný, zatiaľ KV štúdiu ukončenú nemá. Po všetkých gliflozínach dochádza k redukcii tlaku krvi – systolického (STK) i diastolického (DTK) – v štúdiách EMPA-REG OUTCOME a CANVAS, ďalej k zníženiu hmotnosti a k miernemu zvýšeniu HDL-cholesterolu a presvedčivo bol dokázaný pokles MAU alebo zníženie jej progresie. Zaujímavou otázkou je, prečo po gliflozínach TK klesá; dodnes táto príčina nie je celkom jasná (diskutuje sa o viacerých mechanizmoch, naprí-

klad diuretický efekt, pokles hmotnosti, vzostup citlivosti na inzulín); ide o účinok okamžitý, prejavujúci sa ihneď od začiatku štúdií. Ide pravdepodobne o veľmi komplexný dej; gliflozíny sú celkom iste výrazne komplexne pôsobiace látky a antihypertenzívny efekt, s ktorým je potrebné klinicky počítať, je dôležitý, a súčasne platí, že pokles TK sa pravdepodobne podieľa na KV a renálnych efektoch gliflozínov. Nové štúdie verifikovali redukciu TK i u pacientov s artériovou hypertenziou (AH) rezistentnou na bežnú liečbu. Je tak pravdepodobné, že sa na gliflozíny budeme dívať trochu i ako na novú skupinu antihypertenzív (Prof. Š. Svačina, Praha).

Môžeme si dovoliť zamerať sa len na jeden rizikový faktor?

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) na podklade aterosklerózy (ATS) sú stále závažným zdravotníckym problémom, v Európe každoročne sú príčinou úmrtia vyše 4 miliónov osôb. AH a hypercholesterolémia sú (spolu s fajčením a sedavým spôsobom života) najdôležitejšími rizikovými faktormi, ktoré sa vyskytujú často spolu (Framinghamská štúdia, 2000: 78 % hypertenzných mužov a 82 % žien; 61 – 64 % v štúdiu NHANES, 1999 – 2010). Spoločným patofyziologickým mechanizmom, ktorý sprostredkuje vysoké riziko pre aterosklerotické komplikácie, je nadmerná stimulácia renín-angiotenzínového systému (RAS). Endotelová dysfunkcia (ED), oxidatívny stres a v neposlednom rade i zápalové zmeny v stenách artérií vyvolané súčasným výskytom AH a hypercholesterolémie spúšťajú postupne kaskádu patofyziologických zmien a vedú k rozvoju ATS plakov, a v konečnom dôsledku niekoľkonásobne zvyšujú riziko vzniku

aterotrombotických príhod v dôležitých orgánoch. KV riziko AH a hypercholesterolémie sa násobí, ale na druhej strane súčasná antihypertenzívna liečba spolu s hypolipidemickou významne synergicky toto riziko zase znižujú. Zlepšuje sa nielen compliance a perzistencia k celoživotnej terapii, ale dosiahne sa väčší účinok na redukciu KV príhod. Účinok trojkombinácie statínu (atorvastatín), inhibitora ACE (perindopril) a blokátora vstupu kalcia do bunky (BKK, amlodipín) u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca (ICHS) významne redukovala združený ukazovateľ – KV mortalita, IM alebo zástava srdca o 46 %, došlo k zníženiu celkovej mortality o 58 % a KV mortality o 71 % (post-hoc analýza štúdia EUROPA, 2013). Fixná kombinácia atorvastatín + perindopril + amlodipín je v súčasnosti ideálnou kombináciou pre chorých s vysokým a veľmi vysokým celkovým KV rizikom, ktorí majú poruchu lipidového, prípadne i glukózového metabolizmu. Radí sa medzi tzv. polypill a je najvýhodnejšou kombináciou v liečbe AH a hypercholesterolémie v primárnej i sekundárnej prevencii KVO (Prof. H. Rosolová, Plzeň).

Prevalencia a klinické aspekty non-compliance k liečbe artériovej hypertenzie

Prevalencia rezistentnej AH v populácii nie je známa, podľa údajov s posledných prierezových štúdií z Európy a USA je aspoň 12 – 15 % (de la Sierra et al., 2011; Persell, 2011). Medzi pacientmi s rezistentnou AH sa však vyskytuje podskupina pacientov s tzv. pseudo-rezistentnou AH, na ktorej sa môže podieľať suboptimálne meranie TK alebo fenomén bieleho pláštá. Relatívne častou, ale ťažko dokázateľnou príčinou pseudo-rezistencie AH však môže byť čiastočné alebo úplné neužívanie odporúčenej medikácie chorými, non-compliance. Je celý rad faktorov, ktoré sa podieľajú na stupni adherencie k farmakoterapii (zo strany pacienta – vzdelanie, účelové konanie, nedostatočná dôvera v lekára i v liečbu, atď.; medikácia – zložitosť dávkovania, počet tabliet/deň, NLÚ, cena; lekár – nedostatok empatie, komunikačné problémy, nedostatok času). Dokázať non-compliance u pacienta

v minulosti bolo náročné. Dotazníkové metódy, počítanie tabliet, porovnanie počtu predpísaných a vyzdvihnutých balení ani mikroprocesory v baleniach liekov – detegujúce otvorenie, nemôžu jednoznačne dokázať, či bol liek skutočne použitý. V posledných 10 rokoch sú k dispozícii toxikologické metódy, zvlášť metóda kvantitatívneho stanovenia hladín antihypertenzív v sére/v moči pomocou kvapalinovej chromatografie. Identifikácia non-compliance umožní cielene edukovať pacientov, čo povedie k významnému zlepšeniu kontroly TK a tým k zníženiu rizika KV príhod. Rovnako možno ušetriť na zbytočnej eskalácii antihypertenzívnej terapie a použití nákladných diagnostických i liečebných postupov. Zlepšenie compliance je možné dosiahnuť najmä dôkladnou edukáciou pacienta, jeho zapojením do terapie formou domáceho merania TK a optimálnou antihypertenzívnou liečbou s využitím fixných kombinácií. Tým je možné dosiahnuť významné zlepšenie kontroly predtým zdanlivo rezistentnej AH (MUDr. B. Štrauch, Praha).

Diagnostické aspekty, obličky, nadobličky

Súčasná úloha automatického merania tlaku krvi bez prítomnosti lekára

Dnes využívame najmä tri spôsoby merania tlaku krvi: klinické meranie TK v ordinácii, domáce meranie TK chorým a 24-hodinové ambulantné monitorovanie (AMTK). Všetky tieto možnosti majú svoje výhody a nevýhody. Meranie TK v ordinácii je najbežnejším a najjednoduchším spôsobom a prakticky všetky prospektívne štúdie pri AH sú založené na takto meranom TK. Je však známe, že ide o meranie, ktoré poskytuje veľmi variabilné hodnoty, závislé od mnohých okolností. Domáce meranie TK je vhodné u adherentných chorých, ktorí sú schopní vykonať kvalitné meranie. Problémom zostáva, že mnohí chorí si TK doma nemerajú, iní zase nahlásia lekárovi odlišné hodnoty, než aké si skutočne namerali. AMTK poskytuje najviac hodnôt a má najtesnejší vzťah k prognóze, a preto ho považujeme za zlatý štandard pri zisťovaní tlakovej záťaže organizmu – na

druhej strane, je to vyšetrenie pomerne zaťažujúce, nie je ho možné aplikovať v širokej populácii osôb s AH a naviac si musíme uvedomiť, že výsledky nie sú akýmsi bazálnym TK vyšetreného – okrem iného záleží na tom, ako je toto vyšetrenie stresujúce u konkrétneho chorého a aký je program vyšetreného v deň vyšetrenia. Už v 90. rokoch 20. storočia bolo navrhnuté meranie TK automaticky v zdravotníckom zariadení (automatický TK). Toto vyšetrenie spočíva v tom, že chorý je posadený v tichej miestnosti bez prítomnosti personálu a TK mu meriame automaticky, prístrojom, ktorý pracuje na oscilometrickom princípe. Používajú sa dva protokoly – prvý z nich používa kanadský tlakomer BPTru (meria TK 6-krát, prvé meranie je skartované a prístroj vypočíta priemer 2. – 6. merania); s uvedeným prístrojom a protokolom je síce publikovaných väčšina prác, ale výroba prístroja bola v roku 2017 ukončená. Druhý protokol je realizovaný predovšetkým s tlakomerom Omron HEM 907 – v prístroji sa naprogramuje 5-minútová pauza pred 1. meraním a po nej nasledujú 3 merania, z ktorých sa vypočíta priemer (tento spôsob bol použitý v štúdiu SPRINT, 2015). Tri základné princípy tohoto merania (plne automatický priebeh, získanie viacerých hodnôt, pacient je sám v tichej miestnosti) majú za úlohu znížiť alebo vôbec eliminovať efekt bieleho pláštá. Mancina et al. (1987) ako prví potvrdili, akú veľkú reakciu na meranie TK vyvolá prítomnosť iných osôb (vzostup TK o 22/14 mmHg pri auskultačnom meraní TK lekárom, a ak bol TK meraný sestrou, tlaková reakcia bola zhruba polovičná). Záujem o metodiku auskultačného merania vzrástol najmä po publikovaní výsledkov štúdie SPRINT, v ktorej sa uvádza, aké meranie sa u chorých s AH a s vysokým KV rizikom použilo. Pri intenzívnej liečbe (dosiahnutie STK pod 120 mmHg) sa redukoval výskyt KV príhod o 25 % oproti stavu, pri ktorom bolo dosiahnutie cieľového STK len pod 140 mmHg. O tomto výsledku sa vedú diskusie, ale je pravdepodobné, že metóda automatického merania TK sa etablovala a bude i naďalej používaná ako možný liečebný cieľ. O užitočnosti automatického merania TK svedčia viaceré štúdie, z ich výsledkov

možno zhrnúť, že automatické meranie TK poskytuje nižšie hodnoty než meranie TK v ordinácii, 24-hodinový priemer AMTK a dokonca i ako domáce meranie TK, pri ktorom predpokladáme najmenšiu mieru stresu z merania. Metóda môže byť rozšírenejšia i preto, že bola použitá v štúdiu SPRINT, v ktorej sa osvedčila ako vhodný liečebný cieľ. Zatiaľ je ale náležité pozeráť na automatické meranie TK ako na pomocný parameter a až budúcnosť ukáže, nakoľko bude používané v klinickej praxi (Prof. J. Filipovský, Plzeň).

Katetrizácia suparenálnych žíl – najpresnejšia metóda v diagnostike primárneho hyperaldosteronizmu

Primárny hyperaldosteronizmus (PA) je popri renoparenchymatóznej AH a syndróme spánkového apnoe jedna z najčastejších príčin sekundárnej AH. Veľkou výhodou PA je, že ak je diagnostikovaný skoro, tak je veľká pravdepodobnosť normalizácie TK po adenektómii alebo aspoň výrazné zlepšenie kontroly predtým často veľmi zle kontrolovanej AH. Posledné práce ukazujú, že sa môže počítať s asi 3 % prevalenciou PA u novozistenej AH, u pacientov s rezistentnou AH potom s 10 – 20 % a u pacientov s AH a hypokaliémiou je pravdepodobnosť diagnózy cez 50 %. Na rozlíšenie dvoch základných foriem (bilaterálnej a unilaterálnej) sa používa CT a separované odbery zo žíl nadobličiek (AVS). Na stanovenie konečnej diagnózy sú AVS považované za metódu voľby v porovnaní s CT. Separované odbery z nadobličkových žíl s vedomím všetkých obmedzení, ktoré majú, ostávajú naďalej najlepšou metódou na definitívne určenie etiológie PA. Je dôležité, aby sa metóda vykonávala len v tých centrách, ktoré s ňou majú dostatok skúseností. Len to môže zabezpečiť dostatočnú úspešnosť a tým tiež správnu indikáciu pacientov na operačné riešenie, ktoré môže poskytnúť správne indikovanému pacientovi výhľad na výrazne zlepšenú kvalitu života. Pretože AVS veľmi závisia od vyšetrujúceho a tiež nie sú štandardizované, stále očakávame príchod nových metód, ktoré by sa vysporiadali s mnohými problémami spojenými s AVS. V posledných rokoch boli publikované práce, v ktorých bo-

li uvedené sľubné výsledky PET/CT pri odlišení adenómu produkujúceho aldosterón a idiopatickej hyperplázie (Doc. T. Zelinka, Praha).

Blokátory mineralokortikoidných receptorov v liečbe artériovej hypertenzie

Éra skutočne účinnej a súčasne bezpečnej liečby AH začala až v 50. rokoch 20. storočia objavom sulfonamidových diuretik (tiazidové a tiazidom podobné diuretiká). Od tohto obdobia je používaný hydrochlorotiazid a chlortalidon. Prakticky v rovnakom čase sa už objavili aj prvé blokátory aldosterónových receptorov, ktoré sa začali skúšať krátko po objavení aldosterónu v roku 1952. V klinickej praxi sa z nich uplatnil spironolaktón (1957), najprv skúšaný pri edematózných stavoch (a v ich liečbe sa aj naďalej významne uplatňuje), no významný je od prvopočiatku aj jeho nepochybný antihypertenzívny účinok. Spironolaktón sa rýchlo metabolizuje na aktívne metabolity a ich terapeutický účinok pretrváva 24 hodín, plný antihypertenzívny účinok nastupuje až za niekoľko týždňov po začiatku liečby. Z pohľadu kaliémie považujeme jeho účinok za maximálny po týždni liečby. Diuretický účinok je závislý od dávky, narastá do dávky 50 mg/deň, v niektorých štúdiách pozorovali nárast efektu aj do 100 mg/deň. Riziko hyperkaliémie pri liečbe spironolaktónom prudko stúpa u chorých s poklesom renálnych funkcií, najmä u pacientov s diabeticou nefropatiou. K známym nežiaducim účinkom spironolaktónu patrí gynekomastia, poruchy sexuálnych funkcií u mužov, poruchy menštruačného cyklu u žien; bol opísaný i vyšší výskyt krvácania do horných častí tráviaceho traktu. Nežiaduce účinky sú závislé od dávky lieku (zvlášť dokázané pri gynekomastii). V súčasnosti sa spironolaktón používa pri liečbe zlyhávania srdca (SZ), cirhózy pečene komplikovanej retenciou tekutín, primárneho hyperaldosteronizmu a ťažkej AH. Pre absenciu údajov o morbidite a mortalite spironolaktón nepatrí medzi antihypertenzíva prvej voľby pri liečbe miernej a stredne závažnej AH. Je ho však možné použiť ako alternatívu an-

tihypertenzív v prípade ich intolerancie. Eplerenón je podstatne novším liekom, začal sa používať v druhej polovici 90. rokov minulého storočia a pre liečbu AH v USA bol zaregistrovaný v roku 2002. Má inú farmakokinetiku ako spironolaktón – je metabolizovaný cytochrómom P-450 na neúčinné metabolity, jeho biologický polčas je 3 – 5 hodín. Doterajšie údaje potvrdzujú, že eplerenón je bezpečný, dobre znášaný liek, s porovnateľným účinkom ako iné antihypertenzíva. Eplerenón je vhodnou alternatívou spironolaktónu u chorých, ktorí ho netolerujú. Podobne ako spironolaktón ani eplerenón nemá morbiditné ani mortalitné údaje pre liečbu AH. Dokázateľne však predlžuje život pacientom po prekonanom infarkte myokardu (IM) a pacientom so SZ. Obvykle sa však nepoužíva v liečbe miernej a stredne ťažkej AH, pretože dobrá korekcia sa dosahuje aj základnými antihypertenzívami. V súčasnosti je spironolaktón považovaný za liek voľby pri AH rezistentnej na konvenčnú liečbu. Obvykle sa nasadzuje ku kombinácii blokátora renínového systému (RAS), antagonistu kalcia a sulfonamidového diuretika. V štúdiách sa používa obvykle dávkovacie rozpätie 25 – 50 mg, v rade pacientov postačuje dávkovanie 12,5 mg denne. Spironolaktón je základným liekom pri konzervatívnej liečbe primárneho hyperaldosteronizmu. Vyplýva to z jeho mechanizmu účinku, ktorým je blokáda účinku aldosterónu na mineralokortikoidných receptoroch. U niektorých pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom však musíme použiť i dávky vyššie, 100 – 200 mg (Doc. J. Ceral, Doc. M. Solař, Hradec Králové).

Hyperurikémia, artériová hypertenzia a progresia renálnej insuficencie

Hyperurikémia je asociovaná s artériovou hypertenziou, zápalom, KV rizikom a renálnou insuficienciou i potenciálnym cieľom terapeutických intervencií.

Hyperurikémia a KV riziko. Vzťah medzi urikémiou, DM, KVO a ochorením obličiek bol pozorovaný už od 19. storočia a znovuobjavený v 50. a 60. rokoch 20. storočia. Cielene bol vzťah medzi urikémiou a KVO opísaný nielen u chorých s hyperurikémiou (HU), ale už pri vzostupe urikémie v rámci nor-

málnych hodnôt – napriek tomu tieto štúdie nevedli k jednoznačnému prijatiu HU ako nezávislého rizikového faktora (RF) KVO. Nedávno sa potom publikovali údaje z veľkých kohort ázijských pacientov – napríklad vo veľkej kohorte takmer pol milióna obyvateľov Tchajwanu bola HU štatisticky významným RF z hľadiska celkovej i KV mortality (Wen et al., 2010). Pre pacientov s významne zvýšenou urikémiou (nad 8 mg/dl) by mohlo byť zníženie urikémie i z hľadiska redukcie KV rizika významnou terapeutickou intervenciou. V rámci longitudinálnej tchajwanskej kohorty (više 121 tisíc pacientov starších ako 65 rokov) boli pacienti stratifikovaní podľa urikémie a pacienti s urikémiou < 4 mg/dl boli navyše hodnotení podľa prítomnosti malnutrie, a všetci sledovaní v priebehu 5,8 roka. Vzťah medzi urikémiou a KV rizikom má zrejme charakter J-krivky,

KV riziko je zvýšené (v spojení s malnutríciou) u pacientov s urikémiou < 4 mg/dl a aj u pacientov s urikémiou > 7 mg/dl.

Hyperurikémia a artériová hypertenzia. Vzťahy boli asociované a potvrdené v rade štúdií, u detí, adolescentov (ukázali na antihypertenzívny účinok inhibíciou xantinoxidázy (XO), ďalej v dospeljej populácii (v spojení bola kumulatívna incidencia vývoja AH počas 5 rokov). Tieto predbežné údaje z malých štúdií určite vyžadujú potvrdenie rozsiahlejšími štúdiami s dlhším obdobím sledovania. Recentná retrospektívna analýza kohorty 3 584 dospelých japonských pacientov s prehypertenziou (Kuwabara et al., 2018) pri 5-ročnom sledovaní rizika vývoja AH a RF tohto vývoja potvrdila u pacientov s HU významne vyššiu kumulatívnu incidenciu AH. HU môže mať podľa niektorých štúdií vzťah i k poškodeniu cieľových orgánov, môže

prispievať k subklinickému poškodeniu srdca pri AH (Catena et al., 2014), zvlášť k hypertrofii ľavej komory srdca.

Hyperurikémia a progresia chronickej renálnej insuficiencie. Hyperurikémia je tiež podľa výsledkov radu malých štúdií potenciálnym nezávislým prediktorom vývoja chronického ochorenia obličiek (CKD), a ako naznačujú niektoré pilotné štúdie, mohla by byť významným modifikovateľným rizikovým faktorom CKD (Johnson et al., 2013). Vo všetkých oblastiach je však potrebné vyčkávať na výsledky prebiehajúcich výskumov (Prof. V. Tesař, Praha).

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

Centrum pre hypertenziu, Vysokospecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach, n. o. Strojársená 13, 040 01 Košice-Staré Mesto
marian.snincak@upjs.sk