
KONGRESY – SYMPOZIA – KONFERENCE

21. VÝROČNÝ KONGRES MEDZINÁRODNEJ SPOLOČNOSTI PRE HYPERTENZIU 2006**Japonsko, Fukuoka 15. až 19. októbra 2006**

Marian SNINČÁK

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie,
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach, Slovenská republika

V dňoch 15. až 19. októbra 2006 sa vo Fukuoke (Kjúšú, Japonsko) konal už 21. výročný kongres Medzinárodnej spoločnosti pre hypertenziu, ktorý bol usporiadaný spoločne s 5. ázijsko-pacifickým kongresom o hypertenzii a 29. výročným kongresom Japonskej hypertenziologickej spoločnosti. Podujatia (v spolupráci a s podporou Japonskej hypertenziologickej spoločnosti) sa zúčastnilo do 4000 odborníkov z celého sveta, prevažne z USA, Japonska, Ázie, Pacifiku a Európy, ktorých spája súčasná klinická hypertenziológia a jej budúcnosť. O kongres ISH bol veľký záujem a mal tradične veľmi dobrú úroveň. Osobitný dôraz sa kládol na význam artériovej hypertenzie vo vzťahu k metabolickému syndrómu a zvlášť k diabetes mellitus a celkovému kardiovaskulárnemu riziku najmä v staršom a vyššom veku a na farmakologickú liečbu artériovej hypertenzie so zvláštnym zreteľom na inhibíciu renínového systému (RAAS). Významná bola i prezentácia recentných klinických a epidemiologických štúdií a prác z Japonska, ktoré sledujú moderné trendy a udávajú tón v svetovej klinickej hypertenziológii najmä v experimente, molekulárne-biologickom a genetickom výskume.

Dôležitou súčasťou kongresu boli i prednášky a udelenie cien významným osobnostiam (G. Mancina získal prestížnu cenu F. Volharda za príspevok k poznaniu autonómneho nervového systému a jeho vzťahu ku kontrole tlaku krvi a pri kardiovaskulárnych príhodách; ocenený prezentoval aj najnovšie údaje zo štúdie PAMELA). Ďalšie ceny, napr. R. T. Tigerstedta získal R. Lifton (Yale, USA) za prínos v oblasti poznania genetiky artériovej hypertenzie a ďalej ocenenia preberali známe postavy klinickej svetovej hypertenziológie (S. McMahon, Sydney, Austrália, za prínos v oblasti klinicko-epidemiologických štúdií; cenu S. Juliusa získal R. Jackson, Auckland, Nový Zéland, za edukáciu a výskum v hypertenziológii; O. Yasada, Japonsko a J. Zhang, USA za prioritné projekty prezentované

na tomto kongrese a cenu J. Widimského Sr. získali C. Forjaz a C. Cardoso Jr. z Bazileja, D. Palm z Maďarska a A. Kengne z Kamerunu).

Pre účastníka kongresu v tomto japonskom prostredí tu bola veľká výzva a možnosť dosiahnuť jedinečnú zmes vedy, výskumu, histórie, náboženstva a veľkej kultúry so svetovým odkazom v tomto vysoko rozvinutom prostredí. Ústredným na kongrese bolo heslo: „Globálna výzva na prekonanie vysokého tlaku krvi“.

Z tohto renomovaného prostredia ponúkame časť informácií, ktoré sme tam získali.

Sila a ochrana pre optimálny manažment hypertenzie. Význam blokády angiotenzínového receptora**Prof. M. Horiuchi (Japonsko)****Pokroky vedy v kardiovaskulárnej (KV) protekcii: dôkaz blokády angiotenzínového receptora**

Angiotenzín II je hlavným efektorom renín-angiotenzín-aldosterónového systému a ovplyvňuje mnohé okolnosti, ktoré sa podieľajú na patogeneze KV chorôb. Zdá sa, že patologický efekt angiotenzínu II je primárne sprostredkovaný AT1 receptorom, zatiaľčo priaznivé efekty sú sprostredkované AT2 receptorom. Blokátory receptorov pre angiotenzín II (ARB) blokujú selektívnejšie AT1 receptor než AT2. Miera selektivity je ale u jednotlivých ARB rozdielna. Napr. valsartan má 30 000krát väčšiu afinitu k AT1 ako k AT2 receptoru.

Selektívna blokáda AT1 valsartanom teda blokuje škodlivé efekty na kardiovaskulárny (KV) systém ako vazokonstrikciu, zápal, oxidačný stres, akumuláciu extracelulárnej matrix a kolagénu atď., zatiaľčo AT2 receptor je kontinuálne aktivovaný, čo má protektívny účinok na KVS. Za účelom dokázania tohto duálneho účinku valsartanu, bol valsartan podávaný myši bez AT2 receptorov. Bolo zistené, že valsartan zmierňuje remodeling KVS spros-

tredkovaný AT1 receptorom, pôsobí antiaterogénne a predchádza ischemickému cerebrálnemu poškodeniu. Naviac valsartan, ako bolo nedávno uverejnené, predchádza zhoršeniu kognitívnych funkcií po mozgovej príhode – blokádou AT1 a aktiváciou AT2 receptorov.

Okrem toho sa dokázalo, že valsartan zlepšuje senzitivitu na inzulín u myši s diabetom 2 typu s možným priaznivým účinkom na diferenciáciu a dysfunkciu adipocytu. Tieto výsledky naznačujú, že valsartan interferuje s jednotlivými stupňami KV kontinua a prispieva nielen k zlepšeniu hypertenzie a metabolického syndrómu, ale tiež významne ovplyvňuje proces vedúci k vývoju aterosklerózy a poškodeniu cieľových orgánov.

Prof. M. Weber (USA)

Štúdia VALUE – výsledky u pacientov liečených monoterapiou

Subanalýza štúdie VALUE bola vykonaná za účelom vyhodnotenia výsledkov u tých pacientov, ktorí boli aj po iniciálnej 6-mesačnej perióde na monoterapii buď s valsartanom, alebo amlodipínom. Vyhodnotenie údajov u týchto 7080 pacientov (46,4 percent) bolo urobené na konci štúdie.

Obidve skupiny s valsartanom ($n = 3263$) aj amlodipínom ($n = 3817$) mali podobnú základnú charakteristiku. Priemerný čas trvania monoterapie bol 3,2 rokov (78 % času liečby v štúdii) a priemerný tlak krvi (TK) bol podobný v oboch skupinách. Miera výskytu KV príhod bola o 16–39 % nižšia v porovnaní s výsledkami celej štúdie VALUE.

Boli vykonané dve štatistické analýzy: „cenzurovaná“, kedy boli počítané KV príhody iba u účastníkov, ktorí zostali na monoterapii, a „vôľa liečiť sa“ (intention to treat, ITT), kedy boli počítané KV príhody nehládajac na následnú aditívnu liečbu.

Neboli nájdené žiadne rozdiely v liečbe pri oboch analýzách z hľadiska navrhovaného primárneho združeného endpointu, výskytu cievnych mozgových príhod, infarktu myokardu a smrti zo všetkých príčin. Zlyhávanie srdca bolo častejšie v skupine amlodipínu u oboch analýz ($p = 0,004$ – cenzurovaná a $p = 0,045$ – ITT). Podobne ako v hlavnej štúdii VALUE, výskyt novozisteného diabetes mellitus (DM) bol nižší v skupine valsartanu u oboch analýz, čo bolo aj v súlade s výsledkami celej štúdie ($p = 0,012$ a $p = 0,034$).

Tieto analýzy pomohli porovnať valsartan a amlodipín bez interferujúceho efektu ostatných liekov a eliminovali začiatkové rozdiely v TK, kto-

ré spôsobovali problémy pri vyhodnocovaní celkovej štúdie. Napriek celkovo nízkej absolútnej miere výskytu KV príhod u pacientov na monoterapii, riziko výskytu srdcového zlyhania a novozisteného DM favorizovalo valsartan.

Prof. S. Kjeldsen (Nórsko)

Štúdia VALUE – ďalšie perspektívy pri novovzniknutom diabete

Celosvetovo je viac ako 170 miliónov ľudí postihnutých diabetom a očakáva sa, že jeho incidencia bude počas nasledujúcich 20 rokov rásť tak v rozvinutých, ako aj v rozvojových krajinách.

V Japonsku je očakávaný nárast incidencie z 6,9 miliónov v roku 1997 na 10,8 miliónov v roku 2010 v dôsledku nárastu obezity, sedavého životného štýlu a starnutia populácie. Bude potrebná vhodná farmakoterapia na zastavenie nárastu KV a metabolických chorôb spôsobených socioekonomickými a demografickými posunmi. Aktuálne poznatky, že inhibícia RAAS môže redukovať riziko diabete, je vysoko sľubná.

Zo získaných údajov v štúdii VALUE vyplýva, že valsartan môže redukovať riziko vzniku DM na rozdiel od metabolicky neutrálneho amlodipínu.

Táto prezentácia priniesla tiež nové údaje zo štúdie VALUE vyjadrujúce sa k dopadu rizikových faktorov a antihypertenzívnej liečby, ako napr. diuretík, na riziko vzniku diabetes mellitus.

Úloha blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB) a TZD v manažmente ochrany orgánov

V posledných rokoch boli intenzívne na celom svete študované ochorenia, ktoré sú vo vzťahu k životnému štýlu a identifikované ako kľúčové pre prolongáciu mediánu dĺžky života s dobrou kvalitou. Sympóziu nás oboznámilo v tomto smere so skúsenosťami štyroch popredných svetových odborníkov, so zvláštnym zreteľom sústredeným na arteriálnu hypertenziu, diabetes mellitus s ich komplikáciami a diskusie obsahli aktuálny stav medicínskej bázy poznania s ohľadom na posledné širokoškálové štúdie. Iste bolo plné informácií a edukatívne pre všetkých, ktorí majú kľúčový záujem o ochorenia vo vzťahu k životnému štýlu a orgánové poškodenia nimi indukovanými.

Prof. M. Matsuzaki (Yamaguchi, Japonsko)

Poznámky na úvod – prehľad

Japonská kuchyňa je stále viac prijímaná v Eu-

rópe a Amerike ako zdravá. V Japonsku, v rozpore s touto predstavou, je pozorovaný nárast chorôb vyplývajúcich zo životného štýlu v súvislosti so starnutím populácie. Zvlášť u mladej generácie a generácie stredného veku je pozorovaný nárast manifestnej obezity a metabolického syndrómu. Dochádza tiež k posunu paradigmy od „cerebrálnej hemorágie následkom diéty s vysokým obsahom soli k aterosklerotickým chorobám následkom diéty s vysokým obsahom tuku“.

V prednáškach jednotlivých prednášajúcich špecialistov sa podarilo identifikovať tento celosvetový trend a stav a zároveň bolo posúdené, ako tu môžu byť nápomocné ARB a TZD vyrobené v Japonsku.

Prof. E. Erdman (Cologne, Nemecko)
Celosvetové rozšírenie chorôb vyplývajúcich zo životného štýlu a ich význam pre kardiovaskulárne príhody

Choroby vyplývajúce zo životného štýlu je možno definovať ako poruchu zdravia spôsobenú individuálnym, viacmenej dobrovoľným rozhodnutím pridržať sa chorobných návykov. Tieto nezdravé návyky (napr. fyzická inaktivita, nevyvážená strava, alebo fajčenie) môžu viesť napr. k obezite a/alebo inzulínovej rezistencii, ktoré sú hlavnými príčinami rozvoja hypertenzie, porúch metabolizmu glukózy a event. mikro- a makrovaskulárnych komplikácií.

Celosvetovo sa už roky pozoruje alarmujúce rozšírenie týchto chorôb zo životného štýlu. Údaje z centra pre kontrolu a prevenciu chorôb (v USA) vykazujú relatívny nárast incidencie DM II typu až o 40 % (!) od roku 1997 do roku 2004. Podľa WHO je najvyšší nárast prevalence diabetes mellitus (DM) 2. typu z 2,8 % na 4,4 % v Číne, Indii a USA. Najvyšší nárast incidencie DM 2. typu je pozorovaný v rozvojových krajinách u 45 až 64-ročných pacientov a v rozvinutých krajinách u 65-ročných alebo starších pacientov. Čo sa týka hypertenzie je situácia podobná. Podľa aktuálnych epidemiologických údajov týkajúcich sa populácie 35 až 64-ročných je prevalence hypertenzie v Severnej Amerike 27 %, ale v Európe až 42 %. V súvislosti so starnutím populácie možno predpokladať, že prevalence hypertenzie značne narastie v nasledujúcich dekádach.

Artériová hypertenzia a diabetes sú hlavnými príčinami kardiovaskulárnych ochorení (CMP, zly-

hanie obličiek, koronárna choroba srdca, srdcové zlyhávanie). Okrem toho však prognóza pacientov s diabetom je zlá. Vyplýva to z nedávno uskutočnených metaanalýz 37 epidemiologických štúdií (4), ktoré zistili 3,5násobný nárast rizika vzniku fatálnej koronárnej srdcovej choroby u pacientov z diabetom. Do veľkej miery je nevysvetlený až 1,5násobný nárast rizika u žien s diabetom v porovnaní s mužmi.

Tieto alarmujúce skutočnosti vedú k presvedčeniu, že nepotrebujeme iba efektívne preventívne opatrenia, ale aj dostupnú, na dôkazoch založenú možnosť liečiť choroby asociované so životným štýlom.

Bola uznaná centrálna úloha poruchy inzulínovej senzitivity, ktorá môže byť sľubným cieľom liečby. Je dobre známe, že pioglitazón obnovuje inzulínovú senzitivitu. Bol dokázaný prínos liečby pioglitazónom u pacientov s diabetes mellitus a kardiovaskulárnym ochorením.

Prof. H. Itoh (Tokio, Japonsko)
„Metabolické domino“ – nový koncept životného štýlu v medicíne

Skupina ochorení vyplývajúcich zo životného štýlu, od hypertenzie až po kardiovaskulárne komplikácie, sa môže označiť ako medicína životného štýlu a tvorí spolu s malígnymi ochoreniami dve hlavné klinické entity tohto storočia. Existuje následnosť od výskytu jednotlivých ochorení životného štýlu na podklade viscerálnej obezity (metabolický syndróm) s následnými komplikáciami vyplývajúcimi z aterosklerózy a DM cez komplikácie spojené s mikroangiopatiou až po stavy terminálneho úseku (konečného štádia ochorení), tzv. metabolického domina, ako srdcové zlyhávanie, CMP, demencia, amputácia končatiny, renálne zlyhanie alebo slepota. Metabolické domino opisuje nielen združovanie rizikových faktorov, ale aj ich chronologický výskyt a synergický vplyv na orgánové poškodenie.

Aktivácia tkanivového renín-angiotenzínového systému (RAS) a tkanivového zápalu spôsobená nadmerným oxidatívnym stresom sa postupne zvyšuje po prúde metabolického domina a môže byť podcenená vo všetkých jeho úsekoch. Supresia tkanivového zápalu môže byť v klinickej praxi dosiahnutá statínmi, blokátormi RAS a tiazolidíndiónmi.

Rozpoznanie presnej pozície pacienta v metabolickom domine je dôležité na zostavenie terapeutickú stratégiu „šitej na mieru“.

Intervencia vo včasných štádiách metabolického domina (v prehypertenznom štádiu, alebo v štádiu postprandiálnej hyperglykémie) môže predísť, alebo aspoň oddialiť, vznik hypertenzie alebo diabetes mellitus. Správna inhibícia RAS alebo zápalu uprostred metabolického domina môže predísť vaskulárnym komplikáciám (vaskulárna ochrana). Silná inhibícia RAS v poslednom úseku metabolického domina je stále efektívna pre ochranu orgánov, ako zlyhávajú srdca a demencia (dysfunkcia kardiomyocytu a neurónu).

Prof. I. Komuro (Chiba, Japonsko)

Nové mechanizmy v kardiálnej protekcii pri liečbe s ARB

Receptor AT1 pre angiotenzín II (AII) hrá kľúčovú úlohu pri hypertrofii myokardu indukovaného záťažou. Našli sme nový mechanizmus mechanickým stresom indukovaného aktivácie AT1 bez účasti AII. Mechanické natiahnutie neaktivuje ERK (extracellular-signal-regulated kinase) v bunkách HEK293, ktoré nemali AT1 receptor, ale pri nadmernej expresii AT1 receptorov vedie k aktivácii ERK cez Gαq (G proteín) a JAK2 (janus kinase 2). Natiahnutie tiež aktivuje ERK v bunkách HEK293 s mutovaným AT1 s poruchou väzby AII a v kardiomyocytoch z myši neproduktujúcej angiotenzinogén. Candesartan je AT1 blokátor, ktorý pôsobí ako inverzný agonista, pretože redukuje bazálnu aktivitu AT1 receptora a inhibuje mechanicky indukovanú aktiváciu AT1 receptora a vznik hypertrofie myokardu z preťaženia dokonca aj u myši neproduktujúcej angiotenzinogén. Porovnaním blokátorov AT1 receptora (ARB) bolo zistené, že za silný inverzný agonizmus ARB je zodpovedná karboxylová skupina na bezimidizolovom jadre. Deriváty ARB bez tejto karboxylovej skupiny majú nižší inhibičný účinok na aktivovaný AT1 receptor a mechanickým natiahnutím indukovanú konformačnú zmenu AT1 s následným aktivovaním ERK. Karboxylová skupina teda môže prispievať k vzniku silnej interakcie medzi liečivom a receptorom a k rozvoju dobrej agonistickej aktivity ARB.

Prof. M. Komajda (Paríž, Francúzsko)

Zlepšenie prognózy pri chronickom srdcovom zlyhavaní

Napriek zavedeniu silných neuromodulátorov ako ACEi a beta-blokátorov (BB) zostáva srdcové zlyhávajúce stavom spojeným s vysokou mortalitou a početnými rehospitalizáciami. Okrem toho, priesku-

my ukázali, že v reálnom svete je odporúčaná medikácia poddávková a predpisovaná v nízkych dávkach. Ukončenie programu CHARM viedlo k prehodnoteniu rôznych medikamentov doporučovaných pri srdcovom zlyhávaní so systolickou dysfunkciou. Na podklade výsledkov programu CHARM alternatívou boli v roku 2005 aktualizované odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), ARB boli zaradené ako alternatíva k ACEi pri ich intolerancii u symptomatických pacientov za účelom zlepšenia morbiditu a mortality. Na podklade výsledkov CHARM added, ktoré preukázali pokles kardiovaskulárnej smrti a mortality pri srdcovom zlyhaní, sa doplnili ESC odporúčania o možnosť kombinácie ARB a ACEi u pacientov, ktorí zostali symptomatickí, čo môže viesť k poklesu mortality a rehospitalizácií.

Porovnanie dávok ARB použitých v štúdiách, ktoré sa zaoberali chronickým srdcovým zlyhávaním, viedlo k záveru, že účinnosť liečby je závislá na dávke. Žiaduci účinok sa dostavil iba pri vysokých dávkach candesartanu (CHARM added or alternative) alebo valsartanu (Val Heft), zatiaľ čo nízka dávka losartanu v štúdii ELITE II nebola účinná.

Je dokázané, že sartany a zvlášť candesartan zlepšujú priebeh chronického srdcového zlyhávania. Otázkou zostáva, ktorý liek je treba pridať do kombinácie ACEi u ťažko symptomatických pacientov.

Moderné prístupy k ochrane cieľových orgánov u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom

Prof. S. MacMahon (Sydney, Austrália)

Globálne bremeno kardiovaskulárnej choroby

Počas nasledujúcich niekoľkých dekád sa zdvojnásobí globálne bremeno kardiovaskulárnej choroby s vážnymi socioekonomickými následkami pre populáciu so stredným a nízkym príjmom. Kontrola tejto epidémie vyžaduje okamžité a sústredené riešenie. Tlak krvi nad hranicou optima, cholesterol v krvi, fajčenie a diabetes sú hlavnými príčinami chorôb kardiovaskulárneho systému vo väčšine rozvojových krajín. Spojenie týchto kauzálnych faktorov s rizikom ochorenia sa zdá byť veľmi podobné vo väčšine etníc. Existuje preto dobrý dôvod veriť, že preventívne stratégie fungujúce v Európe a v Severnej Amerike budú fungovať aj inde.

Ako to dokázali randomizované štúdie, zníženie tlaku krvi, redukcia hladiny cholesterolu, protidoštičková liečba, ukončenie fajčenia sa podieľajú na

znížení rizika koronárnej srdcovej choroby a CMP. Všetky tieto intervencie redukovujú riziko vážnych kardiovaskulárnych príhod o 3/4 a viac, pri malom výskyte nežiadúcich účinkov. Z týchto dôvodov sú tieto intervencie určené pacientom s vysokým rizikom kardiovaskulárnej choroby. Zatiaľčo v roku 2000 bolo celosvetovo 300 miliónov ľudí s rizikom vzniku vážnej kardiovaskulárnej príhody do 10 rokov, v roku 2020 to bude okolo 600 miliónov osôb.

Väčšina vysokorizikových pacientov celosvetovo v súčasnosti nedostáva žiadnu preventívnu liečbu a mnoho ostatných je liečených suboptimálne. Máme k dispozícii krátky čas na zahájenie opatrení, ktoré by mohli zabrániť vzniku epidémie kardiovaskulárnych ochorení. Následok nečinnosti a zlyhania by bol veľký a mal by zlý dopad na ekonomický rozvoj a na boj s celosvetovou chudobou.

Prof. L. Erhardt (Malmö, Švédsko)

Globálne KV riziko – súčasné perspektívy

Tradičný prístup v manažovaní kardiovaskulárnych (KV) chorôb spočíval v zhodnotení bazálnych hodnôt jednotlivých rizikových faktorov (RF). Dnes sa kardiovaskulárne riziko chápe ako kontinuum, často charakterizované zhlukovaním RF. Starý prístup je v zásade chybný, pretože prítomnosť jedného RF predznamenáva prítomnosť aj ďalších RF.

Bolo vyvinutých niekoľko klinických smerníc za účelom vybaviť lekárov určitým systémom, na základe ktorého mohli identifikovať, posúdiť a manažovať rizikových pacientov podľa skóre celkového KV rizika (tab. 1).

Tabuľka 1

Súčasné odporúčania, ktoré rozpoznávajú význam manažmentu celkového KV rizika

Hypertenzia	Prevencia KV ochorení
EHS/EKS (2003)	European Joint Task Force (2003)
WHO/ISH (2003)	Joint British Societies' Guidelines (2005)
Joint National Committee 7 (2003)	
British Hypertension Society IV (2005)	
Canadian Hypertension Education Program (2005)	

Prostriedky na zhodnotenie rizika využívajú kombináciu viacerých RF na odhadnutie vzniku KV príhody počas určitého obdobia, najčastejšie počas 10 rokov. Nanešťastie sa smernice a odporúčania líšia čo sa týka kalkulácie rizika, celkovej KV mortality (zhodnotenie systémového koronárneho rizika, SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation, alebo kombinácia koronárnej srdcovej choroby, smrti a nefatálnych príhod – Framingham), čo spôsobuje istý zmätok. Tabuľka 2 demonštruje určité podobnosti a odlišnosti pri hodnotení RF v predikcii koronárnej srdcovej choroby. Pre mladších pacientov s nezdravým rizikovým profilom môže byť vhodné odhadnutie celoživotného rizika, pretože súčasné algoritmy u nich nedokážu zhodnotiť výšku absolútneho rizika, napriek skutočnosti, že môžu mať veľmi vysoké relatívne riziko, alebo vysoké riziko pre neskorší vývoj koronárnej srdcovej choroby. Skorá implementácia modifikovaného životného štýlu u populácie s nízkym až stredným rizikom, ako aj kombinácia manažmentu životného štýlu a farmakoterapie u populácie s vyšším rizikom, môže z dlhodobého hľadiska zachrániť životy.

Tabuľka 2

Rozdiely a zhoda rizikových faktorov na predikciu koronárnej choroby srdca

	Štandard (Framingham)	Heart Score
Vek	+	+
Pohlavie	+	+
Telesná hmotnosť	–	–
Systolický tlak krvi	+	+
LDL/HDL-cholesterol	+	+
Fajčenie	+	+
Diabetes mellitus typ 2	+	–
Hypertrofia ľavej komory srdca	+	–
Rodinná anamnéza	–	–
Anamnéza koronárnej choroby srdca	–	–

Napriek novým smerniciam zostáva značná časť vysokorizikovej populácie neidentifikovaná a neliečená, preto je treba vyvinúť väčšie úsilie pri implementovaní nástrojov posúdenia rizika a smerníc do klinickej praxe. Do skríningu by mala byť zahrnutá čo najväčšia časť populácie, liečiť by sa mali aj pacienti s miernym rizikom a rovnako by mali byť optimálne manažovaní aj vysokorizikovní pacienti.

Prof. N. Poulter (Londýn, Veľká Británia)

Minimalizovanie rizika vzniku diabetu – nové úvahy v liečbe hypertenzie

Diabetes a hypertenzia sú dve rozšírené komorbidity, ktoré sú nezávislé, ale spoločne zhoršujú KV riziko a renálne funkcie.

Zatiaľčo incidencia novovzniknutého diabetu u pacientov s hypertenziou je ovplyvnená mierou kontroly TK, je postupne stále jasnejšie, že druh predpísaného antihypertenzíva vplýva na riziko vzniku diabetu.

Údaje z veľkých štúdií hypertenzie sa väčšinou zhodujú, že diuretiká a betablokátory zvyšujú glykémiu a riziko vzniku DM II. typu.

Štúdia ASCOT demonštrovala významné rozdiely v miere vzniku diabetu pri rôznych liečebných režimoch. V ramene štúdie ASCOT-BPLA (antihypertenzívne rameno) bolo zistené 30 % zníženie výskytu novovzniknutého diabetu u pacientov liečených kombináciou amlodipín-perindopril oproti pacientom užívajúcich kombináciu atenolol/bendroflumethiazid.

Zo všetkých súčasných štúdií vyplýva, že antihypertenzíva blokujúce RAAS majú protektívny účinok a znižujú riziko vzniku diabetes mellitus. Zatiaľčo rozdielny vplyv jednotlivých skupín antihypertenzív na riziko vzniku DM je dostatočne známy, málo sú známe mechanizmy, ktoré sú za to zodpovedné. Nie je dostatok dôkazov, že liekmi indukovaný diabetes mellitus vedie k zvýšeniu počtu kardiovaskulárnych príhod. Je to pravdepodobne spôsobené nízkym počtom pacientov s hypertenziou sledovaných v každej štúdií.

Pri výbere antihypertenzív je dôležitý aj ich vplyv na výskyt KV príhod a riziko vzniku diabetu.

Prof. J. Staessen (Leuven, Belgicko)

Znižovanie TK v primárnej a sekundárnej prevencii NCMP

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhaduje, že každoročne utrpí CMP 15 miliónov ľudí, z ktorých 5 miliónov zomiera a 5 miliónov zostáva

trvale postihnutých. Prospektívne kohortové štúdie dokázali logaritmický lineárny vzťah medzi incidenciou CMP a výškou TK, ktorý zasahuje až do normotenzného rozsahu. Hypertenzii možno pripísať 60% význam z hľadiska rizika. Primárne, placebo kontrolované preventívne štúdie zistili, že riziko vzniku CMP asociované s tlakom krvi je reverzibilné. Pokles relatívneho rizika pri antihypertenznej liečbe je od 30–40 %, čo znamená, že antihypertenzíva je treba nasadiť ihneď pri diagnostike hypertenzie.

Z aktívne kontrolovaných štúdií vyplýva, že blokátory vstupu kalcia do bunky poskytujú oproti ACE-inhibítorm signifikantne lepšiu ochranu pred vznikom NCMP (OR 0,86; CI 95 %, 0,81–0,92 vs. OR 1,10; CI 95 % 1,01–1,20).

Dôkazy svedčia najmä pre amlodipín. V meta-regresných analýzach sa autori nezamerali iba na rozdiely v dosiahnutých hodnotách systolického TK medzi jednotlivými skupinami randomizovanými v klinických štúdiách, ale aj na triedu antihypertenzív, na vplyv druhu antihypertenzív na systolický TK, na vek v čase randomizácie, rok publikácie a trvanie liečby. Použili štúdie porovnávajúce BKK a ACE-inhibítory s placebom a staršími liekmi. Redukcia TK ovplyvňovala skoro u všetkých najviac riziko KV príhody. V zhode s predošlými analýzami autori zistili, že BKK okrem antihypertenzívneho účinku znižujú cca o 14 % ($P = 0,042$) riziko vzniku CMP oproti kontrolnej skupine.

Tieto poznatky naznačujú, že BKK môžu byť indikované hlavne u vysoko rizikových pacientov, ako sú napr. starší pacienti s izolovanou systolickou hypertenziou alebo ázijská populácia, v prevencii vzniku CMP.

Prof. N. Poulter (Londýn, Veľká Británia)

Redukcia počtu koronárnych príhod – dôkazy v aktuálnych štúdiách

Očakáva sa, že v nasledujúcich 2 dekádach narastie počet koronárnych príhod v zmysle absolútnych aj relatívnych čísel. Koronárna srdcová choroba bude z globálneho hľadiska najčastejšou príčinou chorobnosti. Je preto veľmi dôležité, aby optimálna prevencia a efektívna intervencia koronárnej srdcovej choroby na seba viazali zvýšenú pozornosť.

Z údajov niektorých súčasných štúdií vyplýva, že je oveľa efektívnejšie používať stratégie doteraz používané len u vysokorizikových pacientov na liečbu hlavných RF v prevencii koronárnych srdcových príhod.

Čím je (v intervale optima) dosiahnutá hladina TK a sérového LDL-cholesterolu nižšia, tým je odvrátených viac koronárnych príhod. Z tohto dôvodu je na dosiahnutie cieľových hodnôt vhodné stále viac využívať kombináciu ≥ 2 antihypertenzív a vyššie dávky efektívnych statínov, prípadne v kombinácii s inými dodatkovými hypolipidemikami na dosiahnutie cieľových hladín. Úspechy v redukcii počtu koronárnych príhod sú skutočnosťou pravdepodobne stále častejšou vďaka širokému prístupu pri redukcii kardiovaskulárneho rizika zameriavaním sa nielen na jeden RF, ale celú skupinu RF a používaníu špecifických liekov s výhodnými aditívnymi účinkami.

Pleiotropné účinky statínov a antihypertenzív ostávajú stále polemické. Aj keď koronárne príhody majú multifaktoriálnu etiológiu a rôzne antihypertenzíva ovplyvňujú RF rozličným spôsobom, zdá sa, že všetky tieto lieky by mali poskytovať rovnakú kardiovaskulárnu ochranu pri identickom znížení TK.

Nový rozvoj v liečebnom využívaní blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB) v manažmente kardiovaskulárneho rizika

Prof. J. Reid (Glasgow, Veľká Británia)

Komplementárny efekt kombinácie losartanu a diuretik na kontrolu tlaku krvi v širokom rozmedzí pacientov

Hypertenzia je najdôležitejší modifikovateľný rizikový faktor cievnej mozgovej príhody a KV morbidita i mortality. V súčasnosti je dobre známe, že zníženie hodnôt TK redukuje výskyt CMP a end-pointov a malo by byť primárnym cieľom antihypertenznej farmakologickej liečby. Zníženie hodnôt TK na odporúčané hodnoty v súdobých smerniciach však obvykle vyžaduje kombináciu liekov. Okrem toho, iniciálna kombinovaná liečba je doporučovaná v prípade, že tlak krvi je $> 20/10$ mm Hg nad cieľovou doporučovanou úrovňou.

Tiazidové diuretiká boli hodne využívané na zníženie TK u miernej a stredne ťažkej hypertenzie a preukázali redukciiu KV morbidita a mortality. Blokáda RAAS losartanom a ďalšími inhibítormi RAAS znižuje TK a má komplementárne účinky s diuretikami k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi. Kombinácia losartanu a hydrochlorotiazidu (HCTZ) znižuje TK u širokého počtu pacientov vrátane pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou, diabetes mellitus, hypertrofiou ľavej komory srdca a ťažkou hypertenziou. Táto kombinácia bola tiež študovaná v afro-americkej a ázijskej populácii.

Začiatok liečby kombinovanou liečbou môže viesť veľmi rýchlo ku kontrole TK. Kombinácia losartanu s hydrochlorotiazidom tiež môže redukovať neželateľné účinky týchto látok (znížená hladina kálie v sére a vzostup plazmatickej úrovne hladiny kyseliny močovej). Kombinácia inhibítora RAAS ako je losartan a tiazidového diuretika poskytuje dôležitý prostriedok zníženia a redukcie rizika u hypertenzných pacientov.

Prof. L. Lindholm (Umea, Švédsko)

Redukcia príhod u pacientov s diabetes mellitus a hypertenziou – nové zistenia v štúdiách RENAAL a LIFE

Pacient s hypertenziou a diabetes mellitus je vo veľmi vysokom riziku KV morbidita a mortality. V štúdiu LIFE u hypertenzných pacientov s dôkazom poškodenia cieľového orgánu a hypertrofiou ľavej komory srdca dokumentovanej na EKG bolo potvrdené, že títo pacienti boli zvlášť vysoko rizikovní. Redukcia TK režimom založeným na losartane bola prínosnejšia v porovnaní s režimom založeným na liečbe atenololom pri redukcii mortality u týchto pacientov. Komplementárne nálezy v post-hoc analýze diabetických pacientov v štúdiu LIFE potvrdili menej prípadov náhlej smrti v losartanovej skupine. U pacientov bez diabetes mellitus na začiatku štúdie riziko rozvoja diabetu stúpalo so zvyšujúcim sa rizikovým skóre. Liečba losartanom bola spojená s nižším rizikom rozvoja diabetes mellitus. U diabetických pacientov v štúdiu LIFE hladina albuminúrie korelovala s rizikom a liečba losartanom bola spojená s vyššou redukciiou albuminúrie u týchto pacientov.

V štúdiu RENAAL boli pacienti s diabetom a nefropatiou liečení losartanom plus konvenčnou liečbou a účinok na výsledky bol porovnávaný s konvenčnou liečbou plus placebo. U týchto pacientov proteinúria a riziko kompozitného end-pointu (zdvojnásobenie sérového kreatinínu, konečné štádium renálneho ochorenia, úmrtie) bolo signifikantne redukované v skupine liečenej losartanom. Podobné priaznivé prínosy liečby losartanom + konvenčná liečba versus placebo + konvenčná liečba boli tiež pozorované v ázijskej a japonskej podskupine analýz štúdie RENAAL.

V oboch štúdiách, LIFE a RENAAL, prínos liečby losartanom nejavil vzťah k samotnej redukcii TK. Tieto nálezy potvrdzujú, že liečba založená na losartane môže byť zvlášť využitá v manažmente pacientov s hypertenziou alebo s vysokým rizikom diabetes mellitus.

Výzva pri hypertenzii a metabolickom syndróme: nové úlohy ARB?

Prof. T. Unger (Berlin, Nemecko)

Nové zistenia vo farmakológii ARB

Blokátory AT1-receptorov angiotenzínu II bránia väzbe angiotenzínu II k AT1-receptorom a sú široko používané pri liečbe hypertenzie a následného poškodenia cieľových orgánov. Nedávno podskupina ARB, zvlášť telmisartan, boli charakterizované ako selektívne modulátory PPARy (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), nezávisle od ich účinkov blokády AT1-receptorov. Aktivácia PPARy pomocou ARB môže, prinajmenej čiastočne, vysvetliť niektoré z ich antidiabetických účinkov pozorovaných v klinických štúdiách. Telmisartan účinne zlepšuje inzulínovú senzitivitu a toleranciu glukózy bez prírastku hmotnosti v diétne indukovaných obeznych myších modeloch. Liečba myši štandardným agonistom PPARy pioglitazónom tiež zlepšuje inzulínovú senzitivitu, avšak nárast telesnej hmotnosti v porovnaní so skupinou telmisartanu bol významný. Selektívna modulácia PPARy pomocou ARB môže redukovať tento hmotnostný efekt aktivácie PPARy a paralelne ponecháva metabolickú činnosť mediovanej PPARy, a tak prináša nové liečebné využitie pre pacientov trpiacich na diabetes mellitus alebo metabolický syndróm.

Početné klinické štúdie už priniesli prvé klinické dôkazy o benefite metabolických účinkov modulácie PPARy ARB telmisartanom u pacientov s DM 2. typu a pacientov s metabolickým syndrómom. Očakávané sú aj ďalšie štúdie, ktoré porovnávajú ARB aktivujúcimi PPARy a ARB neaktivujúcimi PPARy v ekvivalentných dávkach s využitím priamo meranej inzulínovej senzitivity.

Súhrnne, blokátory AT1-receptorov angiotenzínu II (ARB) s aktiváciou PPARy sú novým farmakologickým konceptom, ktorý sa ukázal efektívnym na zvieracích modeloch a v prvých klinických štúdiách, v ktorých indukovali antidiabetický efekt. V blízkej budúcnosti majú ďalšie klinické štúdie demonštrovať klinický význam tejto pleiotrópnej aktivity ARB.

Prof. T. Kurz (San Francisco, USA)

Za horizontom klasického profilu ARB

Vzhľadom na zvýšené riziko diabetických pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom, dostupnosť antihypertenzných látok s antidiabetic-

kými vlastnosťami by mohla mať významnú klinickú hodnotu. Látky, ktoré blokujú RAAS, vrátane ACEi a ARB sú spojené so znížením incidence novoobjaveného diabetes mellitus v porovnaní so staršími antihypertenzívami. Medzi ARB existujú dôležité štrukturálne rozdiely a je možné, že tieto látky odlišuje v ich kapacite chrániť proti diabetes mellitus, napriek tomu, že majú podobnú kapacitu blokovať receptory angiotenzínu II. Nedávno bolo zistené, že ARB telmisartan môže robustne aktivovať PPARy, nukleárny receptor, ktorý je známy ako dôležitý cieľ pre antidiabetické lieky. Okrem toho posledné klinické štúdie u pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom poukázali na to, že telmisartan má benefičný metabolický efekt za horizontom inhibície RAAS. Veľké klinické štúdie sú pripravené na porovnanie kardioprotektívnych a metabolických účinkov telmisartanu v porovnaní s ACEi ramiprilom. Táto prezentácia poskytla prehľad posledných dôkazov, ktoré demonštrovali, že tieto molekuly, ktoré simultánne blokujú receptory angiotenzínu II a aktivujú PPARy môžu ponúknuť nové príležitosti na prevenciu DM u pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom.

Pleiotrópne účinky blokády receptorov angiotenzínu – pridaná hodnota k efektívnej kontrole tlaku krvi

Prof. T. Saruto (Tokio, Japonsko) a Dr. C. Ferrario (Wake Forest, North Carolina, USA) predsedovia sympózia vyjadrili názor, že cieľom antihypertenznej liečby je prevencia KV morbidita a redukcia mortality spôsobenej nekontrolovanou hypertenziou. Rigorózna kontrola TK tak zostáva prvou prioritou liečby. Posledné metaanalýzy Staessena a spol. definitívne dokázali, že používanie antihypertenzív znižuje TK, čo rezultuje v znížení KV príhod. Tieto a ďalšie údaje sú základňou pre rôzne domáce a medzinárodné smernice pre manažment hypertenzie, ktoré odporúčajú špecifické ciele TK.

V posledných rokoch sa zhromaždili dôkazy širokoškálových veľkých štúdií, ktoré všeobecne potvrdili pleiotrópny účinok supresie RAAS a zvlášť ARB. ARB spolu s ACEi potvrdili kardiálnu a renálnu ochranu, benefit prevencie CMP, ale ARB zdá sa poskytnúť tiež aj významnú protekciu proti fibrilácii predsiení a novoobjavenému diabetes mellitus typ 2.

Na sympóziu sa uskutočnil panel medzinárodných expertov, ktorí prezentovali posledné klinické údaje s ARB olmesartanom, ktorý sa stal široko používaným v klinickej praxi. Sympóziu osvetlilo niektoré pleiotrópne účinky inhibície RAAS a ponúklo pohľad na optimalizáciu antihypertenznej liečby.

Prof. K. Stumpe (Bonn, Nemecko)

Účinky liečby ARB na aterosklerotický plak – výsledky multicentrickej štúdie MORE

Štúdia MORE (Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation) bola randomizovaná, dvojito-slepá štúdia designovaná na porovnanie účinkov 2-ročnej liečby medzi olmesartanom a atenololom u pacientov s hypertenziou s definovanou aterosklerózou a. carotis. Na meranie zmien hrúbky intima-media (IMT) spoločnej a. carotis (CCA) ako primárneho end-pointu bola použitá neinvazívna 3-rozmerná ultrazvuková technika (2D-US); ako druhý veľký end-point bol zvolený objem aterosklerotických plakov (PLQ-V). Vyšetrenia boli urobené v 28., 52. a 104. týždni u 165 pacientov s vysokým rizikom KV príhod a definovanými aterosklerotickými plakmi, ktorí boli randomizovaní k liečbe režimom olmesartan (20–40 mg) alebo atenolol (50–100 mg). Hydrochlorothiazid (HCTH) bol pridaný, ak to vyžadovala potreba dosiahnuť kontrolu TK. Tlak krvi sa znížil o 25/15 a 21/14 mm Hg v skupine olmesartanu, resp. atenololu. Priemerný SD v parametri CCA-IMT na začiatku štúdie medzi oboma skupinami bol takmer ekvivalentný (0,98–0,18 mm a 0,97–0,16 mm). Po dvojročnom sledovaní obe taktiky liečby viedli k podobnej a signifikantnej redukcii ($p < 0,001$) v priemernom IMT o 0,090–0,14 mm a 0,082–0,12 mm oproti úvodným nálezom v skupine olmesartanu, resp. atenololu. PLQ-V bol znížený signifikantne v skupine olmesartanovej liečby ($p = 0,024$). Nezistila sa žiadna štatisticky významná korelácia medzi redukciou TK a regresiou plaku.

Záver: Štúdia MORE priniesla prvé klinické údaje, ktoré potvrdzujú regresiu vaskulárnej hypertrofie a aterosklerotických plakov meraných 3D ultrazvukovou technológiou pri liečbe ARB. Olmesartan (ale nie atenolol) redukoval objem plakov signifikantne, hoci TK a meranie IMT boli znížené podobne v oboch liečebných skupinách. Nálezy poukazujú, že antisklerotický účinok olmesartanu je nezávislý na jeho pôsobení na zníženie TK.

C. Ferrario (Wake Forrest, North Carolina, USA)
Preferenčné účinky liečby ARB na vaskulárnu štruktúru – výsledky štúdie VIOS

Cieľom štúdie bolo prediskutovať posledné výsledky z veľkej kohorty pacientov s esenciálnou hypertenziou liečených s ARB (olmesartan medoxomil) na supresiu RAAS alebo atenololom na supresiu adrenergného systému a porovnať parametre vaskulárnej integrity z morfológických nálezov s artérových biopsií.

Štúdia VIOS (the Vascular Improvent with Olmesartan medoxomil Study) bola randomizovaná, 1-ročná štúdia 100 pacientov so stupňom 1 a 2 artériovej esenciálnej hypertenzie (JNC VII, 2003). Po 4-týždňovej „washout“ perióde boli pacienti randomizovaní na liečbu atenololom (50–100 mg/denne) alebo užívali olmesartan medoxolim (20–40 mg/deň). Po washout perióde a na konci štúdie boli získané biopsie gluteálneho tuku u 49 pacientov na porovnanie s nálezmi u 11 normotenzných dobrovoľníkov. Porovnali sa diametre vonkajšieho a vnútorného priemeru rezistentných artérií, stanovili sa pomery „wall-to-lumen“ a ďalšie parametre.

Po 1-ročnej liečbe bol redukovaný TK na 120/77 mm Hg v skupine osôb liečených olmesartanom vs. 125/78 mm Hg v skupine atenololu. Olmesartan signifikantne znížil pomer stena/lumen zo $14,9 \pm 0,8$ % na $11,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), ktorý bol signifikantne rozdielny ($p < 0,001$) voči skupine liečenej atenololom (zo $16,0 \pm 0,8$ na $15,5 \pm 0,6$; +NS), napriek porovnateľnému zníženiu hodnôt TK.

Záver: Supresia RAAS pomocou ARB takmer reverzibilne upravuje remodeláciu malých rezistentných ciev, pričom supresia adrenergného systému beta-blokátorom (napriek porovnateľnej kontrole TK) viedla len k malej alebo neefektívnej sanácii remodelácie rezistentných ciev.

Prof. K. Shimada (Tochigi, Japonsko)

Celkový manažment hypertenzie – priblíženie sa k optimálnej starostlivosti o pacienta

Súčasná prax manažmentu pacienta s hypertenziou je riadená prevenciou kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Na dosiahnutie tohto cieľa je jednoduché zníženie TK nedostatočné; je nevyhnutné znížiť TK pod doporučené cieľové hodnoty krvného tlaku. U pacientov s vysokým rizikom (ako napr. u pacientov s DM a mikroalbuminúriou), u ktorých existuje KV kontinuum vaskulárneho poškodenia cieľových orgánov, inhibitory RAAS dokázali zo-

hrať platnú rolu v zlepšení výsledkov. BKK jasne ukázali prínos v prevencii CMP, lineárne v spojitosti s redukciou TK. Avšak na danej redukcii TK bolo potvrdené, že inhibícia RAAS prináša vyšší benefit, hoci je potrebné to ešte dokázať.

Porovnávanie rozličných tried antihypertenzívnych látok v monoterapii už nezodpovedá súčasnej klinickej praxi, odkedy je známe, že na dosiahnutie cieľových hodnôt TK je potrebná kombinovaná liečba. Posledné klinické štúdie potvrdili, že BKK a ACEi v kombinácii môžu byť efektívnejšie oproti „starým“ antihypertenzívam, ako napr. diuretikám a beta-blokátorom na zníženie TK a v redukcii vasculárnych príhod. Preto v súčasnosti najpopulárnejšia kombinovaná antihypertenzná liečba pozostávajúca z dlhodobu účinkujúcich dihydropyridínových BKK a ARB v Japonsku môže byť približným optimálnou starostlivosťou o pacienta dosiahnu-

tím cieľových hladín TK a poskytnutím KV ochrany za horizontom kontroly TK. Veľkoškálové klinické štúdie dokazujú, že tento koncept je urgentne potrebný.

Korespondence: Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.
Lekárska fakulta UPJŠ
Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu
hypertenzie
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva
Trieda SNP 1
040 66 Košice
Slovenská republika
msnincak@lf.upjs.sk

Do redakcie došlo 30. 11. 2006