
KONGRESY – SYMPOZIA – KONFERENCE

INFORMÁCIE ZO XVII. KONGRESU EURÓPSKEJ HYPERTENZIOLÓGICKEJ SPOLOČNOSTI (EHS), TALIANSKO, MILÁNO 15.–19. JÚNA 2007

Marian SNINČÁK, Kamil PAHULI, Zuzana SOLÁROVÁ

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie,

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach, Slovenská republika

V dňoch 15.–19. júna 2007 sa uskutočnil XVII. kongres EHS v Miláne. Naviazal na tradíciu milánskych kongresov i mítingov Európskej hypertenziologickej spoločnosti, ktoré sa uskutočnili v minulosti (spomeňme len tie posledné, 13. kongres EHS v roku 2003 alebo 15. kongres EHS v roku 2005). Kongres poskytol predstavu o súčasných a najmodernejších poznatkoch úrovne európskeho vedeckého výskumu v tejto vitálnej oblasti medicíny a ako vždy v minulosti, aj s významnými príspevkami mimoeurópskych krajín, najmä USA, Japonska a Austrálie. Táto oblasť medicíny je zvlášť výnimočná: artériová hypertenzia sa totiž stala podľa WHO najčastejšou príčinou mortality. Preto je potrebné rozširovať poznatky výskumu o epidemiológii, etiológii a liečbe artériovej hypertenzie. Mnoho rokov bol výskum koncentrovaný na industrializovanú časť sveta. Avšak s artériovou hypertenziou v súčasnosti zápasia mnohé rozvíjajúce sa krajiny sveta a významná časť výskumu sa sústreďuje i tam. Tento kongres **bol významný predovšetkým i preto, že tu boli prezentované nové smernice EHS/EKS 2007 pre manažment artériovej hypertenzie (tesne predtým prezentované v Journal of Hypertension, 2007, vol. 25, p. 1105–1187). Miláno sa tak stalo na niekoľko dní hlavným mestom výskumu hypertenzie v Európe.**

Znižovanie tlaku krvi a kardiovaskulárna prevencia: chýbajúci článok

Sympóziu otvorili spolupredsedia prof. S. Laurent (Paríž, Francúzsko) a prof. K. Narkiewicz (Gdaňsk, Poľsko), ktorí uviedli, že u pacientov s artériovou hypertenziou (AH) v súčasnosti prebieha diskusia o úlohe znižovania brachiálneho tlaku krvi (TK) vs mechanizmy, ktoré prebiehajú za horizon-

tom zníženia tohto tlaku *per se* pri redukcii kardiovaskulárnych (KV) príhod. Posledné údaje zo štúdie CAFE poskytli závažné argumenty, ktoré poukázali na to, že prínos perindoprilu v primárnej a sekundárnej prevencii KV príhod (štúdie EUROPA, PROGRESS a ASCOT-BPLA) je vo vzťahu k jeho účinkom na veľké a malé artérie a k výslednej redukcii centrálného systolického a pulzného tlaku.

Dr. G. London a spol. (Paríž, Francúzsko)**Znižovanie centrálného a brachiálneho TK – prečo je dôležitý výber liečiva**

Nedávne prospektívne epidemiologické štúdie zamerali pozornosť na systolický TK (STK) ako na lepšieho sprievodcu na hodnotenie KV mortality a poškodenia cieľových orgánov (PCO). Navyše tieto štúdie podčiarkli dôležitosť pulzného tlaku (PP) ako nezávislého kardiovaskulárneho rizikového faktora (RF) v staršej populácii. STK a PP sú výslednicami interakcií troch základných faktorov: ľavokomorová ejekčná frakcia, tuhosť steny aorty a intenzita a časový priebeh odrazovej vlny. Za fyziologických podmienok interakcia medzi tuhosťou artérií a odrazovou vlnou je zodpovedná za amplifikáciu STK a PP z aorty smerom k periférnym artériám, so STK v aorte a pulzným tlakom nižším než brachiálne artériové tlaky. Ľavokomorová funkcia je principiálne ovplyvnená tlakovým režimom v aorte. Nedávno publikované intervenčné štúdie (REASON, ASCOT-/CAFE) dokumentovali, že antihypertenzná liečba, ktorá zahŕňala inhibítor ACE (ACE-i) perindopril, bola schopná efektívne redukovať STK a PP. Normalizácia bola spojená s prominentnejším poklesom aortového a centrálného artériového STK a PP, než bolo pozorované v brachiálnych artériách. Vyjadrený efekt na STK v aorte a PP v spojitosti s väčšou redukciou hypertrofie ľavej komory srdca (HLK) znamená signifikantne lepší klinický výstup, so zní-

ženým relatívnym rizikom rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií. Tieto výsledky zamerali pozornosť na úlohu liečiv alebo režimov, ktoré môžu selektívne redukovať tuhosť artérií a odrazovú vlnu s preferenčným poklesom aortového a centrálného artériového tlaku.

Prof. B. Williams (Leicester, Veľká Británia)
Znižovanie centrálného tlaku krvi – implikácie pre klinické výsledky

TK je konvenčne meraný nad brachiálnou artériou a predpokladá sa, že presne odráža centrálny tlak v aorte. Mnohé štúdie potvrdili tento koncept a poukázali na potenciál liečiv, ktoré znižujú TK s rozdielnym vplyvom na centrálny tlak v aorte a hemodynamiku. Štúdia CAFE (the Conduit Artery Function Evaluation) bola prvou širokoškálovou prospektívnou randomizovanou štúdiou, ktorá zisťovala, či rôzne liečebné stratégie znižovania TK majú odlišný efekt na centrálny tlak v aorte a tým kardiovaskulárne príhody napriek podobným efektom na brachiálny TK. CAFE bola podštúdiou, ktorá rekrutovala 2073 pacientov s AH a boli randomizovaní do dvoch rôznych stratégií znižovania TK v rámci štúdie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Novší liečebný režim amlodipín ± perindopril bol signifikantne efektívnejší v redukcii centrálného tlaku v aorte než konvenčný liečebný režim atenolol ± tiazid (centrálny systolický TK v aorte: rozdiel 4,3 mm Hg, $P < 0,0001$; centrálny PP v aorte: rozdiel 3,0 mm Hg, $P < 0,0001$) napriek podobnému brachiálnemu poklesu TK (rozdiel 0,7 mm Hg, $P = 0,2$). Pri použití Coxovho proporcionálneho modelu boli oba, centrálny systolický TK v aorte a centrálny PP v aorte determinantami klinických príhod. Centrálny STK v aorte bol signifikantne asociovaný so združeným ukazovateľom klinických KV príhod (postup a rozvoj renálneho zhoršenia ($P < 0,0001$) a zostal kľúčovým faktorom determinujúcim klinické príhody po adjustácii pre početné premenné ($P < 0,05$). Podobné asociácie medzi centrálnymi tlakmi v aorte a klinickými príhodami boli nedávno publikované v štúdií US Strong Heart Study. Autor konštatoval, že priaznivejší efekt amlodipín ± perindopril na centrálnu tlaku v aorte v porovnaní s betablokátorom ± tiazidové diuretikum boli potencionálnym vysvetlením rôznych klinických udalostí medzi dvoma ramenami antihypertenznej liečby TK v štúdií ASCOT. Vyššie spomínané údaje spolu s ostatnými štúdiami ovplyvnili národné liečebné odporúčenia. Smer-

nice pre manažment hypertenzie Národného inštitútu klinickej excelencie/Britská hypertenziologická spoločnosť (NICE/BHS) v roku 2006 neuvádzajú beta-blokátory (BB) ako preferovanú iniciálnu terapiu hypertenzie a odporúčili, že ACE-i majú byť používané ako liečivá prvej línie u pacientov mladších než ako 55-ročných a blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK) alebo diuretiká (D) ako liečivá prvej voľby u pacientov starších ako 55 rokov. Za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt TK sa odporúča kombinácia ACE-i s BKK a/alebo diuretikami.

Prof. J. Cruickshank (Manchester, Veľká Británia)
Prečo je centrálny tlak v aorte chýbajúcim spojením?

Koncepcne sa ukazuje myšlienka, že centrálny TK, ktorý je cyklicky sa rozširujúcim tlakom od koreňa aorty smerom k jej bifurkácii, predstavuje silnejšiu prognostickú záťaž než periférny TK (zvyčajne hodnovernejšiu). Je to tak preto, že ho možno presnejšie merať ako kardiálne bremeno, ale centrálny TK môže poukázať okrem toho tiež na celkový stav ciev a hoci nepriamo, aj na ich tuhosť a poddajnosť. Dve techniky, dlhšie používaný Sphygmocor® a nedávne zariadenie Omron, sú vhodné na odhad centrálného TK. Je to vykonávané patentovanou deriváciou veľkosti znižujúceho sa ramena systolickej tlakovej vlny detekovanej na radiálnej artérii tonometrom alebo podobným senzorom umiestneným kontrolovaným spôsobom nad túto artériu. Kľúčovým záverom je, či toto odvodenie je validné, zvlášť nad rozsah (periférnych) tlakov a podmienok, za ktorých bol brachiálny TK meraný tak zoširoka. To sa využíva pri raritnom ateromatóznom ochorení v brachio-radiálnom segmente. V prezentácii bola ďalej vedená diskusia o validite tohto záveru a jeho dôsledku v rámci limitácie dostupných dát, čo je všeobecne založené na na katéetrových štúdiách u pacientov so suspektnou koronárnou chorobou. Máme právo zovšeobecniť tieto štúdie a použiť túto metódu v klinickej praxi? Autori vyslovili isté obavy (pochybnosti) z výsledkov v ich štúdií CAFE, diskutované v niektorých podskupinách pacientov, pretože v týchto vekových skupinách pacientov rozdiely v centrálnom tlaku krvi paralelne s hlavnými výstupmi štúdie ASCOT sú lepšie než pri periférnom meraní TK. V súčasnosti sú potrebné oveľa širšie vzorky týchto štúdií s väčšou možnosťou porovnania periférneho a centrálného TK v rámci rozsahu TK a veku, od včasného

detstva až k vysokému veku. Rozličné liečivá, pri najmenšom nielen kombinácia amlodipín/perindopril použitá v štúdiu ASCOT môžu mať odlišné schopnosti znižovania TK, čo evidentne sťažuje prieskum. Či ostatné merania, ako je tuhosť pulzovej vlny v aorte, môžu byť presnejším ukazovateľom výsledkov, potrebuje testovanie v budúcich štúdiách.

ADVANCE v prevencii kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s diabetes mellitus

Na tomto satelitnom sympóziu boli diskutované početné kľúčové momenty pre manažment pacientov s diabetes mellitus (DM) 2. typu, vysokým TK a KVO, cielene so zameraním na prebiehajúcu štúdiu ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation). DM a AH sa často vyskytujú spoločne a výsledkom je zvýšenie KV rizika u postihnutých pacientov.

Prof. G. Mancina (Miláno, Taliansko) TK a kontrola glykémie u pacientov s diabetom

DM 2. typu a hypertenzia sú súbežné klinické podmienky, ktoré spolupôsobia na tvorbu cievneho prostredia a signifikantne zvyšujú riziko makrovaskulárnych ochorení (napr. infarktu myokardu – IM, cievnych mozgových príhod – CMP a kardiovaskulárnej mortality) a mikrovaskulárnych ochorení (napr. nefropatie a retinopatie). Vzhľadom na prevalenciu tejto komorbiditnej asociácie veľké množstvo pacientov s novodiagnostikovaným DM 2. typu má hypertenziu. V súčasnom manažmente diabetes mellitus prostredníctvom kontroly hladiny glukózy v krvi (cieľové hodnoty glykozylovaného hemoglobínu v krvi, HbA1c < 7 % v súasných klinických smerniciach v praxi) a hypertenzie prostredníctvom kontroly TK (STK/DTK < 130/80 mm Hg) sa tieto postupy stali hlavnými v liečbe mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií u pacientov s úplavicou cukrovou. Tieto cieľové hodnoty TK sú však u týchto chorých len zriedka dosahované a väčšinou je potrebná terapia kombináciou dvoch alebo viacerých liečiv. S cieľom sledovania a dosiahnutia synergického benefitu znižovania glykozylovaného hemoglobínu a TK sa vyvíjajú liečebné stratégie, ktoré kombinujú viaceré antihypertenzné látky a antidiabetiká. Liečba ktorá zahŕňa ACE-i a blokátory angiotenzínu II na receptoroch

AT-1 (sartány, ARB) môže byť jednou z možností, pretože tieto triedy liekov inhibujú renín–angiotenzín–aldosterónový systém (RAAS), ktorý sa podieľa na zvyšovaní renovaskulárnej rezistencie a intraglomerulárneho tlaku pozorovaného v obličkách pri DM. Inhibícia RAAS, ktorá chráni obličku prostredníctvom množstva mechanizmov, môže tiež poskytovať renálny a kardiovaskulárny benefit rozširujúci sa za vlastnú hodnotu TK. Práve preto súčasný efektívny manažment diabetes mellitus a hypertenzie kombinovanou kontrolou metabolizmu glukózy a TK zostáva neuspokojenou medicínskou potrebou, pre ktorú je potrebné rozvíjať stále nové stratégie.

Prof. F. Zannad (Nancy, Francúzsko) Výhody kombinácie prvej línie u pacientov s diabetes mellitus v klinickej praxi

Rýchle dosiahnutia tesnej kontroly TK je veľmi dôležité a smernice odporúčajú v liečbe prístup v rámci rizikovej stratifikácie, vrátane kombinácie prvolíniových farmakologických liečebných možností. Monoterapia sa u mnohých pacientov ukázala neefektívna a oneskorenie v kontrole TK signifikantne zvyšuje riziko kardiálnych komplikácií, CMP a úmrtí. U pacientov s DM, u ktorých je zvlášť ťažké dosiahnuť kontrolu TK, odporúča sa používanie ACE-i, ktoré inhibujú RAAS. Porovnávacie klinické štúdie potvrdili hodnotu kombinovanej terapie ACE-i/diuretikum (perindopril/indapamid) u pacientov s hypertenziou a DM a u pacientov s nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou, mnohopočetnými rizikovými faktormi a asociovanými klinickými stavmi. Ukázalo sa, že kombinácia perindopril/indapamid má včasný a trvalý efekt na systolický TK a špecifický a pozitívny efekt na hemodynamiku. Liečba oslabuje odrazy karotickej vlny a rýchlosť pulzovej vlny, ktoré sú komponentami pulzného tlaku a sú determinantami ľavokomorového afterloadu, myokardiálnej hypertrofie a spotreby kyslíka v myokarde. U pacientov s DM a albuminúriou liečba kombináciou perindopril/indapamid signifikantne znižuje TK, exkréciu albumínu a pomer albumín/kreatinín v moči. Nefroprotektívne účinky perindoprilu/indapamidu zostávajú po prispôbení sa zmenám v TK významné. Tieto údaje spolu naznačujú, že kombinácia perindopril/indapamid cez jej efekt na znižovanie TK a ochranu cieľových orgánov je prispôbená na medicínske potreby širokého spektra pacientov s AH, vrátane pacientov s DM.

Prof. N. Poulter (Londýn, Veľká Británia)
Zlepšenie prognózy pacientov s diabetes mellitus: aké je posolstvo štúdie ADVANCE?

Nárast výskytu diabetes mellitus a epidémia obezity sú varujúce, zvlášť s ohľadom na očakávaný nárast KV morbidity a mortality spojených s týmito zmenami v budúcnosti. Je potrebné neodkladne predísť tomuto predpokladanému nárastu KV príhod zlepšením pochopenia dôležitosti prínosov kontroly glykémie a TK i využitia početných rizikových intervencií u pacientov s DM. V súčasnosti je známy prínos viacerých intervencií ako kontrola glykémie, zníženie TK, zníženie hladín lipidov v krvi a iných. Bolo ale identifikovaných niekoľko nevyriešených otázok v súvislosti s optimalizáciou manažmentu DM 2. typu. Na zodpovedanie niektorých z týchto otázok budú využité výsledky štúdie ADVANCE.

Štúdia ADVANCE je veľká multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia využívajúca faktoriálny dizajn 2x2 na určenie efektu zníženia krvného tlaku kombináciou ACE-i/ diuretikum a intenzívnej kontroly glykémie gliklazidom MR na makrovaskulárne a mikrovaskulárne komplikácie. Bolo randomizovaných 11 140 pacientov, u ktorých sa 5,5 rokov sledoval výskyt dvoch kombinovaných primárnych endpointov: 1) nefatálny IM, nefatálna NCMP a KV úmrtie a 2) novovzniknutá alebo zhoršená nefropatia a mikrovaskulárne očné poškodenie. Na záver autor uviedol, že štúdia ADVANCE pravdepodobne poskytne ucelené dáta ohľadne benefitu zníženia TK bez ohľadu na iniciálnu úroveň a intenzívnej kontroly glykémie za horizontom glykemických cieľov a tým zodpovie niektoré dnešné otázky týkajúce sa komplexnosti benefitu týchto dvoch intervencií.

Priama renínová inhibícia – nový prístup ku kontrole TK a orgánovej protekcie

Panel rozpravy na tomto sympóziu viedli prof. M. Weber (USA) a prof. A. Danser (Nizozemsko), ktorí pripomenuli vysokú prevalenciu hypertenzie v Európe, pričom len menej než 10 % európskych pacientov s hypertenziou dosahuje adekvátnu kontrolu svojho TK. Renínový systém vzhľadom na svoju primárnu úlohu v regulácii TK je cieľom početných rozličných antihypertenzných látok, vrátane ACE-i a blokátorov receptorov angiotenzínu II (sartánov). Priama renínová inhibícia je novým liečeb-

ným prístupom k hypertenzii a priame inhibítory renínu (PRI) môžu ponúknuť benefity za horizontom súčasne používaných antihypertenzných liekov. Sympóziu celkovo ponúklo prehľad súčasných antihypertenzných liečebných stratégií s dôrazom potreby efektívnejšej orgánovej protekcie. Boli diskutované novšie mechanizmy účinku PRI s prehľadom kľúčových klinických údajov o prvom PRI-aliskirene a potenciálnych benefitoch zlepšenej kontroly renínového systému pomocou PRI.

Prof. M. Weber (New York, USA)
Inhibícia renínového systému na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení – je potrebná komplexnejšia stratégia?

Renínový systém je kľúčom k pochopeniu patofyziológie hypertenzie a hrá dôležitú úlohu pri regulácii TK. Nárast hladiny angiotenzínu II (AII), spôsobený up-reguláciou renínového systému, je spojený u väčšiny pacientov so srdcovým zlyhaním (SZ) a infarktom myokardu (IM). ACEi a ARB sú efektívne a dobre tolerované antihypertenzíva. Avšak napriek tomu, že poskytujú signifikantnú orgánovú protekciu u pacientov s komorbiditami ako sú srdcové zlyhávanie a nefropatia, zlyhali v očakávanej redukcii KVO a pri zastavení úbytku renálnych funkcií.

Napríklad v štúdii RENAAL (the Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan study) a v štúdii IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) liečba ARB signifikantne spomalila zhoršovanie renálnych funkcií u pacientov s diabeticou nefropatiou. Glomerulárna filtrácia ale nedosiahla normálne hodnoty a u pacientov pretrvávala makroalbuminúria. Zlyhanie ACEi a ARB pri dosahovaní predpokladanej redukcie mortality a morbidita môže byť výsledkom kompenzačného nárastu aktivity renínového systému (RS) spôsobeného (indukovaného) týmito látkami. Uvoľňovanie renínu je inhibované spätnou väzbou ako odpoveď na stimuláciu AT1 receptora. ACE-i a ARB prerušujú túto spätnú väzbu, čo vedie k nárastu aktivity renínového systému a následne teda neposkytujú komplexnú supresiu renínového systému. Súčasná stratégia na zlepšenie supresie renínového systému u pacientov liečených ACE-i alebo ARB sú limitované na liečbu vysokými dávkami ARB, alebo na duálne ovplyvnenie RS kombinovanou liečbou ACE-i/ARB. Vývojom perorálnych priamych inhibítorov renínu, ktoré suprimujú renínový systém v bode jeho akti-

vácie, je k dispozícii nový prístup na zlepšenie kontroly renínového systému.

Na zlepšenie manažmentu KV chorôb je dôležité, aby liečebné stratégie boli optimalizované na zlepšenie compliance a na 24-hodinovú kontrolu TK. Závažným problémom v manažmente hypertenzie je compliance; štúdie monitorujúce medikáciu zistili, že adherencia k antihypertenznej liečbe je neadekvátne u 47 % pacientov. Zlá compliance vedie k nedostatočnej kontrole TK a predstavuje významnú záťaž pre zdravotnícku starostlivosť vzhľadom na nárast rizika vzniku NCMP, IM a renálneho zlyhania. Kolísanie 24-hodinového TK prispieva k nárastu rizika vzniku orgánového poškodenia – skoré ranné výstupy TK sú spojené s nárastom incidencie KV príhod. Smernice pre liečbu preto doporučujú používať dlhodobo účinkujúce medikamenty podávané jedenkrát denne, schopné kontrolovať zníženie TK počas 24 hodín, pretože len tie poskytujú orgánovú protekciu. V závere autor zdôraznil, že ACE-i a ARB poskytujú určitý benefit v rámci KV a renálnej protekcie, ale komplexnejšia kontrola renínového systému využívajúca nové liečebné stratégie má potenciál k ďalšiemu zlepšovaniu KV a renálnych endpointov.

Prof. A. Danser (Rotterdam, Nizozemsko)
Priama renínová inhibícia – nová éra v manažmente hypertenzie

Aktívny renín katalyzuje prvý a rýchlosť limitujúci krok v renínovom systéme, generuje AI zo substrátu angiotenzinogénu. AI je následne konvertovaný angiotenzín konvertujúcim enzýmom (ACE) na AII. Naviazanie AII na AT-1 receptor spôsobuje vazokonstrikciu a retenciu tekutín, a teda aj nárast TK. Chronická aktivácia renínového systému vedie k perzistujúcej elevácii TK, hypertenzii a orgánovému poškodeniu.

Naše súčasné chápanie dôležitosti renínového systému pri poškodení orgánov bolo nedávno posilnené objavením (pro)renínových receptorov. Úloha týchto receptorov nie je ešte úplne pochopená; z iniciálnych údajov sa ale predpokladá, že renín pôsobí na týchto receptoroch ako agonista, väzbou renínu sa môže aktivovať signálny mechanizmus nezávislý na AII. Aliskirén, priamy inhibítor renínu (PRI), blokuje aktívne miesto renínu, a teda inhibuje aj štiepenie angiotenzinogénu. Kontrola aktivity renínu týmto spôsobom znižuje hladiny AI a A II a následne redukuje stimuláciu AT-1 receptorov. ACE-i, ARB a PRI zvyšujú uvoľňovanie renínu.

PRI sú ale jedinečné v tom, že inhibujú aktivitu renínu. Tento efekt sa odráža v znížení plazmatickej renínovej aktivity (PRA) a indikuje komplexnejšiu kontrolu renínového systému. PRI efektívne znižujú TK a môžu mať tiež potenciál zlepšiť orgánovú protekciu. U hypertenzných potkanov produkujúcich humánny renín a angiotenzinogén bolo zistené, že podávaním aliskirénu došlo k zmierneniu kardiálneho a renálneho poškodenia. Vývoj aliskirénu má významné dôsledky pre manažment hypertenzie. Okrem komplexnej kontroly renínového systému majú PRI potenciál účinne znižovať TK a poskytovať orgánovú protekciu.

Prof. R. Schmieder (Norimberg, Nemecko)
Aliskiren – kontrola tlaku krvi priamou inhibíciou renínu

Napriek širokej škále súčasne dostupných antihypertenzív sa odhaduje, že viac ako 70 % ľudí s hypertenziou nemá adekvátne kontrolovaný TK. Aliskiren je prvý perorálny dostupný PRI schopný v monoterapii znížiť TK u pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou. V štúdiu zameranej na dávkovanie 150 mg aliskirenu redukovalo stredný diastolický (DTK) TK o 9,3 mm Hg ($p < 0,005$ vs placebo) a stredný systolický (STK) TK o 11,4 mm Hg ($p < 0,001$ vs placebo). Ďalšia redukcia TK bola pozorovaná u pacientov pri dávke 300 mg (–11,8 mm Hg DTK a –15,8 mm Hg STK; obe $p < 0,0001$ vs placebo). Aliskiren redukuje TK viac ako ramipril a hydrochlorotiazid (HCTZ). V randomizovaných, dvojito slepých štúdiách pacienti užívali aliskiren 150 mg alebo ramipril 5 mg 1krát denne s možnosťou zdvojenia dávky liečby po šiestich týždňoch u pacientov s TK $\geq 140/90$ mm Hg. Monoterapia aliskirenom spôsobila významantne väčšiu redukciu TK po 12-týždňovej liečbe v porovnaní s monoterapiou ramiprilom ($p < 0,01$). V inej randomizovanej dvojito slepej štúdiu monoterapia aliskirenom 300 mg poskytla významantne väčšiu redukciu TK po 12-týždňovej liečbe v porovnaní s monoterapiou HCTZ 25 mg ($p < 0,001$). Odporúčania liečby zohľadňujú, že väčšina pacientov vyžaduje viac než jednu liečebnú látku, aby dosiahli cieľovú hodnotu TK. Kombinácia aliskirenu s HCTZ poskytuje ešte prídavnú účinnosť v znižovaní TK v porovnaní s monoterapiou ($p < 0,05$). Okrem toho u pacientov s DTK > 90 mm Hg po 4 týždňoch liečby s amlodipínom 5 mg pridanie aliskirenu 150 mg spôsobilo najvyššiu redukciu TK v porovnaní s pokračovaním monoterapie amlodipínom ($p < 0,005$).

Kombinovaná liečba efektívne znižuje TK bez zvyšovania incidencie edému, ktorý bol pozorovaný u pacientov liečených vysokou dávkou (10 mg) amlodipínu.

Ambulantné monitorovanie TK poukázalo na to, že aliskiren udržiava redukciu TK po celú 24-hodinovú dávkovaciu dobu. TK zostáva pod bazálnymi hladinami viac než 2 týždne po prerušení liečby. Ako výsledok tohto efektu vynechanie dávky aliskirenu nemá klinicky významný efekt na TK – aliskiren má potenciál zlepšiť kontrolu TK u pacientov, ktorí nemajú dobrú kompliance a ktorí príležitostne zabudnú použiť dávku. Priamy renínový inhibítor aliskiren poskytuje efektívne znižovanie TK v monoterapii, alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami. Okrem toho aliskiren poskytuje 24-hodinovú kontrolu TK. Tieto výsledky ukazujú, že aliskiren má potenciál pomáhať pacientom s hypertenziou dosahovať a udržiavať cieľové hodnoty TK.

Prof. H. Parving (Kodaň, Dánsko)

Výhody zlepšenej kontroly renínového systému

Predpokladá sa, že lepšia kontrola renínového systému ako je dosahovaná v súčasnej dobe liečbou konvenčnými antihypertenzívami, poskytuje lepšiu orgánovú protekciu. Kombinovaná liečba zameraná na supresiu renínového systému môže zefektívniť stratégiu na zlepšovanie orgánovej protekcie. Duálna blokáda renínového systému pri kombinácii ACE-i a ARB poskytuje renálnu protekciu u pacientov s hypertenziou. Avšak aditívny pokles TK je limitovaný v porovnaní s komponentnou monoterapiou. PRI kontrolujú TK ovplyvnením renínového systému v mieste jeho aktivácie. PRI predstavujú novú stratégiu pre duálnu intervenciu renínového systému. V dvoch dvojito slepých randomizovaných štúdiách bol skúmaný antihypertenzívny efekt pri kombinácii PRI s ACE-i alebo ARB. U pacientov s hypertenziou a diabetom bola kombinácia aliskiren 300 mg s ramiprilom 10 mg účinnejšia pri znižovaní TK ako monoterapia ramiprilom 10 mg ($p < 0,05$). Ďalej benefit zníženia TK pri kombináčnej liečbe bol pozorovaný bez ohľadu na mieru kontroly glykémie. U pacientov s miernou a stredne ťažkou artériovou hypertenziou poskytuje kombinácia aliskiren 300 mg s valsartanom 320 mg významne väčšiu redukciu TK nameraného v ambulancii a pri ABPM (obe $p < 0,0001$ v 8. týždni) v porovnaní s komponentnou monoterapiou. Ak má teda kombinovaná liečba aditívny efekt pri znižovaní TK, je potrebné zistiť, či táto liečba zabez-

pečuje lepšiu orgánovú protekciu ako konvenčná liečba. Stupeň renálnej protekcie pri liečbe aliskirenom bude skúmaný v dvoch blížiacich sa štúdiách: AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) a ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints). V štúdii AVOID budú pacienti s artériovou hypertenziou, DM 2. typu a s proteinúriou randomizovaní v dvoch ramenách: 1) na aliskiren (dávka 150 mg postupne titrovaná na 300 mg), alebo 2) placebo, obe v kombinácii s losartanom 100 mg. Štúdia chce skúmať renálnu protekciu poskytovanú losartanom v kombinácii s aliskirenom sledovaním zmien pomeru albumín/kreatinín v moči. V štúdii ALTITUDE budú pacienti s DM 2. typu a nefropatiou dostávať aliskiren alebo placebo ku konvenčnej liečbe, ktorá zahŕňa ACE-i alebo ARB.

Liečba na dosiahnutie cieľových hodnôt TK

V tomto paneli významných expertov boli diskutované viaceré faktory podieľajúce sa v holistickom prístupe na dosiahnutie cieľových hodnôt TK u pacienta so zvláštnym zreteľom na compliance pacienta k liečbe ako limitujúceho faktora. Prednášajúci ozrejmili faktory, ktoré sa podieľajú na compliance a mechanizmy pomáhajúce pacientom zlepšiť vzťah k ich medikácii, vrátane posledných multifacetových podporných patientských programov. Tiež boli diskutované dôkazy spájajúce parametre liekových látok a compliance k liečbe a zlepšenie výsledkov spojených s vyššou compliance s ohľadom na redukciu KV rizika a poškodenia cieľových orgánov.

Prof. G. Calvi (Miláno, Taliansko)

Ako využiť poznatky z klinických štúdií v klinickej praxi?

V súčasnosti sú nepochybne k dispozícii antihypertenzíva, ktoré sú schopné značne redukovať riziko KV mortality a morbiditu v klinických štúdiách. Avšak táto redukcia sa zriedkavo prejavuje v tom istom rozsahu v klinickej praxi. Táto diferenciacia je spôsobená viacerými faktormi, ako napr. vyššou compliance a perzistenciou pacientov k liečbe v klinických štúdiách v porovnaní s reálnou klinickou praxou. V štúdii VALUE zostalo 74 % pacientov na študovanej terapii (valsartan alebo amlodipín) počas celého trvania štúdie – priemerne 4,2 rokov. Na rozdiel od toho v klinickej praxi sa odhaduje,

že polovica pacientov preruší liečbu v čase od 6 mesiacov do 4 rokov. Pacienti s vysokou komplianciou dosiahnu oveľa pravdepodobnejšie kontrolu TK ako pacienti so strednou alebo nízkou komplianciou.

Problém pri dosahovaní dobrej kompliancie a perzistencie súvisí s prevažne asymptomatickou povahou hypertenzie, čo môže viesť k pocitom, že nežiadúce účinky liečby sú horšie ako choroba samotná. Zlá kompliancia súvisí aj inými okolnosťami, ako sú kombinovaná liečba viacerými antihypertenzívmi, zložitý dávkovací režim alebo frekventné dávkovanie, zlá interakcia doktor–pacient, krátke a nedostatočné konzultácie, mylné predstavy pacienta, že „choroba“ je vyliečená, keď dosiahne

cieľové hodnoty TK, alebo že dlhodobá liečba je nebezpečná a poškodzuje pacienta. Efektívna komunikácia s pacientom vedie k lepším výsledkom liečby u mnohých chorôb, vrátane hypertenzie. Dobrá komunikácia slúži na overenie, či pacient je aktívnou súčasťou terapeutického procesu, či má pocit, že je o svojom zdravotnom probléme dostatočne informovaný a či má naňho rovnaký názor ako jeho lekár. Edukačné programy majú za cieľ podporiť pacientov pri užívaní ich liečby, poskytujú možnosti študovať správanie pacientov a ich postoje vzhľadom k liečbe. To pomáha pri vyvíjaní dokonalejších podporných programov, ktoré sú „krajčírsky“ adresné k identifikovaným problémom.

Tabuľka 1

Prečo pacientom s artériovou hypertenziou nevyhovuje ich liečba?

Medikácia	Postoje pacienta	Stav	Lekár
dlhodobé používanie	dlhodobá liečba antihypertenzívmi poškodzuje pacienta	chronický stav	zlá interakcia lekár–pacient (krátka konzultácia, málo zodpovedaných otázok, zriedkavý očný kontakt)
dávkovací režim zložitejší ako 1krát denne	„ochorenie“ je vyliečené, ak sa dosiahnu cieľové hodnoty liečby	asymptomaticita, pacienti sa necítia zle	informácie o požiadavkách pacienta, nie „krajčírsky“ individualizovaný prístup
vedľajšie účinky	nízke povedomie o hypertenzii (liečba, RF, komplikácie)		nejasná komunikácia
nejasné letáky a informačné materiály	používanie liekov vedie k nepriaznivým udalostiam		zastrešujúca osoba

Prof. T. Unger (Berlín, Nemecko)

Faktory, ktoré pomáhajú pacientom dosahovať cieľové hodnoty TK

Zlá kompliancia predstavuje najväčšiu prekážku pri dosahovaní cieľových hodnôt TK a ponecháva pacientov exponovaných vysokému riziku KV mortality a morbidity. Je preto dôležité zhodnotiť jednotlivé antihypertenzíva z hľadiska adherencie a perzistencie v liečbe, aby sa mohol zväčšiť podiel pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty TK. Včasná liečba efektívnym antihypertenzívom je kľúčová pre úspešnú stratégiu znižovania TK. Lieky zo skupín ARB, ACE-i, BKK a tiazidových diuretik poskytujú účinnú redukciu TK. Ich účinnosť môže byť značne posilnená kombinovaním antihypertenzív z rôznych skupín. Dávkovací režim má veľký vplyv na komplianciu.

V metaanalýzach 8 štúdií bol sledovaný pokles kompliancie z 91 % pri dávkovaní 1krát denne na 83 % pri dávkovaní viackrát denne. Ak zvolíme liek s dávkovaním 1krát denne, mali by sme sa rozhodnúť pre taký, ktorý poskytuje stabilnú 24-hodinovú kontrolu TK. ARB, ako napr. valsartan, poskytujú takúto stabilnú kontrolu a majú vysoké trough-peak ratio. Tolerabilita je snád' najdôležitejším aspektom pri zvažovaní ako zlepšiť komplianciu. ARB majú žiadúci vysoký profil tolerability a nižšiu incidencia kašľa ako ACE-i. Niekoľko štúdií preukázalo, že ARB sú spojené s vyššou mierou perzistencie a kompliancie než iné triedy antihypertenzív. Napríklad prerušenie liečby bolo pozorované u ARB – valsartanu počas 1 roka v signifikantne menšej miere (30,6 %) ako u lisinoprilu (35,2 %), amlodipínu (39,7 %) a hydrochlorothiazidu (44,2 %). U mno-

hých pacientov vyžadujúcich kombinovanú liečbu môžu zohrávať dôležitú úlohu fixné kombinácie s ohľadom na perzistenciu v liečbe. Použitím ARB v kombinovanej terapii sa redukuje riziko vzniku periférnych edémov spojených s užívaním BKK a môžu sa zmierniť metabolické komplikácie spojené s užívaním tiazidových diuretík. Antihypertenzívny účinok ARB je značne zosilnený tiazidovými diuretikami, nakoľko pri redukcii volumu spôsobeného diuretikom nedôjde k retencii sodíka a k vazokonstrikcii spôsobenej AII. Vysoká kompliance je spojená s väčšou pravdepodobnosťou dobrej kontroly TK, preto používaním medikamentov s dobrým profilom compliance a perzistencie je možné dosiahnuť vyššiu úspešnosť pri dosahovaní cieľových hodnôt TK.

Prof. E. Agabiti Rosei (Brescia, Taliansko)

Programy, ktoré pomáhajú pacientom dosiahnuť a udržať cieľovú hladinu TK

Nízka hladina compliance a perzistencie sú najdôležitejšími bariérami pri dosahovaní cieľových hodnôt TK. Programy, ktoré zlepšujú compliance a perzistenciu môžu podstatne zlepšiť kontrolu hypertenzie a redukovať KV morbiditu a mortalitu. Boli preskúmané viaceré intervenčné stratégie na zlepšenie compliance antihypertenznej liečby. Z metaanalýzy publikovaných štúdií vyplynulo, že intervencie, ktoré zlepšujú compliance, sú: zjednodušenie dávkovacieho režimu (8–20% zlepšenie), motivácia pacienta a podporné programy (23 %), komplexná zdravotná a organizačná intervencia (41 %). Programy zamerané na pacienta, ktoré spočívajú na častom kontakte s profesionálnym zdravotníkom prinášajú najlepšie výsledky, čo sa týka compliance. Iniciácia a perzistencia dlhodobej liečby si vyžaduje zmenu v správaní sa pacienta. Compliance zlepšujú behaviorálne intervencie zamerané na štádium zmeny, ktorou pacient aktuálne prechádza. V skorom štádiu je najdôležitejšie zamerať sa na zvyšovanie povedomia o prínose liečby pre pacienta, v neskoršom štádiu je vhodné použiť remindery a monitorovacie zariadenia. SFIDA ALL'IPERTENSIONE®/HEATS HYPERTENSION je edukačný program financovaný edukačným grantom spoločnosti Novartis, podporovaný Talianskou hypertenziologickou spoločnosťou (SIIA), Talianskou spoločnosťou všeobecných lekárov (SIMG) a nadáciou G. Quarta. Je to dlhodobý edukačný program, ktorý je zameraný na zlepšenie spolupráce medzi pacientmi, poskytovaťeli zdravotníckej starostlivosti a tými, ktorí

platia túto starostlivosť.

SFIDA ALL'IPERTENSIONE®/HEATS HYPERTENSION je program zameraný zvlášť na pacientov so snahou zlepšiť komunikáciu pri identifikácii a zlepšení psychologických parametrov potrebných pre tento proces. Bezprostredným cieľom je zriadenie siete pacientov a lekárov so snahou zahrnúť neskôr do tejto siete zdravotné sestry, zdravotnícke authority a farmaceutov. Tento program vyžaduje účasť približne 60 000 pacientov, prvá fáza sledovania bude trvať 8 mesiacov a je plánované následné dlhodobé sledovanie.

Prof. B. Dalhöf (Göteborg, Švédsko)

Dlhodobý prínos antihypertenzívnej liečby

Primárnym cieľom antihypertenzívnej liečby je redukcia rizika KV morbidita a mortality. Vývoj KV choroby predstavuje kontinuum, ktoré začína rizikovými faktormi, ako napr. hypertenziou, progreduje do poškodenia cieľových orgánov – hypertrofie ľavej komory srdca, renálnej insuficiencie, a finálne vyúsťuje do klinických príhod ako sú IM, NCMP a smrť.

Arteriálna hypertenzia je spojená so značne zvýšeným rizikom paralelného poškodenia cieľových orgánov. Napríklad mierna renálna dysfunkcia je častá u hypertenzných pacientov a je spojená s preklinickým poškodením cieľových orgánov ako napr. s HLK srdca. Ak už dôjde k poškodeniu cieľových orgánov, je pacient vystavený značne zvýšenému riziku vzniku veľkých KV príhod. ARB ovplyvňujú RAAS, ktorý je súčasťou kardiovaskulárneho kontinua. Aktuálne štúdiá JIKEI HEART poskytla dôkaz o významnej redukcii kombinovaných endpointov KV mortality a morbidita u japonských pacientov s hypertenziou a koronárnou srdcovou chorobou alebo srdcovým zlyhávaním liečených valsartanom (39% redukcia primárneho kombinovaného endpointu v porovnaní s non ARB terapiou). Vo valsartanovom ramene boli signifikantne redukované: novovzniknutá a rekurentná NCMP, hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie, anginu pectoris a disekciu aneuryzmy aorty. ARB sú dôležitým prínosom aj pre pacientov v skorších štádiách KV kontinua. Pôsobia preventívne alebo regresne na poškodenie cieľových orgánov ako sú HLK srdca, zhrubnutie intímy a média, metabolické poruchy, renálna insuficiencia, čo pravdepodobne vysvetľuje ich pozitívny vplyv aj na výskyt klinických príhod. Racionálnosť skorej a agresívnej liečby hypertenzie spočíva v prerušení progresie v rámci KV kontinua,

v prevencii poškodenia cieľových orgánov a redukcii rizika tvrdých endpointov. ARB hrajú dôležitú úlohu pri dosahovaní cieľových hodnôt TK a zadržaní alebo spomalení progresie KV choroby v rámci celého KV kontinua.

Nové dôkazy pre manažment hypertenzie, obličiek a kardiovaskulárnych komplikácií

Spolupredsedia tohto sympózia G. Mancina a M. Böhm zdôraznili, že zápas o efektívnu kontrolu TK je fundamentálnym pre manažment pacienta s arteriou hypertenziou; avšak tak, ako rastie naše povedomie tohto stavu a monitorovacie techniky, musia sa rozvíjať aj naše stratégie manažmentu. S poznáním, že ambulantné monitorovanie TK môže byť užitočným prediktorom rizika, hypertenzia by mala nemala byť dlhšie obmedzená na klinické (oficiálne) merania. Musíme byť tiež realistickí pri dosahovaní cieľových hodnôt TK – a keď považujeme príspevok, že hypertenzia hrá úlohu v celkovom kardiovaskulárnom a renálnom riziku – mali by sme pozerať aj k prídavným a unikátnym prínosom, ktoré môžu ponúknuť niektoré antihypertenzíva. Látky, ktoré môžu účinkovať na RAAS, mohli by hrať dôležitú úlohu pri prevencii alebo spomalení progresie KV a renálnych chorôb. ARB telmisartan dokázal, že poskytuje 24 hodín hladkú kontrolu TK, ale tiež početné ďalšie KV a renálne protektívne vlastnosti, ktoré budú skúmané v nových študijných programoch vrátane AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 DiabEtic patients with Overt nephropathy) a ONTARGET (the ONgoing Telisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). Niektoré zaujímavé nové údaje boli už aj prezentované počas tohto sympózia a ponúkli úvahu, ako budú s tak očakávanými smernicami EHS/EKS široko zasahovať do manažmentu hypertenzie.

Prof. G. Mancina (Miláno, Taliansko)

Nové koncepty v liečbe hypertenzie

Efektívna kontrola TK zostáva fundamentálne dôležitá pre redukcii KV rizika; avšak náš obraz je teraz oveľa viac komplikovaný, pretože kontrola TK nie je prepojená s klinickými meraniami. V štúdiu PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni), ktorá posudzovala a ocenila klinické, domáce a 24-hodinové ambulantné meranie TK u 2051 jedincov vo veku 25–74 rokov z Monzy (Taliansko)

riziko úmrtia počas 131-mesačného sledovania sa zvyšovalo viac s domácim a 24-hodinovým ambulantným TK než s klinickým TK. Tieto zistenia dokázali, že hodnotenie hypertenzie by už nemalo byť viac obmedzené na klinické merania, pretože ambulantné meranie TK je tiež dôležitý prediktor KV a celkovej mortality. Početné štúdie tiež dokázali, že skoré ranné obdobie je kritickým rizikovým časom s rešpektom k vzostupu TK a zvýšenému KV a cerebrovaskulárnemu riziku. Monitorovanie a kontrola skorého ranného TK sú preto extrémne dôležité. Niektoré z týchto dôležitých aspektov kontroly TK a manažmentu celkového KV rizika budú skúmané a aplikované vo veľmi očakávaných revidovaných najnovších smerniciach manažmentu hypertenzie EHS/EKS. S prihliadnutím na manažment totálneho kardiovaskulárneho rizika, hypertenzia často koexistuje s veľkým množstvom iných rizikových faktorov, vrátane metabolického syndrómu, ktorý podstatne zvyšuje dlhodobé riziko mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií. Hypertenzia tiež môže byť zhoršená u obezných jedincov ako dôsledok aktivácie RAAS; blokáda RAAS môže ponúknuť nielen efektívny nástroj na znižovanie TK u týchto vysokorizikových pacientov, ale má tiež pomocné výhody, ako je redukcia oxidatívneho stresu a zlepšenie metabolizmu glukózy. Pleiotropný efekt ARB je v oblasti, ktorá je v súčasnosti pod rozsiahlym výskumom. Napríklad blokáda RAAS môže redukovať množstvo intramuskulárnych tukových zásob a tým zlepšovať inzulínovú senzitivitu u pacientov s abdominálnou obezitou, čo sa overuje v štúdiu TRIM (Telmisartan Reduction of IntraMyocellular fat). Telmisartan je tiež v centre záujmu, pretože preukázal *in vitro* parciálny agonizmus peroxizómového proliferátor-activated receptora gamma. Blokáda RAAS pomocou ARB môže pomôcť ovplyvniť celkové kardiovaskulárne riziko postupne počas kardiovaskulárneho kontinua (od skorých rizikových faktorov k zrejším kardiovaskulárnym ochoreniam a napokon aj k smrti).

Prof. G. McInnes (Glasgow, Veľká Británia)

Dôležitosť trvalého znižovania TK

Prísna kontrola TK je nevyhnutná tak pre kardiálnu, ako aj vaskulárnu protekciu. Meranie TK v ambulantnom (klinickom) zariadení dáva indikácie kontroly, ale neodráža hladiny TK v inom čase. Väčšina pacientov liečených na hypertenziu zlyháva pri dosiahnutí liečebných výsledkov a kontrola je zvlášť nedostatočná smerom ku koncu dávkovacieho in-

tervalu. Nedostatočná 24-hodinová kontrola TK je spojená s poškodením cieľových orgánov, vrátane hypertrofie ľavej komory srdca, cerebrovaskulárneho poškodenia (zvyšená hrúbka intimy, médiu, karotickej artérie a renálnym poškodením/mikroalbuminúria). Navyše, je jasný vzťah medzi skorým ranným zvýšením TK a zvýšenou incidenciou kardiovaskulárnych udalostí, ako je IM, CMP a náhla smrť. Dôležitosť stálej kontroly TK je jasne dokázaná. Kontrola počas celých 24 hodín je nevyhnutná pre útlm skorého ranného TK, ktorý je spojený s nepriaznivými kardiovaskulárnymi a cerebrovaskulárnymi výsledkami. Nedávne dôkazy potvrdzujú, že niektoré antihypertenzívne liečivá (ako napr. blokátor receptorov angiotenínu II – telmisartan) majú viaceré farmakologické výhody, ktoré poskytujú hladkú 24-hodinovú kontrolu TK a zoslabenie skorého ranného zvyšovania TK. Porovnávacie štúdie jednoznačne podporujú výhody telmisartanu. Očakáva sa, že bude nasledovať zlepšená kardiovaskulárna protekcia. Dostupné dôkazy silne podporujú očakávané znižovanie TK počas 24-hodinovej periódy. Farmakologické charakteristiky upozorňujú, že telmisartan môže zohrať dôležitú úlohu pri poskytovaní kardiovaskulárnej protekcie.

Prof. E. Burgess (Calgary, Kanada)
Spomalenie progresie ochorenia obličiek u pacientov s hypertenziou, alebo bez hypertenzie

Je preukázané, že hypertenzia zohráva úlohu pri progresii chronickej obličkovej choroby a zhoršuje nepriaznivé príhody spojené s touto chorobou. Pri ochoreniach obličiek sú zhoršené aj KV mortalita a morbidita. Užívanie antihypertenzív môže redukovat' túto kardiovaskulárnu záťaž. Účinná kontrola TK je nevyhnutná v manažmente pacientov s chronickou obličkovou chorobou, dokonca aj u pacientov s relatívne nízkym systolickým tlakom je vyššie riziko vzniku príhod ako napr. NCMP v porovnaní s ostatnou populáciou. ARB a ACEi spomaľujú progresiu diabetickej mikroalbuminúrie do makroproteinúrie, a preto môže byť ich použitie v skorom štádiu renálneho kontinua výhodné.

Štúdie IDNT a RENAAL preukázali, že u pacientov so zjavnou diabeticou nefropatiou ARB irbesartan a losartan zlepšujú funkčné parametre – dobu zdvojnásobenia úrovně sérového kreatinínu – a losartan signifikantne redukuje percento pacientov vyžadujúcich dialýzu (o 25 %, NNT = 16). Z ekonomického hľadiska podávanie ARB pacientom so zjavnou nefropatiou (po 4 rokoch liečby) ušetrí veľa

peňazí v porovnaní s nákladnou chronickou dialýzou. Viacero kritikov spochybnilo užitočnosť sledovania času zdvojnásobenia úrovně sérového kreatinínu a stavajú ho do pozície náhradného markera renoprotekcie. V štúdii, ktorá testovala ACE-i u pacientov s DM 1. typu sa zistilo, že ak dôjde k zdvojnásobeniu sérového kreatinínu, musia byť takíto pacienti väčšinou do jedného roka dialyzovaní. Použitie tohto náhradného markera umožnilo, že trvanie štúdie mohlo byť kratšie. Nedávno sa ukázalo, že proteinúria nie je práve markerom poškodenia, ale niečo, čo spôsobuje poškodenie obličiek. Analýzou štúdií IDNT a RENAAL sa zistilo, že benefit liečby spočíval v redukcii proteinúrie.

Štúdia AMADEO poskytla ďalšie informácie o renoprotektívnom a antiproteinúrickom účinku telmisartanu. Vo svetle týchto zistení prezentácia autorky zhodnotila prínos liečby ACE-i a ARB pri chronickom renálnom ochorení mimo ovplyvnenia TK a uvážila potencionálny prínos blokády RAAS u normotenzných pacientov s ochorením obličiek.

V aktuálnej štúdii INNOVATION (IncipieNt to Overt: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type II diabetic Nephropathy) sa zistilo, že telmisartan má u normotenzných pacientov renoprotektívne účinky. Účinky telmisartanu nezávislé na jeho pôsobení na TK v súvislosti s renálnymi príhodami u vysokorizikových pacientov boli ďalej skúmané v štúdii ONTARGET. Predpokladá sa, že táto štúdia rozšíri naše vedomosti o prepojení renálnych a kardiovaskulárnych endpointov.

Prof. M. Böhm (Hamburg, Nemecko)
Kardiovaskulárna ochrana v programe štúdie ONTARGET

Štúdia ONTARGET je veľká globálna štúdia, ktorá má za cieľ určiť KV protekciu pri kombinovanej liečbe telmisartan (ARB) a ramipril (ACE-i). V štúdii ONTARGET je 25 620 vysokorizikových pacientov (starších ako 55 rokov a so širokou škálou KV chorôb) zo 40 krajín. Paralelnej štúdie TRANSCEND (Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE inhibitor-iNtolerant subjects wit cardiovascular disease) sa zúčastňuje menší počet subjektov (n = 5926). Jej cieľom je preskúmať účinnosť telmisartanu u pacientov s intoleranciou na ACE-i. Štúdia ONTARGET bude mať dobu sledovania približne 6 rokov a bude v nej zaznamenaných 150 000 pacientorokov. Patofyziologický podklad pre duálnu liečbu v štúdii ONTARGET je dobre známy: RAAS a AII (jeho kľúčový mediátor) zohrávajú úlohu v pro-

cese, ktorý môže významne prispieť k rozvoju KV a metabolických príhod. RAAS je blokovaný telmisartanom a ramiprilom na rozdielnych miestach. Telmisartan blokuje väzbu AII na AT1-receptor a tým predchádza rozvoju vazokonstrikcie a prozápalovým procesom, ktoré sú výsledkom aktivácie AT1-receptora. Ramipril blokuje tvorbu AII. Duálna blokáda teda môže poskytnúť lepšiu KV protekciu ako pri monoterapii. Tieto dva medikamenty sú zaujímavé, pretože ramipril dokázal kardioprotektívny účinok v štúdiu HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation) a telmisartan má viacero farmakologických charakteristík, ktoré sú unikátne medzi ARB, ako napr. dlhší plazmatický polčas, vyššiu lipofíliu a selektívnu PPAR-gamma moduláciu. Niekoľko menších štúdií naznačuje, že kombinácia telmisartan a ramipril môže mať aditívny efekt na redukcii poškodenia cieľových orgánov. Štúdia ON-TARGET bude primárne porovnávať kombinovanú liečbu telisartanu s ramiprilom s monoterapiou ramiprilom a jej vplyv na združený endpoint, ktorý zahŕňa KV úmrtie, NCMP, akútny IM a hospitalizáciu pre kongestívne srdcové zlyhanie. Sekundárne endpointy sú vývoj DM, nefropatia, demencia a fibrilácia predsieni. Viacero menších subštúdií bude preskúmať všetky aspekty orgánovej protekcie. Jedna ABPM subštúdia má za cieľ urobiť 24-hodinovú tlakovú ekvivalenciu medzi jednotlivými ramenami, čo môže slúžiť na demaskovanie aditívnych účinkov liečby, ktoré sú nezávislé na znížení TK.

Prevenia NCMP a koronárnej srdcovej choroby

Prof. J. Deanfield (Londýn, Veľká Británia) Cievna patológia asociovaná s prídavnými rizikovými faktormi

Hoci je ateroskleróza obvykle klinicky prítomná od stredného veku, jej patológia sa rozvíja ďaleko predtým v prvej dekáde života. Vaskulárny endotel je kľúčovým signálom pre dysfunkčnú biológiu zahrnutú v iniciácii a progresii aterosklerózy, rovnako ako v neskoršej patofyziológii vulnerabilných plakov. Endoteliálna dysfunkcia sa ukázala byť prediktívnou KV udalosťou vo viacerých štúdiách.

Preklinická endoteliálna dysfunkcia je spojená s kombináciou klasických rizikových faktorov, ako je hypercholesterolémia, hypertenzia a fajčenie, rovnako ako zápalové vplyvy, detské infekcie, chronické zápalové stavy a stres. Mnoho z týchto riziko-

vých faktorov synergicky vzájomne pôsobí pri indukcii štrukturálnych zmien v artériovej stene. Nedávne dôkazy potvrdzujú, že neskoré KV príhody sú zväčša determinované hladinou kardiovaskulárnych rizikových faktorov v prvých päťdesiatich rokoch života a že včasná minimalizácia týchto rizikových faktorov môže výrazne ovplyvniť neskorší benefit. To zdôrazňuje potrebu liečby mnohých rizikových faktorov od včasného veku na optimalizovanie redukcie „životného rizika“. Včasné zmeny životného štýlu, ako je skončenie fajčenia, zvýšenie pohybovej aktivity, zlepšená diéta môže zvrátiť endoteliálnu dysfunkciu a ovplyvniť priaznivo neskoré kardiovaskulárne výstupy. Avšak na zvládnutie kombinácie zvýšených hodnôt rizikových faktorov, ako je TK, dyslipidémia a ich asociovaná abnormálna vaskulárna biológia, sa môže vyžadovať farmaceutická intervencia. Prelomové štúdie so statínmi (bez ohľadu na vstupné hladiny cholesterolu) ako je Heart Protection Study (2002) preukázali benefit a v štúdiu ASCOT (2003, 2005) liečba hypertenzie a použitie statínov prispeli k hlavnému zlepšeniu KV výsledkov. Celoživotný prístup k manažmentu KV rizika založený na pochopení biológie aterosklerózy počas jej dlhej predklinickej, rovnako ako klinickej fázy s viac agresívnou, širokou a včasnou intervenciou pravdepodobne následne značne redukuje incidenciu KV udalostí a zvyšuje prežívania populácie.

Prof. J. Staessen (Leuven, Belgicko) Znižovanie TK verus pridružené vlastnosti liekov v KV prevencii

Prospektívne kohortové štúdie prevažne ázijskej a kaukazskej populácie jednoznačne preukázali silnú spojitosť medzi incidenciou KV komplikácií a systolickým a diastolickým TK. Tieto vzťahy boli prítomné v každom veku. Riziko rastie kontinuálne bez existencie prahovej hodnoty a začína narastať s hodnotami normotenzie od hodnôt STK 115 mm Hg alebo DTK 75 mm Hg. A čo je ešte dôležitejšie, tieto prospektívne štúdie dokázali, že už malý nárast TK môže spôsobiť výrazné rozdiely v KV endpointoch. V súlade s dlhodobými širokoškálovými prospektívnymi štúdiami, metaregresnými analýzami publikovanými autorom a spol. a s výsledkami iných výzkumných konzorcií sa došlo k záveru, že malý gradient v dosiahnutom STK vysvetľuje väčšinu rozdielov v KV výsledkoch pozorovaných v randomizovaných klinických štúdiách. Táto spojitosť bola zvlášť tesná v prevencii NCMP (komplikácii zvlášť

bezprostredne spojenej s TK) a nevýrazná pre srdcové zlyhanie. Aktuálne metaanalýzy skúmali špecifický renoprotektívny účinok ACE-i a ARB na renálne endpointy u diabetických a nediabetických pacientov nad rámec ich antihypertenzívneho účinku. Aktualizácia metaregresných analýz z roku 2001 a 2003 z pracoviska autora prezentácie sa zaoberala nie len skúmaním dosiahnutého STK medzi skupinami randomizovanými v jednotlivých klinických štúdiách, ale aj liekovými skupinami, interakciou medzi dosiahnutým STK a jednotlivými liekovými skupinami, vekom, rokom publikácie a trvaním sledovania. Autori zahrnuli štúdie porovnávajúce BKK, ACE-i s placebom alebo staršími liekmi. Bolo zistené, že redukcia TK bola najdôležitejším determinantom KV endpointov. Okrem toho sa potvrdilo, že BKK (za horizontom ovplyvnenia TK) v porovnaní s ACE-i sú výhodnejšie v prevencii NCMP (približne okolo 14 %; $p = 0,042$) a opačne to platí pre koronárnu srdcovú chorobu (okolo 10 %; $p = 0,028$). Oproti ACE-i blokátory receptov angiotenzínu II (ARB) neposkytujú redukciu relatívneho rizika pre koronárnu srdcovú chorobu nezávislú na TK. Z predchádzajúcich publikovaných metaregresných analýz sme mohli presne predpovedať redukcia relatívneho rizika pri liečbe amlodipínom verzus valsartanom v štúdií VALUE a nových verzus starších antihypertenzív v štúdií ASCOT. Výsledky týchto dvoch štúdií upozornili, že v týchto štúdiách kontrola TK najviac ovplyvňuje KV endpointy. Bolo potrebných 150 000 až 180 000 randomizovaných pacientov sledovaných 3–5 rokov na demonštrovanie 10–15% benefitu mimo antihypertenzného účinku ohľadne prevencie NCMP pre BKK a prevencie koronárnej srdcovej choroby ACE-i v porovnaní s ostatnými triedami antihypertenzívam. Tieto zistenia naznačujú, že nie špecifické vlastnosti jednotlivých tried antihypertenzív, ale samotné znižovanie TK je kľúčové pre KV prevenciu. U väčšiny pacientov je potrebná optimalizácia liečby rotáciou a kombinovaním niekoľkých liekových skupín na zlepšenie tolerability liečby. Problém, ktorý liek by mal byť použitý na iniciáciu antihypertenzej liečby, zostáva do veľkej miery nevyriešený.

Prof. M. Sturkenboom (Rotterdam, Nizozemsko)
Zlepšenie kvality starostlivosti a adherencie v manažmente kardiovaskulárnych chorôb

Hypertenzia a hypercholesterolémia sú najdôležitejšie liečiteľné rizikové faktory pre KV choroby. Z údajov získaných z klinických štúdií sa odhaduje,

že optimálna kontrola TK a hladiny cholesterolu by viedli k značnej redukcii veľkých KV príhod. Napriek tomu, že sú dnes dostupné účinné antihypertenzíva a hypolipidemické lieky, väčšina pacientov ich nedostáva. Okrem toho veľa liečených pacientov nedosahuje cieľové hodnoty TK a hladiny cholesterolu. Perzistencia a adherencia: WHO odhaduje, že asi polovica pacientov neužíva lieky tak, ako boli predpísané. Jednoročná perzistencia u hypolipidemík je medzi 30–80 % v závislosti od metodiky a štátu, v ktorom sa skúmala perzistencia. Percento pacientov plne adherentných rýchlo klesá po začiatku liečby a pohybuje sa od 20 % v Taliansku a 45 % v USA jeden rok od začatia liečby. Prerušenie liečby je častejšie u pacientov užívajúcich fibráty alebo iné lieky, ktoré znižujú hladiny lipidov, ako pri užívaní statínov. Perzistencia pri začatí liečby antihypertenzívami rýchlo klesá na 45 % v Nizozemsku alebo na 55 % v Taliansku po jednom roku liečby. Percento plne adherentných pacientov je po jednom roku asi 30 %. Asi 20–30 % pacientov je parciálne adherentných k ich liečbe. Štúdie z viacerých krajín ukázali, že najvyššia perzistencia sa dosahuje, ak pacient začne liečbu ARB, ACE-i alebo kalciovým antagonistom.

Adherencia a výsledky liečby: Výsledky nizozemských a talianskych kohortových štúdií naznačili, že vyššia adherencia k antihypertenzívnej liečbe je úzko spojená s dosiahnutím cieľovej hodnoty TK v prevažnej miere u pacientov s miernou hypertenziou. Redukcia STK bolo v priemere o 20 mm Hg a dve tretiny pacientov dosiahlo cieľové hodnoty TK minimálne raz v trojmesačnej perióde. Pacienti s čiastočnou a dobrou adherenciou mali o 33 % a 65 % vyššiu pravdepodobnosť, že dosiahnu cieľovú hodnotu TK ako pacienti so zlou adherenciou. V talianskej kohortovej štúdií s pacientmi na hypolipidemickú liečbu dosiahlo cieľové hodnoty asi 50 % pacientov po jednom roku a bola zistená významná spojitosť medzi adherenciou a dosahovaním cieľových hodnôt. Zlá kompliance na hypolipidemiká zvyšuje riziko reinfarktu myokardu alebo rehospitalizácie.

Zlepšenie adherencie: Faktory ktoré ovplyvňujú adherenciu sú: demografické charakteristiky (vek, pohlavie, rasa), komorbidity, behaviorálne faktory, využívanie zdravotníckej starostlivosti, psychosociálne faktory, subjektívne faktory, finančný tlak, KV status a riziko KV choroby, dávkovací režim. Iniciatíva za zlepšenie adherencie musí byť komplexná, ako bolo preukázané viacerými štúdiami a ako je

odporúčané WHO. Praktickí lekári môžu pozitívne ovplyvniť adhérenciu a rovnako ostatní poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti, aby nebolo potrebné brať naraz veľký počet liekov, bola redukovaná dávkovacia frekvencia, bol výhodný profil lieku z hľadiska nežiadúcich účinkov a neboli veľké náklady na liečbu. Poskytovatelia zdravotníckej starostlivosti môžu napomôcť tomu, aby boli pacienti viac zainteresovaní do svojej liečby.

Záver: Adhérenca a perzistencia pri liečbe anti-hypertenzívami a hypolipidemikami nie je ani zďaleka optimálna. V obidvoch liekových skupinách je lepšia adhérenca spojená s vyššou šancou na dosiahnutie cieľových hodnôt a zlá adhérenca je spojená so zlými klinickými výsledkami. Aby bol plne využitý KV potenciál dnes dostupných vysoko účinných

liekov, musí sa zlepšiť adhérenca a perzistencia. Monitorovanie pacientov je rozhodujúce v prvých mesiacoch.

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
e-mail: msnincak@lf.upjs.sk

Do redakcie došlo 27. 7. 2007

7. konference odborné Společnosti vojenských lékařů, farmaceutů a veterinárních lékařů ČLS JEP

se bude konat ve dnech **24. a 25. října 2007**

na Fakultě vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové

pod patronací
náčelníka zdravotnické služby Armády České republiky
a děkana Fakulty vojenského zdravotnictví UO

Tematické zaměření konference:

1. Vystoupení hlavních odborníků zdravotnické služby AČR
 2. Pokroky v diagnostice a léčbě ve VN a POŠ
 3. Nové poznatky z vojenského zdravotnického výzkumu
 4. Profesní příprava a výcvik, organizace a řízení zdrav. služby, zahraniční mise
-