

---

## PODROBNĚ Z KONGRESU

---

### REDUKCIA TK, OCHRANA ORGÁNOV A KARDIOVASKULÁRNE RIZIKO: ČO JE NOVÉ? 19. kongres Európskej hypertenziologickej spoločnosti, Taliansko, Miláno 12.–16. júna 2009

Marian SNINČÁK

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.,  
Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Košice, Slovenská republika

Prezident EHS v odkaze delegátom kongresu zdôraznil, že podľa výskumov podporovaných WHO sa arteriálna hypertenzia stala číslom 1 v príčinách úmrtí na svete. Napriek mnohým vedeckým poznatkom v posledných niekoľkých dekádach zostáva urobiť na tomto poli mnoho práce. Napriek všetkým snahám o redukciu výskytu koronárnej choroby srdca, cievnych mozgových príhod, zlyhávania srdca a kardiovaskulárnych komplikácií výskyt diabetu a obezity kontinálne narastá na celom svete. Primárna a sekundárna prevencia kardiovaskulárnych ochorení vyžaduje globálny prístup ku kardiovaskulárnemu riziku a hlboko porozumieť mechanizmom arteriálnej hypertenzie.

#### **N. Volpe (Rím, Taliansko): Bremeno hypertenzie a jej kardiovaskulárne dôsledky**

V najbližšej dekáde očakávame nárast záťaže kardiovaskulárnymi ochoreniami (KVO) predovšetkým pre vzostup počtu jedincov s vysoko rizikovým profilom. Najdôležitejším faktorom z kvantitatívneho hľadiska je incidencia arteriálnej hypertenzie. Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) v roku 2020 celosvetovo tu bude okolo pol miliardy jedincov s arteriálnou hypertenziou (AH). Z tohto dôvodu AH reprezentuje najdôležitejšiu štartovaciu čiaru KV kontinua ako začiatok kaskády pokračovania a komplikácií, ktoré nakoniec vedú k väčšine KV príhod. Arteriálna hypertenzia rozvojom štrukturálnych a funkčných KV zmien a renálnych abnormalít, ako je napr. hypertrofia ľavej komory srdca (HLK), diastolická a systolická kardiálna dysfunkcia, akcelerovaná ateroskleróza, mikroalbuminúria (MAÚ) a deteriorácia renálnych funkcií často podporuje začiatok kardiálnych arytmií (najčastejšie fibrilácie predsiení, FiP), ktoré sú veľmi časté u pacientov s AH. Konkrétne dôkladná analýza nedávnych štúdií arteriálnej hypertenzie nám ukázali, že vývoj zlyhávania srdca (SZ) je tak častý ako cievnych mozgových príhod (CMP). Samozrejme vývoj SZ a fibrilácie predsiení má veľký vplyv na klinické výsledky pacientov s hypertenziou, spojené s nárastom morbidít a mortality. Preto moderný liečebný strategický manažment arteriálnej hypertenzie potrebuje byť viac zacielený na prevenciu kardiálnych manifestácií, najčastejšie hypertenznej kardiopatie a jej následkov (ischemická choroba srdca – ICHS, chronic-

kého zlyhávania srdca – CHSZ a FiP), a tak efektívne redukovať kardiovaskulárne riziko u pacientov s arteriálnou hypertenziou.

#### **P. Bramlage (Drážďany, Nemecko): Arteriálna hypertenzia: hodnotenie jej zdravotne-ekonomických implikácií**

Zvýšený tlak krvi (TK) je globálne zodpovedný za zreteľnú KV morbiditu a mortalitu: 62 % cerebrovaskulárnych ochorení (CVO) a 49 % ICHS je vo vzťahu k hodnotám TK > 115 mm Hg! Vzhľadom na vysokú prevalenciu arteriálnej hypertenzie nie je prekvapením, že KV ochorenia stoja európske ekonomiky 192 miliárd € ročne (391 € na obyvateľa). Z toho 57 % je spojených priamo so zdravotnou starostlivosťou a napr. 21 % so znížením produktivity. Morbidita spojená s AH a finančné náklady môžu byť podstatne znížené antihypertenznou farmakologickou liečbou, ako bolo napr. ilustrované v Spojenom kráľovstve: ak za rok dochádza k 300 000 hospitalizačným epizodám pre ICHS, zníženie hospitalizácií o 12 000 (4 %) by potenciálne ušetrilo 29,39 miliónov €; resp. ak by sa dosiahlo zníženie incidence CMP o 9 %, Národná zdravotná služba by ušetrila ročne 2977,69 miliónov €. Priame náklady na liečbu medzi liekovými skupinami sa podstatne líšia a môžu urobiť výber liekov s nižšími dennými nákladmi atraktívnym. Avšak klinické štúdie v poslednej dekáde ukázali, že niektoré subsety látok (ako napríklad irbesartan) sú zvlášť efektívne v určitých skupinách/indikáciách pacientov (napr. pri diabetickej nefropatii). Tieto sú označované ako „nutné indikácie“ v posledných odporúčaní JNC 7 a EHS/EKS. Jednotlivé liekové skupiny sa tiež odlišujú s ohľadom na kompliance a perzistenciu pacientov k liečbe (ARB>ACEi>BKK>>D). Nízka úroveň perzistencie necháva pacientov esenciálne nechránených voči riziku morbidít spojených s hypertenziou, ako to demonštruje zvýšenie počtu hospitalizácií s poklesom úrovne compliance. Náklady všeobecne spojené s ochorením sú vyššie u pacientov s nízkou compliance napriek eliminácii priamych liekových nákladov. Preto je potrebné zohľadniť početné kľúčové premenné pri ekonomickom hodnotení, ako napr. efekt zníženia TK, vedľajšie liekové účinky, compliance a perzistencia liečby, ako aj náklady na liečbu a priame a

nepriame náklady zdravotnej starostlivosti. Ak sa zohľadnia tieto kritériá, nominálne drahšie lieky sa ukázali ako lacnejšia voľba v liečbe artériovej hypertenzie a asociovej morbidity.

**M. Burnier (Lausanne, Švajčiarsko): Prínos sartanov v redukcii bremena artériovej hypertenzie**

Artérová hypertenzia je veľmi rozšíreným ochorením v bežnej populácii a je spojená s nárastom rizika rozvoja KV a renálnych komplikácií. Blokátory systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), ako napr. blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB, sartany), efektívne znižujú TK a môžu redukovať KV komplikácie artériovej hypertenzie. V monoterapii, alebo v kombinácii s diuretikami (D) a v poslednej dobe s blokátormi kalciových kanálov (BKK) sartany poskytli príležitosť na zníženie a normalizáciu TK vo veľkých skupinách pacientov, často s vysokým KV rizikom (nedávne štúdie INCLUSIVE a COSIMA, 2005). Spojenie ARB a diuretík je zvlášť účinné u pacientov s hypertenziou, ktorí sú ťažko liečiteľní, ako sú napr. pacienti s cukrovkou 2. typu (DM 2. typu), metabolickým syndrómom (MS) zlyhaním obličiek, obezitou a u Afroameričanov a Hispáncov. Nedávne štúdie u pacientov s miernou a ťažkou artérovou hypertenziou dokázali, že začiatok liečby s kombináciou fixnej dávky ARB a diuretík signifikantne zvyšuje pravdepodobnosť kontroly TK, dovoľuje väčšej časti pacientov dosiahnuť ich cieľové hodnoty TK než monoterapia, s porovnateľnou bezpečnosťou. U pacientov s DM 2. typu ARB ukázali spomalenie progresie renálneho ochorenia do konečného štádia renálneho zlyhania (ESRD) a ochraňujú pred rozvojom mikro- a makroalbuminúrie (klasické štúdie s irbesartanom, 2001). Sartany sú tiež efektívne u pacientov s AH a hypertrofiou ľavej komory srdca (HLK), avšak nemajú žiadny efekt na morbiditu a mortalitu u pacientov so zlyháváním srdca (SZ) a zachovanou ejekčnou frakciou (CHARM-2003, štúdia s irbesartanom, 2008). Rozsiahlejšie používanie ARB celosvetovo, v monoterapii alebo v kombináciách by malo pomôcť znížiť bremeno hypertenzie jej KV následkov.

**P. Dorian (Toronto, Kanada): Od hypertenzie k fibrilácii predsiení: existuje nová paradigma v manažmente predsieňovej fibrilácie?**

Artérová hypertenzia je najčastejším ochorením spojeným s FiP (Kannel, 1998; Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, 2005). Celkovo 50–80 % pacientov s FiP má artérovú hypertenziu. Okrem toho pacienti s AH majú 25 %, 15-ročné riziko vzniku FiP, ak majú HLK srdca. U pacientov s FiP je často artérová hypertenzia „podliečená“, napr. v štúdií SPAF (1966) polovina pacientov má systolický TK (sTK) vyšší než 140 mm Hg a v štúdií ACTIVE-W (2006) bol priemerný sTK 133 mm Hg.

Ďalšie všeobecné prispievajúce faktory FiP vrátane obezity a spánkového apnoe – môžu spôsobiť AH (Fuster, 2006). Agresívna liečba artériovej hypertenzie pravdepodobne redukuje riziko FiP. V niektorých (ale nie vo všetkých) štúdiách používanie ARB alebo ACE-i je lepšou alternatívou prevencie výskytu alebo rekurencie FiP. V štúdií LIFE (2005) u pacientov s FiP a HLK srdca boli sartany superiorne k liečbe beta-blokátorom (BB) pri prevencii novo vzniknutej FiP. Zdá sa pravdepodobné, že opatrná kontrola artériovej hypertenzie prináša benefit v prevencii FiP a je plauzibilné, že ARB alebo ACE-i môžu byť zvlášť efektívne pri tomto zámere. Štúdia ACTIVE-I bude posudzovať potenciálne benefity ARB (irbesartanu) versus placebo pri prevencii alebo redukcii vaskulárnych príhod u pacientov s FiP, rizikovými faktormi (RF) pre cievnu mozgovú prírodu. Táto medzníková štúdia prehĺbi naše pochopenie úlohy RAAS vo vzťahu k cievnyim ochoreniam.

**S. Laurent (Paríž, Francúzsko): Nahradia BKK v kombinovanej liečbe artériovej hypertenzie diuretiká?**

Odporúčania EHS/EKS, 2007 pre manažment artériovej hypertenzie trvajú na rozličných výhodách kombinovanej liečby: komplementárny mechanizmus účinku, zlepšenie tolerancie, skoršia kontrola tlaku krvi, zjednodušenie liečby a optimalizácia compliance. Používanie kombinovanej liečby je vysoko žiaduce u pacientov s vysokým KV rizikom alebo s poškodením cieľových orgánov. Odporúčané sú početné asociácie: ACE-i plus diuretiká alebo BKK, ARB plus diuretiká alebo BKK, BKK+ diuretiká alebo beta-blokátory. Vo väčšine veľkých klinických štúdií na efektívne zníženie TK bola široko použitá kombinácia dvoch alebo viacerých látok, ktorá dosiahla predurčené ciele TK a redukcii KV príhod. V posledných klinických štúdiách (vrátane ACCOMPLISH, ASCOT, ADVANCE, LIFE a VALUE) blokátory RAAS (ACE-i a ARB) boli kombinované s diuretikami alebo s BKK. Či BKK preukázali vyšší protektívny účinok pred vznikom KV príhod ako diuretiká, keď boli kombinované s blokátormi RAAS, naznačila štúdia ACCOMPLISH, ktorá porovnávala tieto dve kombinácie. Štúdia ACCOMPLISH ukázala, že kombinácia benazepril-amlodipín (ACE-i+BKK) redukovala relatívne riziko združeného ukazovateľa KV morbidita–mortality (vrátane infarktu myokardu – IM, a cievnych mozgových príhod – CMP) o 19,6 % v porovnaní s liečbou kombináciou benazepril-hydrochlorotiazid (ACE-i plus D), a to napriek ľahkému rozdielu v redukcii (0,7 mm Hg) brachiálneho systolického TK (sTK). Farmakodynamické údaje sú konzistentné s týmito výsledkami. BKK môžu byť spojené s vyššou regresiou poškodenia artérií než diuretiká. BKK sú

zvlášť schopné znížiť sympatomimetickú vazokonstrikciu a hypertrofickú remodeláciu – zatiaľ čo diuretiká môžu ponechať opačný, alfa-adrenergý tónus pôsobiaci na stenu artérií. Avšak farmakokinetické štúdie porovnávajúce účinky týchto dvoch typov kombinácií na regresiu poškodenia cieľových orgánov (HLK, GFR, albuminúria, centrálny pulzový tlak a „stiffness“ artérií) sú vzácne a sú potrebné ďalšie štúdie. Výber antihypertenznej farmakologickej liečby vyžaduje vziať do úvahy tiež toleranciu a vedľajšie účinky. Napríklad blokátory RAAS môžu redukovať edémy dolných končatín a hypokaliémiu indukovanú diuretikami. Schopnosť danej kombinovanej liečby mať KV preventívne účinky je nielen závislá na znížení brachiálneho TK, ale tiež na jeho schopnosti redukovať centrálny sTK a PP a viesť k regresii poškodenia cieľových orgánov. V tomto smere sú potrebné ďalšie farmakodynamické a veľké klinické štúdie pre jasnú determináciu, či BKK môžu nahradiť diuretiká, ak sú kombinované s blokátormi RAAS pri liečbe artériovej hypertenzie.

#### **C. Borghi: Nová fixná kombinácia lercainidipín/enalapril**

Podľa SZO sú kardiovaskulárne ochorenia najdôležitejšou príčinou na celom svete a predpokladá sa, že ich klinický vplyv sa bude počas ďalších 25 rokov ďalej zvyšovať. Napriek kontinuálnemu zlepšovaniu liečby KVO posledné údaje publikované v USA popisujú situáciu progresívneho nárastu hospitalizácií pre tieto ochorenia. Medzi možnými príčinami je nedostatočná kontrola KV rizikových faktorov, vrátane artériovej hypertenzie, ktorej kontrola neprevyšuje 30 % liečenej populácie. Medzi možné riešenia patrí častejšie používanie liekových kombinácií, ktoré zlepšujú kontrolu artériovej hypertenzie a klinické výsledky v hypertenznej populácii. V posledných odporúčaní bola zdôraznená podpora metóde používania liekových kombinácií ako druhej línie stratégie u pacientov, ktorí nedostatočne reagujú na monoterapiu, alebo prvá línia postupu u vysoko rizikových pacientov. Medzi rôznymi kombináciami antihypertenzných látok je tak špecificky odporúčaná kombinácia ACE-i a BKK, ktorá bola dokázaná ako veľmi efektívna vo viacerých klinických štúdiách. Lercainidipín a enalapril bol testovaný v kombinácii u pacientov so širokým rozsahom hodnôt TK s poklesom hodnôt v takom rozsahu, aký nebol dosiahnutý žiadnou z týchto látok v monoterapii. Podobný aditívny efekt bol pozorovaný u chorých s DM 2. typu, kde lepšia kontrola TK bola zjavná u pacientov, ktorí len čiastočne odpovedali na monoterapiu lercainidipínom, alebo ACE-i jednotlivo. V ďalšom prípade kombinovaná liečba u nedostatočne odpovedajúcich pacientov vedie k významnému nárastu proporcie pacientov,

ktorí dosiahli TK pod normálnou úrovňou. Podobný benefit bol pozorovaný u staršej populácie, kde liečba lercainidipínom a enalaprilom, ktorá viedla k poklesu oboch zložiek (sTK, dTK) a progresívnemu nárastu počtu pacientov odpovedajúcich na liečbu. Priaznivý účinok kombinácie lercainidipín a enalapril mohol byť zvýšený u pacientov s DM 2. typu s ohľadom na metabolický profil, kontrolu glykémie a inzulínovej senzitivity.

#### **D. Clement (Gent, Belgicko): K sofistikovanému hodnoteniu kardiovaskulárneho rizika – nové merítka poškodenia orgánov**

Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie (2007) zdôraznili význam hodnotenia celkového kardiovaskulárneho rizika u pacientov s artériovou hypertenziou. V mnohých štúdiách, prevažne v epidemiologickom kontexte, bolo dokázané, že často malé zvýšenie TK sa môže stať veľkou hrozbou v prípade, že sú prítomné tiež ďalšie rizikové faktory. Takéto podmienky sú klinikmi často podcenené a môžu skutočne viesť k nedostatočnej liečbe so všetkými dlhodobými komplikáciami.

Posledné roky reflektovali uvedenú líniu; často nízka úroveň orgánového poškodenia, kedy asociácia s ostatnými rizikovými faktormi alebo nepatrným ochorením môže viesť k závažnému zvýšeniu celkového rizika. Tieto okolnosti stimulovali klinikov a výskumníkov zamerať pozornosť pri artériovej hypertenzii orgánovému poškodeniu – často vtedy, ak ešte nedosiahlo klinickú úroveň. Preto bol použitý termín „subklinické“ orgánové poškodenie.

MAÚ je dobrým markerom skorých zmien funkcie obličiek. Vyšetrenie je celkom ľahké a normálne limity sú celkom dobre definované. Pomer cena/benefit je excelentný a existuje dobrá korelácia k prognóze. Klinikci však ešte nedoceňujú uvedenú metodiku v rutinej praxi a prehliadajú hodnotu, ktorú môže priniesť pri odhadovaní prognózy.

Elektrokardiogram má prognostickú hodnotu na úrovni srdca. Počas dlhého obdobia sa vyvinuli početné skórovacie systémy a hľadala sa korelácia k dlhodobej prognóze. EKG je lacné a rýchle vyšetrenie. Posledné údaje dokazujú, že prognostická informácia môže byť získaná dokonca pri poklese amplitúdy kmitu-R medzi „normálne“ hodnoty. Aj index rameno členok (ankle brachial artery pressure index) je uvažovaný v tom istom kontexte (ABI). Technika je veľmi nápomocná pri diagnostike ochorení periférnych artérií s veľmi prísou koreláciou k dlhodobej prognóze.

V posledných rokoch bolo pri artériovej hypertenzii klinikmi pozabudnuté funduskopické vyšetrenie. Nové poznatky však poukazujú, že obraz pri zrakovej inšpekcii môže byť fotografovaný, skenovaný a počítačovo digitalizovaný a poskytuje dobre

kvantifikovateľnú informáciu. Záver: Celkové kardio-vaskulárne riziko je definované RF alebo poškodením orgánov, ktoré majú jasne klinicky dôležité hodnoty. Subklinické orgánové poškodenie by mohlo priniesť nové informácie o dlhodobej prognóze, a to najmä v prípadoch, ak sa zachytia spoločne viaceré zmeny. Analýza týchto zmien by mohla otvoriť novú cestu pre oveľa skoršiu liečbu a dúfajme aj oveľa efektívnejšiu prevenciu hypertenzných zmien v KV systéme, ktoré dlhodobo vedú k vzniku nepriaznivých udalostí.

#### **G. Mancia: Manažment hypertenzie: výzva v klinickej praxi**

Artériová hypertenzia je hlavnou príčinou KV morbidity a mortality, preto jej prevencia a liečba zostáva celosvetovo veľkou výzvou verejného zdravia. Napriek pokrokom antihypertenznej liečby a iniciatívam na zlepšenie detekcie a manažmentu, väčšina pacientov liečených na AH v klinickej praxi nemá svoj tlak krvi kontrolovaný k cieľovým hodnotám podľa medzinárodných odporúčaní. Kontrola je dokonca výnimočná pre ambulantný TK, ktorý poskytuje lepšiu koreláciu s KV výsledkami než oficiálne meranie TK. Toto má kruciálne následky pre verejné zdravie, pretože redukcia TK je vysoko prínosná. Existujú početné dôvody nedostatočnej kontroly TK, a to v celosvetovom merítku u hypertenznej populácie. Nízka kompliance je najčastejšou príčinou; je primárne úmerná výskytu nepriaznivých liekových účinkov, ale tiež ďalším faktorom, ktoré zahŕňajú komplex liečby, percepcie neadekvátnej účinnosti a cene predpisovaných liekov. Okrem toho pacienti sa pýtajú na potrebu celoživotnej liečby pri asymptomatických stavoch medicáciou, ktorá môže mať vplyv na ich dennodenný život. Veľká populačná talianska štúdia zistila, že 1/3 až 1/5 pacientov danú iniciálnu monoterapiu preruší v rozsahu 6 mesiacov až 5 rokov. V tejto populácii bola najvyššia compliance pozorovaná pri liečbe sartanmi (ARB, AIIA) pred všetkými ostatnými triedami antihypertenzív. Používanie ARB bolo spojené s najnižšou incidenciou vedľajších účinkov medzi antihypertenzívami, čo môže vysvetliť spojitosť s najvyššou adherenciou. Klinická nečinnosť, tj. zlyhanie činnosti lekárov tvárou k neadekvátnej kontrole TK je ďalšou závažnou príčinou veľkého počtu hypertenzných pacientov s hodnotami TK, ktoré zostávajú nad 140/90 mm Hg, ako je poddávkovanie a obmedzené používanie kombinovanej liečby. V porovnaní s prerušením liečby v talianskej štúdii bol pozorovaný oveľa nižší výskyt „prepnutia“ na inú alternatívnu monoterapiu a kombinovanú liečbu. Použitie intenzívnejšie účinných antihypertenzív s dlhodobým účinkom a dobrou toleranciou, s účinnosťou, ktorá presahuje 24-hodinovú dávkovaciu periódu, má pravdepodobne

najväčší účinok. Stratégie, ktoré zvyšujú adherenciu k liečbe, môžu byť využité na optimalizáciu kontroly TK a vedú k lepším klinickým výsledkom.

#### **S. Jarvis (Londýn, Veľká Británia): Konfrontácie rozpakov nad hypertenziou – perspektívy praktického lekára**

Artériová hypertenzia je dobre dokumentovaná ako veľký rizikový faktor IM a NCMP a získané benefity sú mimo polemiky. Avšak niektoré momenty manažmentu TK sú ešte viacmenej vzdialené konsenzu. Národné a medzinárodné odporúčania varujú v svojich odporúčaníach s ohľadom na prahy intervencie, ciele liečby, hodnoty ambulantného merania TK, ktoré látky použiť, v ktorom stupni a u ktorých pacientov. Aj v 21. storočí sa na mnoho otázok okolo artériovej hypertenzie ešte len začína odpovedať. V poslednej dekáde bolo hodne otázok okolo beta-blokátorov v hierarchii liečby artériovej hypertenzie a ich miesto sa hľadalo v mnohých štúdiách. Zatiaľ čo už pred rokmi bola dokázaná redukcia cerebrovaskulárnej morbidity u starších pacientov, až v roku 2008 prišla prvá štúdia, ktorá dokázala, že adekvátne kontrolovaná TK tiež redukuje CV mortalitu u starších jedincov. Rok 2008 sa tiež spája s prvou štúdiou, ktorá jednoznačne a definitívne potvrdila, že sartany v prevencii KV príhod boli „neinferiorné“ k zlatému štandardu liečby ACE-i v ochrane vysoko rizikových pacientov. Niektoré národné smernice pokračujú v odporúčaníach monoterapie ako liečby prvej línie pre všetkých hypertenzných pacientov, zatiaľ čo ďalšie odporúčajú v tomto smere na použitie kombinovanú liečbu. Praktický lekár je často tvárou v tvár k pacientovi, ktorý sa nedostatočne stará o niektorú z kategórií ochorení. V „skutočnom živote“ je nesúlad oveľa vyšší ako v klinických štúdiách; tolerabilita a liekové interakcie ako aj bezpečnosť, cena a účinnosť liečby majú veľký vplyv na dosiahnutie úspechu. Praktický lekár je často v rozpakoch, zmätený a v konflikte s nátlakom obsahujúcim cenu, lokálne a národné ciele a potrebami pacienta.

#### **K. Narkiewicz (Gdaňsk, Poľsko): Zacielené na RAAS – uholný kameň modernej antihypertenznej liečby**

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém zohráva fundamentálnu fyziologickú úlohu pri regulácii TK a hladiny sodíka a patologickú rolu pri vývoji vysokého tlaku krvi. Látky, ktoré blokujú RAAS majú silný antihypertenzný účinok a bolo tiež naznačené, že koncentrácie renínu by mohli byť uvažované v manažmente artériovej hypertenzie. Významná je tiež skutočnosť, že hlavné triedy antihypertenzných látok pôsobia na aktivitu RAAS. ACE-i a beta-blokátory (A- a B-typ látok) inhibujú aktivitu RAAS, zatiaľ čo BKK a diuretiká (C- a D-typ)

stimulujú aktivitu RAAS. Okrem toho sú významné korelácie v dĺžke odpovede TK medzi A a B typom, a medzi triedou C a D-látok. Väčšia redukcia TK môže byť dosiahnutá kombináciou látok týchto skupín. Účinky týchto látok na aktivitu RAAS tak poskytujú racionálnu základňu pre výber liekov na antihypertenznú liečbu. Dôležitosť kombinovanej liečby artériovej hypertenzie je významným faktom, ktorý širokoškálové klinické štúdie opakovane potvrdili: na dosiahnutie cieľových hodnôt TK sú vyžadované dve alebo viaceré rozličné látky. Určité látky, ktoré priamo cielia na RAAS (ako ARB a ACE-i) sú vhodné pre použitie v kombinovanej liečbe. Bolo to potvrdené metaanalýzami klinických štúdií, ktorých údaje dokázali, že vyššie dávky ACE-i a ARB môžu byť použité pri kombinovanej liečbe artériovej hypertenzie bez zvýšenia počtu vedľajších účinkov. Obe skupiny látok potvrdili redukciu rizika CMP a KV príhod, ale je treba poznamenať, že ACE-i môžu spôsobovať problémy s tolerabilitou. Bolo to potvrdené v štúdiu ONTARGET (the ONGoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), ktorá potvrdila signifikantne redukovaný výskyt kašľa a angioedému v skupine liečenej ARB v porovnaní s ACE-i (Yusuf a spol., 2008). Sartany tak zohrávajú dôležitú úlohu v manažmente artériovej hypertenzie, čo vyzdvihuje otázku: Sú všetky ARB rovnaké? Jednou z ciest na posúdenie je využitie 24-hodinovej monitorácie TK (ABPM), ktorá potvrdí 24-hodinovú kontrolu TK – dôležitý faktor pre ARB, ktoré sú podávané v dávke 1krát denne. Hodnoty TK získané pri ABPM tiež poskytujú dobrú predikciu KV mortality a nie sú alterované white-coat efektom, nedostatočnosťou techniky alebo adherenciou ap., s čím je spojené meranie TK v ambulantnom či klinickom prostredí alebo domácim meraním TK. Posledné metaanalýzy účinnosti ARB hodnotili štúdie, ktoré použili ABPM na hodnotenie kontroly TK. Potvrdili, že zmeny systolického (sTK) a diastolického tlaku krvi (dTK) merané pomocou ABPM počas 24 h, počas periódy nočného odpočinku a v posledných 4–6 h dávkovacieho intervalu majú signifikantný vzťah k použitému ARB; použité ARB vplyva na úroveň kontroly TK. Metaanalýzy nemali za cieľ identifikovať, ktorý ARB poskytuje najlepšiu redukciu TK v priebehu 24 h, závery môžu však byť zjavné z výsledkov, ktoré potvrdili, že olmesartan medoxomil konzistentne viedol k výraznej redukcii sTK a dTK počas rozličných periód registrácie ABPM. Podporujú to štúdie, v ktorých bol olmesartan medoxomil priamo porovnávaný s ďalšími ARB: olmesartan viedol k vyššej redukcii TK a lepším výsledkom v dosahovaní cieľových hodnôt TK (Oparil a spol., 2001; Brunner a spol., 2003; Nakayama a spol., 2008) než látky, s ktorým

mi bol porovnávaný (losartan 50 mg/deň, valsartan 80 mg/deň, irbesartan 150 mg/deň, candesartan 8 mg/deň), vrátane počas nočného odpočinku a posledných hodín dávkovacieho intervalu (Smith a spol., 2005; Brunner a spol., 2006). Inhibícia RAAS cestou blokády AT1 receptora je logickou a afektívnou základňou pre manažment artériovej hypertenzie a redukciu KV rizika. Rozličné poznatky o sartanoch ohľadom ich schopnosti poskytnúť efektívnu blokádu RAAS počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu potvrdzujú, že niektoré látky, ako napr. olmesartan, môžu poskytnúť vyšší stupeň kontroly TK než iné ARB.

#### **G. Viberti (Londýn, Veľká Británia): ARB – dôkazy protektívnych účinkov za horizontom kontroly TK**

Vzťah medzi RF, ako napr. artériová hypertenzia a diabetes mellitus, a rizikových foriem KV a renálnych poškodení je známy ako kardiovaskulárne kontinuum (Dzau a spol., 2006). Angiotenzín II zohráva úlohu pri mnohých patologických procesoch vedúcich ku kardio-renálnemu orgánovému poškodeniu a látky, ktoré inhibujú RAAS, ako napr. ARB, môžu redukovať riziko príhod ako IM, CMP a rozvoj konečného štádia renálneho ochorenia (Ruilope a spol., 2005). Prínos ARB je zjavný v rôznych štádiách kardio-renálneho kontinua. V štúdiu LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint) u pacientov so značným orgánovým poškodením, ktorí užívali liečbu založenú na losartanovom režime, došlo k signifikantnej redukcii cievnych mozgových príhod v porovnaní s jedincami, ktorí používali atenolol, napriek podobnej redukcii TK (Dahlof a spol., 2002). U pacientov s DM typu 2 s menej pokročilým poškodením orgánov nedávna štúdia potvrdila pri liečbe založenej na valsartane signifikantné zlepšenie arteriálnej tuhosti (stiffness) a exkrécie albumínu v porovnaní s amlodipínovým režimom pri porovnateľnej úrovni kontroly TK (Karalliedde, 2008).

Liečba ARB sa ukazuje byť prínosná v liečbe diabetickej nefropatie. V štúdiu RENAAL (the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) u pacientov so zjavnou proteinúriou, pokročilým štádiom kardio-renálneho ochorenia liečením losartanom sa potvrdila signifikantná redukcia a zníženie rizika vzniku konečného štádia renálneho ochorenia priemerne o 2 roky (Brenner a spol., 2001). Ďalšia analýza štúdie RENAAL ukázala, že k čím väčšej redukcii PÚ došlo v prvých 6 mesiacoch, tým nižšie bolo riziko KV príhod a zlyhávania srdca. Štúdia MARVAL (the MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan in patients with type 2 diabetes mellitus) zahŕňala pacientov s menej pokročilým, ale klinicky detekovateľným orgánovým poškodením (perzistujúca MAÚ). Pacienti s liečebným režimom valsartanu preukázali signifi-

kantnú redukciu UAE (urinary albumin  $\times$  cretion rate) v porovnaní s amlodipínom, napriek porovnateľnej úrovni TK v každej skupine. Regresia k normoalbuminúrii bola pozorovaná u väčšiny pacientov liečených valsartanom v porovnaní s amlodipínovou liečbou (Viberti a spol., 2002). Nové štúdie s olmesartanom potvrdzujú a rozširujú naše poznatky o kardioprotektívnych účinkoch ARB. V štúdiu MORE (the Multicentre Olmesartan athero-sclerosis Regression Evaluation) sa potvrdilo, že dvojročná liečba režimom založeným na používaní olmesartanu medoxomil významne redukovala objem väčšiny karotických plakov v porovnaní s liečbou založenou na používaní atenololu (50–100 mg/deň). Štúdia OLIVUS (the impact of OLmesartan on progression of coronary atherosclerosis; evaluation by IntraVascular UltraSound) tiež potvrdila, že 14-mesačná liečba olmesartanom má regresný efekt na aterosklerotické plaky u pacientov so stabilnou anginou pectoris a léziami koronárnych artérií (Hirohata a spol., 2008). U pacientov s menej pokročilým orgánovým poškodením (štúdia VIOS, the Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) ukázala, že jednoročná liečba olmesartanom normalizovala vaskulárnu remodeláciu v malých rezistenčných artériách (redukcia pomeru hrúbka steny: lumen) v porovnaní s režimom atenololu. Liečba olmesartanom tiež významne redukovala rôzne sérové markery zápalu, vrátane vysokosenzitívneho C-reaktívneho proteínu v štúdiu EUTOPIA (the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (Flisser a spol., 2004). Štúdie ako napr. LIFE, MARVAL, RENAAL a MORE potvrdili, že ARB majú schopnosť retardovať alebo viesť k regresii kardio-renálnych orgánových poškodení. Nové štúdie ako napr. ROADMAP (the Randomised Olmesartan And Diabetes Micro-Albuminuria Prevention), majú posúdiť, či môže byť zabránené výskytu MAÚ (resp. vymiznutiu MAÚ) u pacientov s DM typu 2 s normoalbuminúriou (Haller, 2006) a pomôžu dokázať, či liečba ARB je prínosná pri všetkých stupňoch kardio-renálneho kontinu.

### **J. Redon (Valencia, Španielsko): Kríza hypertenzie – výzva k činu**

Globálna záťaž artériovou hypertenziou je obrovská a stále stúpa. V roku 2001 celosvetovo sa podieľal príspevok AH na 7,6 miliónoch predčasných úmrtí (Lawes a spol., 2008). Vzájomný vzťah medzi AH a nárastom rizika KVO je dokázaný. Využitie cieľových TK ako aj cieľov liečby na redukciu KV rizika je podporovaný súčasnými odporúčaniami EHS/EKS pre liečbu hypertenzie. Tieto vyjadrujú odporúčanie, že TK by mal byť redukovaný prinajmenej na hodnoty pod 140/90 mm Hg a k nižším

hodnotám, ak sú tolerované u všetkých pacientov s hypertenziou. Avšak hoci odporúčania poskytujú jasný návod na cieľové TK a rady na životný štýl, aktuálne hodnoty cieľových TK sa dosahujú v klinickej praxi všeobecne veľmi nedostatočne, najmä v Európe. Napriek tomu vieme, že liečebné úsilie, napr. v nových štúdiách o zvýšenom používaní antihypertenzných liekov, je spojené so signifikantnou redukciou veľkých KV príhod, vrátane CMP, SZ a IM (Campbell a spol., 2009). Veľmi dôležitými otázkami sú: Prečo existuje kríza v kontrole TK a čo môžeme proti tomu urobiť? Preto bola formovaná pracovná skupina z celej Európy, ktorá analyzuje spoločne mnohé roky klinickej práce, diskutuje výzvy proti nekontrolovanej artériovej hypertenzii. Úloha pracovnej skupiny bola nazvaná „Výzva k činu“, ktorá bude definovať celú škálu súčasnej situácie, preskúma vplyv nekontrolovanej hypertenzie, definuje výzvy pre klinikov a podnieti jednoduché akcie na rapidnú zmenu súčasnej kritической situácie v kontrole hypertenzie. Klinické potreby mnohých pacientov s AH sú nedosiahnuté napriek dostupnosti efektívnej antihypertenznej terapie, zhodnoteniu celkového rizika a súčasným odporúčaniam o manažmente. Pracovná skupina identifikovala „vyzývajúceho pacienta“ ako primárny cieľ pre rozhodnutie. Vyzývajúci pacient je definovaný ako neliečený, alebo pacient, ktorý nedosahuje cieľ liečby s minimálnou hodnotou < 140/90 mm Hg. Pracovná skupina v prehľade podčiarkuje 6 výziev na efektívnu kontrolu hypertenzie: 1. Neadekvátna primárna prevencia (nedostatočná diéta alebo absencia fyzického cvičenia prispievajú k zväčšeniu hypertenznej populácie), 2. Mylné povedomie o riziku (mnoho lekárov podceňuje riziko vyššieho než cieľového TK a preceňuje úspech nimi poskytovanej liečby), 3. Potreba jednoduchosti (rozličné cieľové hodnoty TK a hodnotenie rizika spôsobujú zmätok. Komplikované liečebné režimy redukujú adhérenciu pacienta), 4. Liečebná nečinnosť či zotrvačnosť (často chýba príležitosť na efektívne sledovanie pacienta a korekcie liečby), 5. Nedostatok povedomia pacienta (pacienti zlyhávajú v implementácii odporúčaných zmien životného štýlu, nedostatočná je adhérenca k liečbe), 6. Štruktúry zdravotnej starostlivosti a politika (väčšina zdravotných systémov neposkytuje dostatočné zdroje na efektívnu kontrolu TK). Kľúčové výzvy identifikované pracovnou skupinou sú znepokojujúce, avšak navrhuje sa toto zloženie nasledujúcich akcií: 1. Zvýšenie vedomostí o hypertenzii cez celé spektrum spoločnosti (zdokonalenie povedomia o riziku a životnom štýle môže redukovať počet osôb, ktoré sa prezentujú AH), 2. Edukácia pacienta (adhérenca k liečbe a zdravému životu by mala podporovať pacienta s AH), 3. Využívať multidisciplinárne vedenie

(sestry môžu podporovať zmeny životného štýlu v celej rodine, ďalší zase môžu urobiť liečebné prehľady, monitoráciu TK v komunite, ap.). 4. Zvýšenie zodpovednosti pacienta (self-monitoring TK môže motivovať k adherencii k liečbe a zmenám životného štýlu). 5. Zjednodušenie liečby (fixné liekové kombinácie poskytujú rýchlu a účinnú redukciu TK a pomáhajú adherencii). 6. Prevzatie vodcovskej úlohy (lekári potrebujú kampaň na presadenie týchto cieľov v politických štruktúrach, presadiť verejné edukačné aktivity). Ak bude podpora efektívna a opatrenia budú uvedené do praxe, odporúčania tejto skupiny by mohli dramaticky zlepšiť manažment arteriálnej hypertenzie. Prof. Redon zdôraznil, že v súčasnosti vieme, že liečebná práca, dostupnosť nových liekových fixných kombinácií, ako ARB+BKK poskytnú oveľa efektívnejší nástroj umožňujúci vyzývajúcim pacientom dosiahnuť cieľový TK a redukovať bremeno KV morbidít a mortality.

Potvrdilo sa, že sme vstúpili do zaujímavého obdobia v manažmente arteriálnej hypertenzie. Stále viac vieme o patofyziológii ochorení a rozšírili sa naše terapeutické možnosti. Početné klinické štúdie potvrdili, že redukcia TK cielená na RAAS efektívne redukuje morbiditu a mortalitu KVO. Dôkazy podporujú ich využitie ako základ pre liečbu hypertenzie a manažment kardio-renálnych ochorení. Avšak napriek týmto úspechom, približne 2/3 liečených pacientov stále nedosahuje cieľové hodnoty TK.

Na druhej strane sa preto sympóziu venovalo problematike: Prečo zostáva kontrola TK suboptimálna a diskutovali sa stratégie, ktoré môžu zlepšiť manažment arteriálnej hypertenzie. Je jasné, že sú potrebné intenzívnejšie liečebné stratégie a možnosti, vrátane skoršieho a širšieho používania jednej tabletovej kombinácie, a to najmä u pacientov so závažne zvýšeným TK alebo so zvýšeným KV rizikom. Po predstavení posledných klinických údajov bolo zvažované, ktoré kombinácie látok sú vhodnejšie na dosiahnutie optimálnej kontroly TK, a tiež sa predstavili nové informácie o inhibítoroch RAAS pre kardio-renálnu ochranu. V tomto smere klinický program štúdií ASPIRE HIGHER pre priamy renínový inhibítor aliskirén poskytuje kľúčový pohľad v evolúcii liečebných stratégií a sympóziu predstavilo prehľad údajov, ktoré sa vynorili v súvislosti s týmto výskumným projektom.

#### **B. Williams (Leicester, Veľká Británia): Blokáda RAAS: prvý krok**

Zvýšený TK je jeden z najdôležitejších RF pre KV a renálne ochorenia a každoročne je v súvislosti približne s 8 miliónmi úmrtí na celom svete (Lawes a spol., 2008). RAAS zohráva dôležitú úlohu

hu pri hypertenzii a progresii kardio-renálnych chorôb a prehľad klinických štúdií potvrdzuje, že antihypertenzné režimy, ktoré zahŕňajú blokátory RAAS poskytujú väčšiu redukciu KV rizika než iné režimy (Weir, 2006). Klinické štúdie, ako napr. HOPE (Yusuf a spol., 2000) a EUROPA (Fox a spol., 2003) potvrdili klinickú prospešnosť ACE-i v redukcii KV príhod u pacientov s KVO, hoci špecifická úloha zníženia TK per se je stále diskutovaná.

Ďalšie porovnávacie štúdie („head-to-head“), ako napr. ONTARGET (2008) a VALIANT (Pfeffer a spol., 2003) demonštrovali, že ARB sú pri redukcii KV príhod rovnako efektívne ako ACE-i. ARB navyše poskytovali výhodnejšiu tolerabilitu oproti ACE-i (redukcia kašľa a angioedému) a poskytujú vyššie percento liekovej perzistencie v porovnaní s ostatnými antihypertenzií. Benefity liečby založenej na ARB ohľadom zlepšenia KV morbidít a mortality boli verifikované v rôznych populáciách pacientov, vrátane chorých s CHSZ (CHARM, 2003; Val-HeFT, 2001), stavov po IM (VALIANT), alebo hypertrofie ľavej komory srdca (LIFE, 2002). Prínos liečby založenej na ARB bol potvrdený aj u pacientov s renálnou dysfunkciou a/alebo albuminúriou združenou s DM, ako to potvrdili štúdie IDNT (Lewis a spol., 2001), RENAAL (Brenner a spol., 2001), MARVAL (Viberti a spol., 2002). Posledné meta-analýzy potvrdili, že v porovnaní s inou liečbou terapia založená na ARB je tiež spojená s menším rizikom rozvoja novozisteného DM. Prebiehajúca štúdia NAVIGATOR poskytne v tomto smere ďalšie podklady pre klinické využitie ARB v redukcii novoobjaveného DM v dobre charakterizovaných populáciách pacientov so zhoršenou glukózovou toleranciou a vzťah tohto efektu ku KV príhodám (Califf a spol., 2008). Vývoj priamych renínových inhibítorov, ako napr. aliskirén, poskytol ďalšie farmakologické možnosti inhibície RAAS. Priamym zásahom RAAS v mieste aktivácie môže aliskirén poskytnúť celistvejšiu kontrolu tohto systému v porovnaní s ACE-i a ARB (Weber, 2006) jednak samotný, alebo v kombinácii s ostatnými blokátormi RAAS. Nedávne výsledky štúdií u pacientov s DM typu 2 (Parving a spol., 2008) a u pacientov so zlyhávaním srdca (McMurray a spol., 2008) podporujú túto hypotézu a veľké prebiehajúce klinické študijné programy to zhodnotia definitívnejšie. Vzhľadom na úlohu RAAS v regulácii TK a kardio-renálnych ochorení a bohatstvo klinických nálezov spojených s látkami, ktorých cieľom účinku je tento systém, blokáda RAAS je vynoreným základom pre antihypertenznú liečbu.

#### **M. Weir (Baltimore, USA): Na križovatke – čo by sme mali pridať k blokátoru RAAS?**

Kľúčovými otázkami, ktoré zvažujeme pri určení liečebných stratégií pre našich pacientov sú: Ako

skoro by sme mali začať s liečbou? Ako nízko by sme mali ísť? Ktoré látky a dávky by sme mali použiť? Aké množstvo liekov potrebujeme? Je známe, že väčšina pacientov s AH, najmä tých s komorbiditami, vyžaduje dve alebo viac antihypertenzných látok na dosiahnutie cieľov TK (Mancia a spol., 2007; Chobanian a spol., 2003).

Logický základ pre kombinovanú liečbu hypertenzie predstavujú látky, ktorých cieľom účinku je RAAS jednak pre ich favorizovanú účinnosť a profil tolerability a tiež bohatstvo výsledkov spojených s ich liečbou. Diuretiká, BKK a ďalšie látky, ktoré blokujú RAAS, môžu všetky byť pridané k blokátoru RAAS a pomôcť zlepšiť kontrolu TK a manažment kardio-renálnych chorôb. Početné štúdie potvrdili, že kombinácia RAAS s diuretikami je efektívnou stratégiou na zníženie TK. Kombinácia valsartanu (ARB) a diuretika hydrochlorotiazidu (HCTZ) je pri redukcii TK efektívnejšia ako monoterapia a pomáha pacientov dosiahnuť rýchlo kontrolu TK (Weir a spol., 2007). Kombinácia blokátora RAAS a BKK je tiež efektívnou stratégiou na zníženie TK. Antihypertenzná účinnosť amlodipín/valsartan sa potvrdila krížom cez rozpätie rôznych skupín pacientov, vrátane starších, obéznych, s ISH alebo DM (Destro a spol., 2008). Metóda kombinácie RAAS a BKK je tiež podporovaná výsledkami štúdie ACCOMPLISH (Jamerson a spol., 2008), ktorá zistila, že kombinácia ACE-i s BKK redukovala riziko KV morbidita a mortality o 20 % viac než kombinácia ACE-i/diuretikum u vysoko rizikových pacientov s hypertenziou napriek tomu, že obe kombinácie redukovali hodnoty TK podobne. Diskutované je klinické použitie kombinácie dvoch blokátorov RAAS, môže redukovať TK výraznejšie ako monoterapia. Napr. kombinácia priameho renínového inhibítora aliskirénu s valsartanom demonštrovala signifikantne vyššiu redukcii než aká je dosiahnutá monoterapiou každou komponentou samostatne (Oparil a spol., 2007). Avšak výsledky štúdie ONTARGET zistili, že kombinácia ARB s ACE-i neposkytla žiadny pridaný benefit ohľadom prevencie KV príhod (2008). Je to možno tým, že len špecifické populácie pacientov (ako napr. s albuminúriou alebo zlyhávaním srdca) profitujú z kombinácie ARB/ACE-i. A aj posledné metaanalýzy 49 štúdií, ktoré zahrnuli celkovo 6181 pacientov s mikroalbuminúriou alebo proteinúriou, s/alebo bez DM potvrdili, že kombinácia ACE-i s ARB bola efektívnejšia ako monoterapia na redukcii PÚ (Kunz a spol., 2008). V štúdiu AVOID (Parving a spol., 2008) aliskiren redukoval pomer albumín-kreatinín v moči o 20 % v porovnaní s placebom u pacientov s arteriálnou hypertenziou, DM 2. typu a nefropatiou, ktorí už užívali ARB losartan 100 mg. Dostupné sú početné kombinácie založené na blokáde RAAS.

Liečba nimi by mala začať skoro a používať vhodné komponenty a dávky, ktoré sú efektívne, dobre tolerované a redukujú riziko kardio-renálnych ochorení v populáciách pacientov.

### ***K. Jamerson (Michigan, USA): Voľné alebo fixné liekové kombinácie?***

Napriek dostupnosti širokého počtu antihypertenzných terapií, približne 7 z 10 pacientov v Európe nemajú svoj TK adekvátne pod kontrolou (Wolf-Maier a spol., 2004). Súčasne smernice odporúčajú pre väčšinu pacientov viaceré antihypertenzné látky na dosiahnutie cieľového TK (Chobanian a spol., 2003; Mancia a spol., 2007). Štúdie potvrdili, že skorý začiatok liečby kombináciou látok môže viesť k výraznejšej redukcii TK (White a spol., 2008; Calhoun a spol., 2008) a rýchlejšie dosiahnuť cieľový TK (Jamerson a spol., 2008; Feldman a spol., 2009) v porovnaní s režimom stupňovitej starostlivosti. Liečebná „inertia“, zlyhanie lekárov pri adekvátnej intenzifikácii liečby je dôležitým príspevkom k nedostatočnej kontrole TK (Okonofua a spol., 2006), čo by mohlo byť redukované skorším a širším používaním fixnej kombinovanej liečby.

Štúdia ACCOMPLISH potvrdila jej prínos na dosiahnutie cieľového TK. Na začiatku štúdie približne asi 37 % pacientov malo kontrolovaný TK (TK < 140/90 mm Hg) napriek tomu, že 74 % pacientov užívalo dve alebo viaceré antihypertenzné látky vo voľnej kombinácii. Zmena na režim fixnej kombinácie zvýšila počet kontrolovaných osôb na konci štúdie na 75 % (Jamerson, 2009). Komplikancia pacientov k liečbe klesá počtom konkomitantnej liečby (Chapman a spol., 2005). Nedostatočná kompliance a perzistencia k antihypertenznému režimu je prispievateľom k neadekvátnej kontrole TK (Yiannakopoulou a spol., 2005) a je spájaná so zvýšením rizika KV príhod (Halpern a spol., 2006), ako napr. CMP alebo IM. Používaním fixných kombinácií antihypertenzných látok sa liečebný režim pre pacienta zjednodušuje a je spojené so zlepšením compliance a perzistencie k liečbe v porovnaní s voľnými kombináciami. Dobrá kompliance k antihypertenznej medikácii je spojená s nižšími výdajmi na zdravotnú starostlivosť v porovnaní so zlou komplianciou (Germino a spol., 2007). Teda zvýšená účinnosť a zvýšená kompliance fixnej kombinovanej liečby má potenciál redukovať celkové ekonomické bremeno chorôb a liečby (Dickson a spol., 2008). Fixná kombinácia ponúka všetky benefity voľnej kombinácie, ale so zlepšenou komplianciou k liečbe pacientom (Burnier a spol., 2009). V klinickej praxi lekári by mali zvážiť skoršie použitie fixných kombinácií, zvlášť u vysokorizikových pacientov s AH, ktoré podstatne redukuje morbiditu a mortalitu, ako aj ekonomické výdaje

spojené so zvýšeným TK. FDA v USA rešpektuje prospešnosť liečby fixnými kombináciami a súhlasila s vybranými kombináciami pre prvú líniu liečby hypertenzie (2009).

**J. McMurray (Glasgow, V. Británia): Pokračovanie cesty: pohyb za horizontom ACE-i a ARB-ASPIRE HIGHER**

Vieme, že RAAS zohráva veľkú rolu v patofyziológii AH a kardio-renálnych ochorení. Početné klinické štúdie potvrdili, že inhibícia RAAS prostredníctvom ACE-i a ARB viedla k zlepšeniu morbidít a mortality rozličných skupín pacientov, vrátane tých so SZ (CONSENSUS, SOLVD, Val-HeFT, CHARM), stavmi po prekonanom IM (SAVE, AIRE, TRACE, VALIANT), pacientov s vysokým rizikom (HOPE, EUROPA, LIFE, JIKEI HEART, ONTARGET, TRANSCEND) a s diabetickou nefropatiou (RENAAL, IDNT). Napriek prínosom liečby ACE-i a ARB podstatná časť pacientov je stále ohrozená KV morbiditou a mortalitou. Napr. štyri veľké štúdie (HOPE, IDNT, CHARM-Added a SOLVD) zistili, že 10–35 % z pacientov zomrelo napriek liečbe ACE-i a ARB (alebo dokonca obomi) priemerne do 2–5 rokov. Je to možno preto, že blokáda RAAS týmito látkami nebola kompletná alebo bola neadekvátna, ako to indikuje zvýšená plazmatická renínová aktivita (PRA) (Weber a spol., 2006; Müller a spol., 2006) ako marker aktivácie RAAS, ktorý je spojený so zvýšeným KV rizikom a zvýšením A I, ktorý môže byť konvertovaný na A II enzýmami inými, ako je ACE. Preto látky, ktoré poskytujú kompletnejšiu supresiu RAAS znížením PRA a ďalšími komponentami RAAS by mohli dosiahnuť väčšiu mieru ochrany orgánov (Weber a spol., 2006). Aliskirén ako prvý v novej triede antihypertenzných látok (priame inhibítory renínu, PRI). Vážbou na aktívne miesto renínu aliskirén suprimuje RAAS v bode jeho aktivácie a redukuje PRA (Azizi a spol., 2006). PRI preto majú potenciál poskytnúť oveľa kompletnejšiu blokádu RAAS než samotné ACE-i a ARB. Prebiehajúci klinický program ASPIRE HIGHER bol určený na zhodnotenie schopnosti liečby založenej na režime aliskirénu redukovat' morbiditu a mortalitu, zlepšiť kardio-renálnu ochranu a zvýšiť kontrolu TK v štúdiách zahŕňajúcich viac ako 35 tisíc pacientov so širokým rozsahom KV a renálnych rizikových faktorov. Niektoré z týchto štúdií už boli ukončené a poskytli dôkaz o podpore pre kardio-renálnu ochranu aliskirénom. V štúdií ALOFT bola potvrdená významná redukcia hladín BNP (B-typu natriuretického peptidu) a N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), PRA a močového aldosterónu oproti východným hodnotám v porovnaní s placebom, ak

bol aliskirén v dávke 150 mg bol pridaný k optimálnej liečbe u pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním (McMurray a spol., 2008). Predtým už bolo zistené, že elevácia hladiny BNP je spojená so zvýšením rizika mortality (DeLomos a spol., 2001). Štúdia ALLAY demonštrovala, že aliskirén je tak efektívny ako losartan pri redukcii HĽK srdca, uznávaný a validný indikátor kardiálneho poškodenia spojeného so zvýšením rizika KV príhod u pacientov s AH, BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> a HĽK (Solomon a spol., 2009). V štúdií AVOID sa potvrdilo, že pridanie aliskirénu k maximálnej odporúčanej dávke losartanu (100 mg) a ďalšej optimalizovanej antihypertenznej liečbe viedlo k 20 % redukcii močového pomeru albumín-kreatinín v porovnaní s placebom u pacientov s AH, DM 2. typu a nefropatiou (Parving a spol., 2008). Štúdia AVANT-GARDE bude determinovať účinok aliskirénu samotného alebo v kombinácii s valsartanom u pacientov so stabilizovaným postakútnym koronárnym syndrómom (2009). Štúdia ASPIRE skúma účinnosť aliskirénu pri prevencii kardiálnej remodelácie hodnotenej echokardiograficky po pridaní k štandardnej liečbe (vrátane ACE-i/ARB a BB) u vysokorizikových pacientov po IM s dysfunkciou LK (2009). Súčasné výsledky pozorované v palete klinických štúdií sú príslušom hodnoty ďalšieho výskumu vo veľkých štúdiách. Potenciálne protektívne vlastnosti aliskirénu sú študované v štyroch štúdiách morbidít a mortality v rozličných skupinách pacientov, vrátane osôb so SZ (ATMO-SPHERE a ASTRONAUT), DM 2. typu a s vysokým rizikom KV a renálnych príhod (ALTITUDE) a u starších (APOLLO).

20. kongres EHS sa uskutoční v Oslo (Nórsko) v spolupráci EHS a Ullevaal University Hospital v dňoch 18.–22. júna 2010. Kontakty a informácie na [www.congrex.no/esh2010](http://www.congrex.no/esh2010).

Korespondence: Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a  
VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.  
Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu  
hypertenzie,  
Strojárska 13  
040 01 Košice-Staré-Mesto  
Slovenská republika

Do redakcie došlo 12. 8. 2009