

---

# Výročný zjazd Európskej kardiologickej spoločnosti: artériová hypertenzia, diabetes mellitus (a dyslipidémia)

Novinky, výsledky štúdií, sympóziá  
28. august – 1. september 2004, Mníchov, Nemecko

---

Významného tohtoročného medzinárodného medicínskeho fóra, ktoré organizovala Európska kardiologická spoločnosť, sa zúčastnili tisíce odborníkov z celého sveta (celkovo registrovaných 19 182 účastníkov), prevažne však z Európy. Kongres, jeho satelitné početné sympóziá a výstavy sa uskutočnili v modernom Messe München GmbH-Messegelände. Umožnil prezentáciu všetkých najnovších výsledkov v kardiovaskulárnom výskume, klinickej praxi a príležitosti k edukácii. Dôraz sa kládol na tému „Diabetes a srdce“ a táto časť programu bola organizovaná v spolupráci s Európskou asociáciou pre štúdium diabetu. Jednou z významných inovácií boli elektronické postery (v digitálnom formáte) dostupné pre konzultácie počas celého trvania kongresu; ďalej on line smernice, odporúčania, výučbové webové stránky, časopisy EKS, výsledky európskych prehľadových štúdií (surveys). Výročný kongres EKS 2004 bol akreditovaný v Európskom výbore pre akreditáciu v kardiológii (EBAC), ktorý pracuje v kooperácii s Európskou radou pre kontinuálne vzdelávanie lekárov (EACCME), inštitúciou Európskej únie lekárskeho špecialistov (UEMS). Každý účastník výročného kongresu EKS získal možnosť výberu voľného predplatného časopisov *European Heart Journal* alebo *Cardiovascular Research* na obdobie jedného roka, ďalej z množstva technických novínok finálny program kongresu, odporúčania EKS pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi na Pocket PC alebo Palm OS, prehľadný CD-ROM s výberom najdôležitejších prezentácií; denne vychádzali oficiálne kongresové noviny. Popri vedeckom programe vo voľných chvíľach Mníchov pozýval na objavovanie zámok, kostolov, povestných parkov a záhradných pivníc. Bavorskú metropolu síce preslávil festival Oktoberfest, ale nebolo by spravodlivé tvrdiť, že v ostatných mesiacoch roka žije len pivom (napríklad v povestných pivárňach Augustinär, Hofbräuhaus na Námestíčku, a to spomíname len tie, ktoré tu patria k najstarším. Domáci tu totiž chodia aj na čaj). Mníchov je mestom krásnej architektúry, bohatej histórie, kultúrnych festivalov aj športových podujatí. Ale ozaj najkrajší, ako potvrdili domáci, je práve v auguste, keď si v zeleni parkov popri rieke Isar v anglickej záhrade robia pikniky a oddychujú. Srdcom mesta je Mariánske námestie s Kostolom sv. Petra a dominantou je neogotická radnica. K najkrajším pamiatkam patrí gotický Frauenkirche (Ženský kostol), ktorého dve veže s kupolami sú takmer na všetkých propagačných materiáloch mesta (v 2. svetovej vojne bol úplne zničený a neskôr znovu postavený podľa pôvodných plánov).

Z veľkého množstva vedeckého programu (3 850 prijatých prezentácií) uvádzam len tie súhrny, závery, „horúce“ novinky, abstraktové obsahy sympózií, ktoré ma profesne vzťahom k téme, neinvazívnej kardiológii a klinickej hypertenziológii zaujali a ktoré bolo možné z časových dôvodov navštíviť.

Na tohtoročnom Výročnom zjazde EKS v Mníchove boli predstavené výsledky štúdie ACTION. **P. Poole-Wilson (Veľká Británia). Účinok dlhodobého pôsobiacoho nifedipínu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu u pacientov so stabilnou angínou pectoris vyžadujúcich liečbu (štúdia ACTION): randomizovaná kontrolovaná štúdia.** Angína pectoris je najčastejším prí-

znakom u chorých so stabilným aterosklerotickým koronárnym ochorením. Napriek pokroku v jeho manažmente súčasná liečba neprináša vyliečenie a veľa pacientov zostáva symptomatickými. Preto je obvyčajne potrebná pokračujúca liečba antianginóznymi látkami. Počas mnohých rokov boli nitráty, betablokátory a blokátoary vstupu do bunky liekmi voľby pre angínu pectoris. Tieto látky sa predpisovali najmä na základe dôkazov o ich účinnosti pri redukcii symptómov. Dlhodobá bezpečnosť sa brala do úvahy už menej, hoci bezpečnosť betablokátorov podporujú pozitívne výsledky štúdií u pacientov so záznamom akútneho infarktu myokardu. Predtým, ako sa uskutočnili štúdie s nikorandilom a ACE inhibítormi, neboli dostupné nijaké údaje z klinických štúdií s liekmi, ktoré sa použili u chorých s angínou pectoris alebo stabilným koronárnym ochorením. Štúdia ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) bola navrhnutá preto, aby zistila účinky dlhodobého pôsobiacoho antagonistu nifedipínu na klinické výsledky u pacientov so stabilnou symptomatickou koronárnou chorobou. Cieľom štúdie bolo posúdiť rozsah účinku kalciového antagonistu nifedipínu na dlhodobý účinok u pacientov so stabilnou angínou pectoris. Náhodným výberom bolo vybraných 3 825 pacientov s liečenou stabilnou symptomatickou koronárnou chorobou na dvojito slepú adíciu nifedipínu GITS (gastrointestinal therapeutic system) 60 mg jedenkrát denne a 3 840 pacientov na placebo. Primárnym endpointom bol združený ukazovateľ: úmrtie, akútny infarkt myokardu, refraktérna angína pectoris, nový vznik zlyhania srdca, cievná mozgová príhoda a periférna revaskularizácia. Priemerný čas sledovania bol 4,9 roka (SD 1,1). 310 pacientov liečených nifedipínom zomrelo (1,64 na 100 pacientov/rok) v porovnaní s 291 jedincami užívajúcimi placebo (1,53 na 100 pacientov/rok; hazard ratio 1,07,  $p = 0,41$ , 95 % CI 0,91 – 1,25). Pri nifedipíne rozsah úmrtnosti a akýchkoľvek kardiovaskulárnych príhod bol 9,32 na 100 pacientov/rok versus 10,50 na 100 pacientov/rok v placebovej skupine (0,89,  $p = 0,0012$ , 0,83 – 0,95). Tento rozdiel bol pri veľkej väčšine pripísateľný redukcii potreby koronárnej angiografie a intervencií u pacientov, ktorým sa podával nifedipín napriek nárastu počtu periférnej revaskularizácie. Nifedipín nemal žiadny účinok na rozsah infarktu myokardu. Doteraz publikované údaje svedčili o náraste počtu kardiovaskulárnych príhod pri liečbe nifedipínom, a to predovšetkým pri podávaní jeho krátkodobého pôsobiacich foriem. V štúdiu ACTION sa však tieto predpoklady nepotvrdili. Pridanie nifedipínu GITS ku konvenčnej liečbe angíny pectoris nemalo nijaký efekt na prežívanie bez veľkých kardiovaskulárnych udalostí. Nifedipín GITS je bezpečný a redukuje potrebu koronárnej angiografie a intervencií.

Podľa výsledkov ďalšej štúdie – **T. Lüscher, Švajčiarsko. ENCORE II (long-term Effect of Nifedipine on vasomotion and vessel morphology in patients with CORonary artery disease and intravascular ultrasound-assisted Evaluation)**, ktoré boli tiež prezentované v Mníchove, zlepšuje kalciový antagonist nifedipín endotelovú funkciu v koronárných tepnách, nemá však veľký účinok na objem plaku. Spomínané zlepšenie funkcie endotelu

pravdepodobne vysvetľuje pokles počtu revaskularizačných výkonov potvrdený v štúdiu ACTION.

Ďalej na Výročnom kongrese EKS boli predstavené (**R. Ferrari, Taliansko**) výsledky štúdie *PERTINENT (PERindopril Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial)*, ktorá je podštúdiou štúdie *EUROPA*. V štúdiu *EUROPA* sa dokázali priaznivé účinky inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín perindoprilu v rámci širokého spektra pacientov so stabilnou koronárnou chorobou. V uvedenej štúdiu sa pri liečbe perindoprilom zaznamenalo 20 % ( $p = 0,0003$ ) zníženie výskytu zloženého cieľového kritéria, ktoré zahŕňalo smrť z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu a zástavu srdca. Okrem toho perindopril redukoval výskyt infarktu myokardu (fatálneho i nefatálneho) o 24 % ( $p < 0,001$ ) a výskyt zlyhania srdca o 39 % ( $p < 0,002$ ). Pri analýze podskupín sa zistil prínos perindoprilu v rámci všetkých sledovaných skupín pacientov (vrátane starších, mladších jedincov, diabetikov alebo nediabetikov). Pacientom zaradeným do štúdie *EUROPA* sa podávala kompletná náležitá preventívna liečba a priaznivé účinky perindoprilu sa prejavili aj napriek súčasnej liečbe statínom, betablokátormi a kyselinou acetylsalicylovou. Zdá sa, že priaznivý vplyv perindoprilu súvisel aj s jeho antihypertenzným účinkom, ako aj s antisklerotickými vlastnosťami (bol totiž podobný u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou, u ktorých sa na začiatku štúdie zaznamenala artériová hypertenzia, ako aj u tých bez hypertenzie a tiež u pacientov, u ktorých sa v priebehu štúdie nezistil pokles hodnôt tlaku krvi). Podštúdia *PERTINENT* sa uskutočnila so zámerom lepšie pochopiť mechanizmy zodpovedné za priaznivé účinky ACEI perindoprilu. Skúmali sa tak v nej účinky perindoprilu na zápalové markery, funkcie endotelu a trombózu pred a po roku trvajúcej liečbe perindoprilom, napríklad expresia a aktivita endotelovej syntázy oxidu dusnatého (eNOS) a miera apoptózy endotelu v ľudských endotelových bunkách z vena umbilicalis, hladiny AII, bradykinínu, tumor nekrotického faktora alfa (TNF-alfa) a von Willebrandovho faktora v krvi. *Výsledky*: U pacientov štúdie *PERTINENT* liečených perindoprilom sa dosiahli: 1) signifikantný nárast aktivity eNOS svedčiaci o zlepšení funkcie endotelu, 2) signifikantné zníženie miery apoptózy endotelu a hladiny AII, ako aj signifikantné zvýšenie hladiny bradykinínu a tiež 3) signifikantný pokles hladiny TNF-alfa a koncentrácie von Willebrandovho faktora. *Záver*: Tieto výsledky potvrdzujú, že priaznivé účinky ACEI perindoprilu pri liečbe stabilnej koronárnej choroby (dokumentované v minulosti v štúdiu *EUROPA*) pravdepodobne súvisia s parametrami zápalu a trombózy a so zlepšením endotelovej dysfunkcie, ktoré sčasti závisia od zvýšenej hladiny bradykinínu a redukcie hladiny von Willebrandovho faktora. *Výsledky štúdií EUROPA a PERTINENT* potvrdzujú vaskulárne a antiaterosklerotické účinky ACEI perindoprilu. Štúdia *PERTINENT* poskytuje racionálne vysvetlenie výsledkov štúdie *EUROPA* a objasňuje mechanizmy, ktoré k nim viedli.

**S. Yusuf (Kanada)** predstavil pre budúcnosť veľmi významnú štúdiu *INTERHEART*. V nej sa v rozličných svetových regiónoch a v početných etnikách hodnotila kombinácia rizikových faktorov vzniku infarktu myokardu (do štúdie boli zahrnuté aj rozvojové krajiny). Viac než 80 % kardiovaskulárnych ochorení sa totiž vyskytuje v krajinách s nízkou a strednou úrovňou príjmov obyvateľov. Tradične súvisí len 50 % rizika so známymi vonkajšími rizikovými faktormi, zvyšok je podmienený geneticky. Cieľom štúdie bolo kvantifikovať dopad každého rizikového faktora na riziko pripísované danej populácii (jednotlivo, ako aj v kombinácii, jednak globálne a tiež v každom regióne, v každej etnickej skupine, u mužov, žien, mladších i starších osôb). V 52 krajinách (262 centier) sa evidovali nové prípady infarktu myokardu, zaznamenávali demografické údaje, informácie o životnom štýle, anamnéza, psychosociálne faktory a aktuálna liečba. Merali sa výška, hmotnosť, obvod pása a bokov, tlak krvi a frekvencia srdca. V lipidovom spektre bol zahrnutý apolipoproteín A<sub>1</sub> a B. Diagnóza hypertenzie sa zakladala na údajoch získaných od pacienta a počas akútnej fázy príhody nebolo možné spoľahlivo uplatniť diagnostické kritériá, prítomnosť tohto rizikového faktora preto mohla byť podhodnotená, rovnako to platí aj o DM. Celkovo sa vyhodnotili údaje o 15 152 prípadoch

infarktu myokardu a 14 820 kontrolných jedincoch. Muži mali pri infarkte myokardu priemerne 56 rokov, ženy o 8 – 10 rokov viac (v juhovýchodných priestoroch dochádzalo k príhode o 10 rokov skôr). Najvýznamnejším, najsilnejším prediktívnym faktorom bol pomer apoB/A<sub>1</sub>. Na krivke rozloženia pomeru apolipoproteínov B a A<sub>1</sub> sa ukázal lineárny nárast rizika od 1. do 10. decilu s maximálnym vzostupom okolo 4. decilu. Druhým najsilnejším prediktívnym faktorom bolo fajčenie: jedna až päť cigariet denne zvýšili relatívne riziko o 38 % a pri fajčení viac ako 40 cigariet denne bol jeho nárast až 9,16-násobný! Redukcia fajčenia sa teda spája s významným poklesom rizika. Tretím najvýznamnejším prediktívnym faktorom bol pomer pásu a bokov; zistil sa trojnásobný nárast rizika medzi najnižším a najvyšším kvintilom, a to nezávisle od indexu telesnej hmotnosti (BMI) s tendenciou k exponenciálnemu rastu rizika. Maximálne riziko vzrástlo v prípade kombinácie všetkých deviatich sledovaných rizikových faktorov dokonca až 333-násobne a prítomnosť všetkých deviatich kritérií predpovedala nezávisle od charakteru populácie vznik infarktu myokardu v 90,4 %. *Záver*: Dopad rizikových faktorov je podstatne výraznejší u mladých jedincov (v prípade výskytu deviatich sledovaných markerov je relatívne riziko 216,5 vs. 82 u starších jedincov). Dodržiavanie preventívnych opatrení (konzumácia zeleniny, ovocia, fyzická aktivita, nefajčenie) môže znížiť riziko vzniku infarktu myokardu o štyri pätiny. *Súhrn*: Rozsiahla epidemiologická štúdia *INTERHEART* jasne ukázala veľký význam anamnézy a jednoduchých vyšetrení pri hodnotení rizika vzniku infarktu myokardu. Podstatné je, že stratégia prevencie, založená na uvedených rizikových faktoroch, bude veľmi efektívna: pri jej správnom dodržiavaní by sme mohli bez potreby sofistikovaných terapeutických zákrokov a liečiv celosvetovo predísť až do 90 % prípadov infarktu myokardu.

#### **E. Agabiti-Rosei. Hodnotenie reálneho rizika hypertenzie pri diabete.**

Diabetes mellitus je veľkým rizikovým faktorom kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti s diabetom (DM) majú dva- až osemkrát vyššie riziko kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní s pacientmi bez diabetu. Hypertenzia sa tiež spája so signifikantne zvýšeným rizikom cievej mozgovej príhody, srdcového zlyhania, koronárnej choroby srdca, konečného štádia obličkového ochorenia a mortality. Hypertenzia a diabetes mellitus sú prepojené ochorenia a hypertenzia je približne dvakrát častejšia u chorých s diabetom v porovnaní s nediabetickými subjektami. U chorých s DM 2. typu je hypertenzia už prítomná v čase diagnózy približne u tretiny chorých. Navyše pacienti so zvýšeným tlakom krvi majú 2,5-krát vyššie riziko rozvoja diabetu do piatich rokov. Kombinácia týchto dvoch podmienok je ešte zhubnejšia. Cukrovka 2. typu tvorí približne 90 % všetkých prípadov DM a asociácia 2. typu DM s hypertenziou značne zvyšuje kardiovaskulárne a renálne riziko. Systolický, ako aj diastolický tlak krvi značne akceleruje progresiu diabetickej nefropatie. Pri diabetickej nefropatii krivka progresie renálnej choroby ukazuje kontinuálny vzťah s tlakom krvi. Navyše riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality je dva- až osemkrát vyššie, keď je prítomná mikroalbuminúria (MAÚ) u pacientov s hypertenziou a DM v porovnaní s pacientmi bez MAÚ. U pacientov s DM 1. alebo 2. typu pacienti s hypertenziou, ako aj proteínúriou mali veľmi vysoké riziko mortality. Pacienti s hypertenziou a cukrovkou sú taktiež charakterizovaní evidentnejším preklinickým kardiovaskulárnym poškodením. Toto poškodenie zahŕňa vyššiu hmotu ľavej komory srdca, myokardiálnu fibrózu, zvýšenú hrúbku stien veľkých artérií, difúznejšiu aterosklerózu, značné alterácie v mikrocirkulácii a pomer média/lúmen malých rezistentných artérií. Preto treba hypertenziu a diabetes diagnostikovať a liečiť veľmi skoro a agresívne. Napríklad v UKPDS sa zistilo, že prísna kontrola tlaku krvi u pacientov s hypertenziou a DM 2. typu dosiahla klinicky dôležitú redukciu mortality vo vzťahu k cukrovke a cievej mozgovej príhode, mikrovaskulárnym dôsledkom a iným endpointom vo vzťahu k cukrovke a bola efektívnejšia v tomto ohľade ako prísna kontrola glykémie. Táto štúdia tiež zistila, že každá redukcia systolického tlaku krvi o 10 mmHg mala súvislosť s priemerným poklesom o 15 % v mortalite súvisiacej s cukrovkou, ďalej 11 % pokles infarktu myokardu a 13 % pokles výskytu mikrovaskulárných komplikácií, ako napríklad retinopatie alebo nefropatie. Kontroly hypertenzie a proteínúrie patria medzi kroky, ktoré najviac po-

môžu pri renálnej ochrane u pacientov s DM 2. typu. Tak americké, ako aj európske guidelines odporúčajú cieľové hladiny tlaku krvi < 130/80 mmHg pre hypertenziu pri diabetes mellitus. Taktiež sa navrhlo, aby cieľové hodnoty tlaku krvi boli ešte nižšie (< 120/75 mmHg), ak je prítomná renálna insuficiencia a proteinúria >1g/24 h. Úloha inhibície RAAS pri prevencii mikrovaskulárnych komplikácií, osobitne nefropatie, je veľmi dobre dokumentovaná. Liečba, ktorá blokuje RAAS, ako napríklad ACEI alebo ARB, tiež potvrdila nefroprotektívny efekt nezávisle od redukcie tlaku krvi; niekoľko štúdií ukázalo, že ACEI alebo ARB môžu spomaliť priebeh nefropatie, ak už je prítomná MAÚ. Avšak mnoho pacientov s dokázaným diabetickým renálnym ochorením nedosiahne cieľové hodnoty tlaku krvi len použitím samotného ACEI. ARB ponúkajú alternatívny prístup k inhibícii RAAS. V štúdiách s ARB losartan preukázateľne redukoval prvú hospitalizáciu pre zlyhanie srdca o 32 % a proteinúriu o 35 % v porovnaní s placebom u pacientov s DM 2. typu a nefropatiou. Irbesartan tiež dokumentoval pokles výskytu prvého kongestívneho zlyhania srdca, ktoré vyžaduje hospitalizáciu, o 23 % v porovnaní s placebom a tiež sa spája s relatívne nižším rizikom konečného štádia renálneho ochorenia o 23 % v porovnaní s amlodipínom alebo placebom u pacientov s DM a hypertenziou a nefropatiou. V dvoch štúdiách pacientov s DM 2. typu, hypertenziou a MAÚ znížil irbesartan aj proporciu pacientov smerujúcich do diabetetickej nefropatie v porovnaní s placebom a tiež candesartan redukoval pomer urea/kreatinín v malej, krátkotrvajúcej štúdií. Napokon, najnovší ARB, olmesartan medoxomil, preukázal sľubnú antihypertenznú účinnosť pri dobrej tolerabilite u pacientov s hypertenziou a taktiež renoprotektívne prínosy v preklinických štúdiách.

**L. Ruilope (Španielsko). Mikroalbuminúria – podhodnotený kardiovaskulárny rizikový faktor.** Mikroalbuminúria znamená perzistentne zvýšenú močovou exkréciu albumínu (urinary albumin excretion, UAE) v rozmedzí 20 – 200 µg/min a objavuje sa vo vysokej prevalencii v diabetetickej a hypertenznej populácii. MAÚ je dobre dokumentovaným prediktorom diabetetickej nefropatie (UAE > 200 µg/min.) u pacientov s DM 1. alebo 2. typu. Riziko progresie od MAU do diabetetickej nefropatie je 20 % počas piatich rokov a tento údaj je podobný u oboch typov diabetu. Mikroalbuminúria je tiež silným prediktorom celkovej mortality a kardiovaskulárnej mortality, osobitne pri DM 2. typu. MAÚ je tiež rizikovým faktorom u nediabetických pacientov s hypertenziou. U nediabetických pacientov s hypertenziou a hypertrofiou ľavej komory srdca riziko združeného kardiovaskulárneho endpointu rastie kontinuálne so stúpajúcou albuminúriou. Európske a americké guidelines identifikovali MAÚ ako kardiovaskulárny rizikový faktor. Napríklad prítomnosť MAÚ bola združená so stúpajúcou neointimálnou hrúbkou steny karotickej artérie u pacientov s esenciálnou arteriálnou hypertenziou. Pacienti, ktorí mali MAÚ po sedemročnom sledovaní, mali desaťkrát vyššiu incidenciu kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s jedincami bez MAÚ (21 % vs. 2 %; p < 0,0002). Prevalencia metabolického syndrómu (MS) sa zdá byť vyššia u pacientov s hypertenziou než vo všeobecnej populácii (posledné štúdie informujú o prevalencii MS dokonca až u 50 % osôb s hypertenziou). Metabolický syndróm je konšteláciou rizikových faktorov, ktoré zahŕňajú prítomnosť troch a viac nasledujúcich kritérií: abdominálna obezita, zvýšené hladiny triacylglycerolov, znížené hodnoty HDL cholesterolu, zvýšený tlak krvi a zvýšené hladiny plazmatickej glukózy. Metabolický syndróm sa spája so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení a celkovej mortality a u hypertenzných osôb MS zosilňuje riziko združené s vysokým tlakom krvi nezávisle od účinku viacerých tradičných kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Prítomnosť metabolického syndrómu je združená so signifikantne zvýšenou UAE. Zvýšenie UAE je spojené s rozvratom metabolizmu glukózy pri metabolickom syndróme. MAÚ je tiež rizikovým faktorom u inak zdravých osôb. Vo veľkej nórskkej follow-up štúdií 2 089 zdanlivo zdravých osôb často nízke úrovne MAÚ (pomer albumín/kreatinín 6,7 µg/mg a vyšší) bolo združených so zvýšením rizika celkovej mortality (RR: 2,4; 95 % CI: 1,1 – 5,2). Riziko spojené s MAÚ je často väčšie u pacientov s hypertenziou a DM 2. typu, než u jedincov s jednotlivým ochorením. V systematickom prehľade siedmich štúdií, ktoré odhadovali kardiovas-

kulárne riziko spojené s mikroalbuminúriou u pacientov s hypertenziou a DM 2. typu, riziko mortality bolo dva- až osemkrát vyššie v porovnaní s osobami bez MAÚ. Obe odporúčania, JNC 7 a EKS/EHS zdôrazňujú význam MAÚ v rizikovej stratifikácii všetkých pacientov s hypertenziou a európske smernice indikujú, že MAÚ je indikáciou pre antihypertenznú liečbu, osobitne blokátormi RAAS bez zretela na tlak krvi. AII má prvoradú úlohu v rozvoji renálneho ochorenia a mikroalbuminúrie. Preto ARB ponúkajú efektívny terapeutický pokrok na prevenciu progresie MAÚ k proteinúrii. ARB sa ukázali efektívne na redukciu progresie MAÚ, na redukciu kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetom. Avšak tieto dva endpointy ešte neboli preskúmané súčasne v prospektívnej štúdií. Úloha ARB pri prevencii progresie od MAÚ do proteinúrie bola posúdená, aj účinnosť týchto látok pri prevencii iniciálneho rozvoja MAÚ by mala byť overená. Preto bola iniciovaná štúdia ROADMAP (the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention). **Záver:** MAÚ je dôležitým rizikovým faktorom kardiovaskulárnej morbidity a celkovej mortality a jej výskyt u všetkých pacientov v populácii treba brať veľmi vážne a mala by sa liečiť agresívne. ARB preukázali inhibíciu progresie MAÚ a redukciu kardiovaskulárneho rizika. Avšak štúdia ROADMAP bude posudzovať, či incidenciu MAÚ a jej pridruženého kardiovaskulárneho rizika týmito látkami sa zníži, alebo jej zabráni.

**H. Haller (Nemecko). ROADMAP – rozšírenie prínosov sartanov.** Diabetes je celosvetovo hlavnou príčinou konečného štádia renálneho ochorenia. MAÚ je prvým klinickým prejavom renálnej choroby. Ak sa nekontroluje, MAÚ bude progredovať do klinickej diabetetickej nefropatie, ktorú charakterizuje proteinúria (> 300 µg albumínu/g kreatinínu), zvyšovanie krvného tlaku a prudký rozvrat obličkových funkcií, spolu so zreteľne zvýšenou morbiditou a mortalitou. Navyše, zmeny vaskulárnej permeability nie sú ohraničené len na obličky, ale tiež môžu postihovať ďalšie orgány, čím možno vysvetliť endogánové poškodenia pozorované u pacientov s DM. Progresia renálneho ochorenia môže byť spomalená alebo sa zastaviť, ale nie je reverzibilná. Preto ideálna liečba by mala zahŕňať skorú intervenciu. Avšak diabetická nefropatia je často už prítomná v čase diagnózy ochorenia. Napríklad u viac než 30 % pacientov s novodiagnostikovaným DM 2. typu úrovne močového albumínu sú už abnormálne vysoké: z týchto pacientov približne tri štvrtiny bude mať MAÚ a štvrtina bude mať diabetickú nefropatiu. Preto je to dôležité identifikovať ako rizikový faktor ESRD. Najdôležitejší rizikový faktor pre rozvoj diabetetickej nefropatie je MAÚ. Poškodenie obličiek pri DM 2. typu sleduje progresiu z MAÚ k makroalbuminúrii a zjavnej nefropatii. Každý stupeň ochorenia obličiek sa ročne zhorší o 2 – 3 % a spája sa s významnou mortalitou. MAÚ je rizikovým faktorom zvýšenej mortality nielen pri diabete, ale aj hypertenzii a u zdanlivo zdravých osôb. Úroveň MAÚ je nižšia než tá, ktorá sa považuje za klinicky významnú, môže byť tiež v korelácii so zvýšenou mortalitou. Pri DM 2. typu hypertenzia značne akceleruje progresiu diabetetickej nefropatie, pričom antihypertenzíva môžu spomaliť deklináciu glomerulárnej filtrácie. Inhibícia RAAS má renoprotektívny efekt nezávislý od redukcie tlaku krvi a viaceré štúdie potvrdili, že ACEI a ARB môžu spomaliť rozvoj zjavnej nefropatie s už prítomnou MAÚ. Napríklad incidenciu ESRD sa znížila losartanom u pacientov s DM 2. typu a nefropatiou a irbesartanom u pacientov s DM, hypertenziou a nefropatiou. Antiproteinurický špecifický renoprotektívny efekt losartanu je známy. Irbesartan tiež znižuje proporciu pacientov progredujúcich do diabetetickej nefropatie v porovnaní s placebom v štúdií pacientov s DM 2. typu a MAÚ. Valsartan redukoval incidenciu zvýšeného UAE a/alebo korigoval MAÚ viac než amlodipín u pacientov s DM 2. typu a mikroalbuminúriou. Napokon, preklinické údaje s olmesartanom tiež poukazujú na renoprotektívny benefit. Klinické štúdie ešte neukázali, či ARB môžu zabrániť vzniku MAÚ a renálneho ochorenia. Na posúdenie uvedeného problému bola zostavená štúdia ROADMAP. Táto veľkoškálová európska mnohonárodná dvojito slepá randomizovaná placebom kontrolovaná štúdia paralelných skupín posúdi použitie ARB pri prevencii MAÚ pri DM 2. typu. Študovaná populácia bude zahŕňať pacientov s DM 2. typu a minimálne jedným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom s normálnou hladinou UAE. Primár-

ným cieľom štúdie je porovnať čas rozvoja MAÚ pri liečbe olmesartanom vs. placebo. Všetci pacienti budú používať konvenčné antihypertenzíva (okrem ACEI a ARB). Sekundárny endpoint zahŕňa kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu, renálne funkcie, incidencia renálneho ochorenia, retinopatie, bezpečnosť a tolerabilitu. Cieľová slepá vzorka 4 400 randomizovaných pacientov (2 200 v skupine) bola kalkulovaná na detekciu 33 % rozdielu v incidencii MAÚ počas piatich rokov. Plánovaná štúdia začala v septembri 2004, prijímanie pacientov by malo byť ukončené v druhom kvartáli 2006. Koniec štúdie sa očakáva koncom roka 2011 so záverečnou správou v roku 2012.

**G. Assmann (Nemecko), A. von Eckardstein (Švajčiarsko).** *Za horizontom statínovej liečby. Nové názory na manažment dyslipidémie.* Statíny majú úplne jasnú pozíciu ako primárna liečba pri klinickom manažmente dyslipidémie. Dokonca aj pri efektívnom znížení LDL cholesterolu statínovou terapiou pretrvávajú neakceptovateľne vysoká úroveň reziduálneho rizika koronárnych príhod. Pacienti s DM 2. typu a metabolickým syndrómom (MS) majú vysoké vaskulárne riziko napriek tomu, že bežne vykazujú normálne alebo iba mierne zvýšené hladiny LDL cholesterolu. U takýchto pacientov je bežná aterogénna dyslipidémia charakterizovaná nízkou hladinou HDL cholesterolu spolu so zvýšenými hladinami triacylglycerolov a nárastom malých denzných LDL partikulí. Dôkaz z nedávnych intervenčných štúdií, pri ktorých statínová liečba viedla k podobnej magnitúde redukcie koronárnych príhod u pacientov s cukrovkou, ako u pacientov bez diabetu naznačuje, že terapeutická intervencia proti lipidovým cieľom iným než LDL cholesterol je dôležitá pre ďalšiu redukciu kardiovaskulárneho rizika. Navyše, pri danej zvýšenej prevalencii oboch typov cukrovky a metabolickom syndróme sa úloha kombinácie liečby na modifikáciu lipidov v zvýšenej miere predpokladá. Epidemiologické dôkazy, podobne ako údaje z klinických intervenčných štúdií indikujú, že HDL cholesterol je dôležitým nezávislým prediktívnym faktorom pre koronárnu chorobu srdca. Navyše, nedávne in vivo zistenia u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami úplne jasne naznačujú, že infúzia („preliečenie“) HDL mimetických častíc môže viesť k významnej redukcii objemu koronárneho ateromatózneho plaku, ktorá je ukazovateľom dlhodobého zlepšeného klinického výsledku. Ak to spojíme, tieto zistenia indikujú, že zvýšenie HDL cholesterolu je kľúčovou súčasťou regresie aterosklerózy. Hoci terapia statínom je účinná pri znížení hladiny LDL cholesterolu a až o 50 % a viac, účinok terapie na zvýšenie hladín HDL cholesterolu je podstatne nižší, bežne v rozsahu 5 – 10 %. Z dostupných spôsobov liečby modifikujúcich lipidy je kyselina nikotínová najpotentnejším prípravkom na zvýšenie hladiny HDL cholesterolu a tiež podstatne znižuje hladinu LDL cholesterolu, triacylglycerolov a lipoproteínu. Kombinácia liečby kyselinou nikotínovou a statínom, alebo kyselinou nikotínovou a živcami preukázala zvýšenie HDL cholesterolu o 30, respektíve 37 %, pričom obe dve tieto hodnoty sú lepšie v porovnaní s kombinovanou liečbou statín – fibrát alebo statín – živice. Tak dostupné dôkazy naznačujú, že kombinovaná liečba, ktorá sa zameriava na zvýšenie HDL cholesterolu, rovnako ako na zníženie LDL cholesterolu a triacylglycerolov (TAG.) ako napríklad kombinácia kyseliny nikotínovej a statínu, získava význam v klinickom manažmente dyslipidémie.

**E. Stroes (Holandsko).** *Čo nám ukázali nedávne štúdie?* Statíny sa všeobecne chápu ako základná liečba pri kardiovaskulárnej prevencii. V ostatných rokoch viaceré veľké kontrolované randomizované štúdie potvrdili a rozšírili validitu statínovej liečby pri redukcii LDL cholesterolu a kardiovaskulárnej prevencii; prínos liečby statínom sa ukázal ako nezávislý od základnej úrovne LDL cholesterolu, bol bezpečný a efektívny u detí s primárnou dyslipidémiou a u starších pacientov pri súčasnom významnom úžitku u intermediárne-rizikových subjektov zvýšený benefit pri intenzívnej liečbe na zníženie hladiny lipidov. V súčasnosti sa tieto koncepty zavádzajú do bežnej klinickej praxe s rozšíreným výberom statínov a s nástupom selektívnych inhibítorov reabsorpcie cholesterolu, ktoré podporujú uskutočniteľnosť tejto implementácie. Napriek tomu počet kardiovaskulárnych príhod, ktorým nemožno predchádzať liečbou statínmi, je neakceptovateľne vysoký, až 60 – 75 %. Preto sa presunula pozornosť zo

zníženia LDL cholesterolu na kombinovanú terapiu subjektov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Narastajúca epidémia metabolického syndrómu a DM ešte zdôraznila adrešnú dôležitosť hypertriacylglycerolémie s konkomitantnými remnantnými lipoproteínmi, čo potvrdzuje zvýšenie potreby kombinovanej liečby. Avšak dodnes nebol stanovený spoľahlivý dôkaz o kardiovaskulárnom úžitku kombinovanej liečby statín – fibrát. Na základe podstatných epidemiologických údajov sa prudko zvyšuje silná terapeutická stratégia zvýšenia úrovni HDL cholesterolu v kombinácii so znížením LDL cholesterolu. Tento prístup získal ďalší stimul z infúzných štúdií o HDL cholesterolu, ktoré použili surogatívne ukazovatele, ktoré následne preukázali potentné antiaterogénne účinky spojené so znížením úrovni HDL cholesterolu. Čo je ešte dôležitejšie, liečebné možnosti na zvýšenie úrovne HDL cholesterolu, ktoré zahŕňajú deriváty kyseliny nikotínovej s predĺženým uvoľňovaním, inhibítory CETP a apoAI mimetické peptidy sa prudko zvyšujú. Výzva pre ďalšiu dekádu je zostaviť individuálne liečebné režimy pre optimálnu kardiovaskulárnu prevenciu.

**G. Brown (USA).** *Čo je to moderná stratégia manažmentu?* Epidemiológia kardiovaskulárneho ochorenia ukazuje, že LDL a HDL cholesterol sú porovnateľne dôležité a nezávislé faktory v predpovedi kardiovaskulárneho rizika. Čiže 1 % nárast LDL cholesterolu a 1 % redukcia HDL cholesterolu normy populácie, každý predikuje 1 % zvýšenie rizika kardiovaskulárnych udalostí; ak sa objavia spolu, riziko sa zvyšuje o 2 %. Veľké statínové intervenčné štúdie jasne potvrdzujú epidemiologickú predpočítanú 1 % redukcie rizika na každú 1 % redukciu LDL cholesterolu; napríklad redukcie príhod o 24 – 35 % zodpovedajú 24 – 36 % redukcii LDL cholesterolu. Zatiaľ táto myšlienka nie je plne potvrdená, čo sa týka HDL cholesterolu. Prvé dôkazy sú silné. Existuje dôkaz, ktorý podporuje myšlienku, že % redukcie LDL cholesterolu plus % nárast HDL cholesterolu, ak sa liečbou spoja, zabezpečia dobrý odhad celkového % redukcie rizika v porovnaní s neliečeným pacientom. Napríklad 35 % redukcia LDL cholesterolu a 30 % nárast HDL cholesterolu by redukoval riziko kardiovaskulárnej príhody o 65 %. Ešte väčšie úžitky by sa očakávali u pacientov s vysokým LDL cholesterolom alebo nízkym HDL cholesterolom, keďže krivky rizika u týchto pacientov sú strmšie. Preto kombinovaná liečba, ktorá sa zameriava na tento koncept, sa stáva čoraz dôležitejšou v klinickom manažmente dyslipidémie.

**M. Feher (Veľká Británia).** *Áké sú špeciálne potreby pacientov s diabetom?* Kardiovaskulárne ochorenia sú veľkou príčinou morbidita a mortality u pacientov s DM 2. typu. Kým existuje celá škála metabolických abnormalít spojených so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, údaje zo štúdie UKPDS ukazujú, že zvýšená hladina LDL cholesterolu a redukovaná hladina HDL cholesterolu boli viac prediktívne ku koronárnej chorobe srdca ako systolický tlak krvi, kontrola glykémie a fajčenie. Hoci táto štúdia nepriniesla žiadne liečebné údaje o lipidových abnormalitách, sprístupnila údaje pre rozličné terapie hyperglykémie a hypertenzie u jedincov s DM 2. typu. Kardiovaskulárne výsledky pre liečbu hyperglykémie sulfonylureou alebo inzulínom potvrdili iba miernu redukciu pri medznej významnosti pre koronárnu chorobu srdca. V porovnaní s tým liečba obeznych pacientov a pacientov s nadhmotnosťou metformínom redukovala endpointy súvisiace s DM a mortalitu zo všetkých príčin o tretinu u obeznych jedincov. Pri porovnaní medzi znížením tlaku krvi a znížením glukózy v štúdiu UKPDS výsledky zdôraznili, že mierne redukcie TK (10/5 mmHg rozdiel v tlaku krvi) zabránili trikrát viac príhodám, ktoré súvisia s DM než mierna redukcia glykémie (1 % rozdiel v HbA1c). Vďaka vysokej frekvencii hypertenzie u pacientov s DM a nižším liečebným prahom sa často v manažmente hypertenzie vyžaduje kombinovaná liečba. Keďže metabolický profil DM 2. typu má typicky dyslipidémiu (redukcia HDL cholesterolu s hypertriacylglycerolémiou nalačno a po jedle) s úrovňami LDL cholesterolu často na normálnej úrovni, modifikácia dyslipidémie, ako aj zníženie LDL cholesterolu môžu byť rozhodujúcimi terapeutickými cieľmi. Redukcia koronárnych príhod u diabetických skupín v primárnych (AFCAPS/TextCAPS, HPS, CARDS) a sekundárnych (CARE, 4S, LIPID, LIPS) preventívnych štúdiách so statínovou terapiou znižujúcou LDL cholesterol bola rovnocenná, alebo dokonca ešte vyššia vzhľadom na klinické

---

úžitky pozorované u nediabetických pacientov. V súčasnosti existuje niekoľko štúdií (Helsinki Heart Study, SENDCAP, DAIS, BECAIT a VA-HIT) u jedincov s a bez DM, kde liečba modifikovala dyslipidémiu, vrátane malých účinkov na LDL cholesterol s úplne jasným klinickým úžitkom. Vysoké riziko koronárnej choroby srdca u pacientov s DM 2. typu a dyslipidémiou a výsledky klinických štúdií sa brali do úvahy s rôznym dôrazom v početných národných alebo medzinárodných smerniciach. Úlohu kombinovanej liečby na zníženie lipidov, ktorá zahŕňa látky modifikujúce dyslipidémiu, ako napríklad fibráty alebo kyselina nikotínová, podporujú dve nové pozorovania – štúdie s monoterapiou statínmi: 1. klinické koronárne príhody sa objavujú napriek zníženiu LDL cholesterolu a 2. stratifikácia koronárnych príhod podľa základných úrovní HDL cholesterolu indikuje, že sa objavuje viac príhod tak u liečených, ako aj v placebových skupinách s nižšími koncentraciami HDL cholesterolu. To môže byť osobitne dôležité pri cukrovke, kde DM 2. typu charakterizuje nielen hyperglykémia, ale aj dyslipidémia.

**R. Wright (USA) a spol. v štúdií PRINCESS (Prevention of Ischemic events by early treatment of CERivastatin after acute myocardial infarction Study)** v skupine pacientov po prekonanom akútnom infarkte myokardu porovnávali včasné podávanie cerivastatínu (0,4 mg denne od 48 h po vzniku symptómov, ostatným pacientom bolo podávané placebo) s jeho podávaním po určitom odstupe času. Po uplynutí troch mesiacov sa potom u všetkých pacientov prešlo na liečbu cerivastatínom s dávkou 0,4 až 0,8 mg denne a malo sa v nej pokračovať 21 mesiacov. Ukončila sa predčasne (cerivastatín v roku 2001 stiahli z trhu pre výskyt myopatie a rabdomyolýzy) a štúdia bola ukončená. V tom čase sa 4,5-mesačná dĺžka sledovania dosiahla len u 44 % z plánovaného počtu pacientov. Pacienti v štúdií boli

adekvátne liečení (90 % liečba betablokátorom, 65 % ACEI, u 47 % sa realizovala trombolytická liečba a u 363 pacientov PTCA alebo CABG). V štúdií sa zaznamenala tendencia smerom k redukcii výskytu primárneho cieľového kritéria ( $p = 0,37$ ), pričom sa krivky grafov začali oddeľovať približne týždeň po začatí liečby. Nastal však štatisticky významný pokles sekundárneho cieľového kritéria, ktorým boli rekurentné ischemické príhody – infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris a koronárna revascularizácia z ischemickej príčiny,  $p = 0,05$ . Redukcia ischemických príhod spočívala predovšetkým v redukcii akútnych koronárnych syndrómov (AKS) a perkutánnych koronárnych intervencií. *Výsledky* štúdie pripomínajú výsledky včasnej fázy štúdie PROVE-IT s pravastatínom (podávaným ale až po 7 – 10 dňoch) a štúdie MIRACLE s atorvastatínom (podávaným až v priebehu 60 hodín) a svedčia v prospech včasného podávania statínov pacientom s akútnym koronárnym syndrómom (hoci sa do štúdie podarilo zapojiť len polovicu z plánovaného počtu pacientov). Posolstvo tejto štúdie, napriek nezariadeniu dostatočného množstva pacientov, je zreteľné: u pacientov s AKS, ktorí sa ešte neliečili statínom, by sa podávanie lieku z tejto skupiny malo začať čo najskôr, optimálne v priebehu prvých 24 hodín. Predpokladá sa ich protizápalové pôsobenie v akútnej fáze koronárnej choroby a s odstupom sa zrejme uplatňuje skôr modulácia spektra lipidogramu.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva Lekárskej fakulty UPJŠ, Košice