

Sympóziu Cesty progresie a redukcie rizika

3. – 4. február 2007, Istanbul, Turecko

V dňoch 3. – 4. februára 2007 sa vo Výstavnom centre v Istanbuli, Turecko uskutočnilo za účasti asi 1 600 špecialistov z celého sveta z oblasti klinickej hypertenziológie, vnútorného lekárstva, kardiológie, diabetológie a endokrinológie vynikajúce sympóziu. Všetci delegáti sa spojili do jedného diskusného panelu s uznávanými prednášajúcimi odborníkmi, aby spolu hľadali východiská a riešenia pre manažment pacientov v kontexte s kontinuum kardiovaskulárneho rizika. Celý program sa tiež zamerával na intervenciu v rozličných bodoch kardiovaskulárneho (KV) kontinua s cieľom zabrániť progresii tohto najvýznamnejšieho ochorenia. Postupne sa prezentovali údaje o súčasných najefektívnejších stratégiách a dostupnej farmakologickej liečbe arteriovej hypertenzie, metabolických ochorení a ich komplikácií. Všeobecne živá diskusia na sympóziu prispela k hľadaniu viacerých odpovedí na otázky súčasnej medicíny.

Mimoriadne zaujímavý bol najmä prvý deň sympózia, ktorý sa cieleno venoval niektorým významným výzvam, krížovatkám, cieľom, úspechom, ale i zlyhaniam dnešnej klinickej hypertenziológie (M. Pfeffer, USA; R. Califf, USA; D. Vauhan, USA; N. Poulter, V. Británia; F. Luft, Nemecko) v otázkach liečby, najmä pokrokom v prínose triedy blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB, AT₁ blokátorm) (M. Weir, USA), ďalej kombinovanej liečbe tejto skupiny s blokátormi vstupu kalcia do bunky (BKK) (G. McInnes, Škótsko, V. Británia), ďalej dlhým cestám na optimalizáciu blokády renínového systému (M. Brown, V. Británia), a najmä tiež priamej blokády renínu (R. Schmieder, Nemecko) a zhodnoteniu KV kontinua v jeho 15-ročnej retrospektíve (V. Dzau, USA).

R. Califf (Durham, USA) 15 rokov práce: *Treba ešte niečo urobiť?* Kontinuum KV choroby poskytuje viacero možností na intervenciu, ktorá môže zastaviť progresiu ochorenia do akútnej príhody [akútny infarkt myokardu (AIM), náhla cievna príhoda mozgová (NCMP)], smrti, alebo do štádia so zlou kvalitou života. Napriek širokému spektru farmakologických a nefarmakologických možností je úmrtie na KV ochorenie najčastejšou príčinou smrti vo svete. Odhaduje sa, že 80 % úmrtí a invalidity z KV príčin možno pri aplikovaní súčasných poznatkov odvrátiť. Zlyháva intervencia na úrovni liekov, prístrojov a ovplyvnenia životného štýlu. Poučením z chýb sa dospelo k záveru, že je potrebná systémová zmena modelu dostupnosti lekárskej starostlivosti: Integrovať do systému zdravotníctva službu, ktorá by každému individuálne spracovávala a vydávala osobný záznam obsahujúci údaje o zdravotnom stave a intervenciách; vývoj systémov zameraných na redukcii zlej dostupnosti zdravotníctva prostredníctvom agregácie zdravotných záznamov a vizualizačných metodík pre zlepšenie práce zdravotníckych systémov a vlády pri identifikovaní najnižších nákladov a najefektívnejších poskytovateľov zdravotnej starostlivosti pre ľudí v najväčšej núdzi; zvýšiť zodpovednosť poskytovateľov, zdravotníckych funkcionárov a politikov za úroveň zdravotníckej starostlivosti, zhromažďovanie nových informácií a vývoj nových technológií prostredníctvom klinickej epidemiológie nového typu, ktorá by mala zdefinovať klinické a sociálne charakteristiky zdravých a chorých ľudí, zjednocovať informácie získané analýzou celého genómu, miery expácie jednotlivých génov a pokročilého modelovania, cestou interaktívnych informačných sietí poskytovať lacný a výkonný systém pre klinické štúdie a zabezpečiť dohľad nad postmarketingovou fázou, sprístupniť na verejnej doméne informácie o štúdiách a výskumoch na ľuďoch pre potreby výskumných inštitúcií

a spoločností a napokon používať technológie na kontinuálne monitorovanie terapie a priebehu choroby s využitím bezdrôtovej technológie a dočasne implantovaných biosenzorov. Tento nový svet významne zmení význam a úlohu poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a spoločností produkujúcich pre zdravotníctvo. Tento experiment sa začína rozbiehať ako súčasť programu Národného inštitútu zdravia s investíciami na vybudovanie infraštruktúry pol miliardy dolárov ročne. D. Vaughan (Nashville, USA) *Hodnotenie markerov progresie ochorenia.* Liečbu (vrátane modifikácie životného štýlu) na redukovanie KV rizika treba aplikovať v kontinuu KV choroby čo najskôr, skôr ako dôjde k významným odchýlkám v klinických markeroch, ako je tlak krvi (TK) a glykozylovaný hemoglobín (HbA_{1c}). Tento prístup ale nastoľuje problém, ako posudzovať účinnosť terapie počas včasných štádií kontinua KV choroby? Všeobecným cieľom terapie je redukovanie výskytu takých endpointov ako NCMP, AIM a smrť z KV príčin. V súčasnosti existuje viacero klinických markerov, ktoré sa využívajú na riadenie liečby a posudzovanie jej vplyvu na progresiu ochorenia. TK má pevné miesto ako marker KV rizika (Lewington a spol., 2002). Boli akceptované aj iné markery spojené s úpravou cukrovou (HbA_{1c}, porucha glukózovej tolerancie) (Khaw a spol., 2004 a Levine, 2006) a dyslipidemiou [LDL, HDL, triacylglyceroly (TAG)] (Conroy a spol., 2003 a Wilson a spol., 1998), ktoré charakterizujú mieru KV rizika. Zvyšujúci dôraz na ciele liečby, ktorá spomaľuje alebo zastavuje priebeh KV choroby spolu s potrebou monitorovania efektu tejto liečby na poškodenie cieľových orgánov, si vyžiadala využitie viacerých molekulárnych markerov. Tieto markery odhaľujú skoré štádia KV ochorenia, zlepšujú identifikáciu rizikových pacientov a monitorovanie terapie. Napríklad stále viac sa spoznáva význam zápalu pri rozvoji KV ochorenia. Jeho markermi sú CRP, TNF α a IL-6. Podobne PRA vypovedá o efekte liečby zameranej na renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS). S rizikom KV príhoda a incidenciou novovzniknutého diabetu (DM) dobre koreluje hladina inhibítora aktivátora plazminogénu-1 (Festa a spol., 2006; Thogersen a spol., 1998). Cirkulujúce endotelálne progenitorové bunky (EPC) prispievajú k vasculárnej regenerácii a reparácii. Hladiny EPC sú dôležitým prognostickým ukazovateľom miery rizika KV príhoda, smrti z KV príčin a pomáhajú identifikovať pacientov so zvýšeným KV rizikom (Werner a spol., 2005). F. Luft (Berlín, Nemecko) *Na stope – dosahovanie cieľov a ich udržanie.* Smernice manažmentu KV choroby sa vyvíjali od manažmentu jedného rizikového faktora (RF) k režimom upraveným pre potreby pacienta, ktoré zohľadňujú komorbiditu a globálne KV riziko. Správa JNC 7 stanovila nižšie cieľové hodnoty pre RF – TK, HbA_{1c}, LDL (Cobanian a spol., 2003). Frekvencia liečby hoci len jedného RF a pokračovanie v nej zostávajú nízke. Napríklad 70 % ľudí s hypertenziou je neliečených a 70 % z liečených nedosahuje cieľový TK pod 140/90 mmHg (Wolf-Maier a spol., 2004). Ak sa berú do úvahy viaceré RF, sú čísla ešte horšie. Iba 3,2 % pacientov v USA s DM a arteriou hypertenziou (AH) dosiahlo v roku 2002 kombinovaný cieľ podľa ADA: TK 130/85 mmHg, LDL pod 100 mg/dL a HbA_{1c} pod 7 % (McFarlan a spol., 2002). Tento kombinovaný cieľ sa postupne znižoval na TK 130/80 mmHg, LDL 2 mmol/l (77 mg/dL), HbA_{1c} pod 6 %. Bez zmeny v prístupe k manažmentu pacienta je dosiahnutie týchto nových cieľov odsúdené na neúspech. Za zlú kontrolu RF je zodpovedných viacero príčin. Je to zlá motivácia pacienta na zmenu životného štýlu a/

alebo na trvalé užívanie predpísanej farmakoterapie. Mnohí pacienti si neuvedomujú riziko spojené s neliečením asymptomatických RF, ako hypertenzia a hypercholesterolémia. Navyše veľa lekárov prvého kontaktu neakceptuje význam včasnej a agresívnej liečby osobitne u pacientov s multifaktoriálnym rizikom. K lepšej spolupráci pacienta prispieva aj farmakoterapia efektívnou liečbou RF a používaním málo zafažujúcej liečby, ktorá kombinuje nízku incidenciu nežiaducich účinkov s priaznivým farmakokinetickým profilom. Vzdelávanie pacientov a lekárov kombinované s programami zameranými na zlepšenie spolupráce pacientov je rozhodujúce na dosiahnutie benefitu, ktorý poskytujú súčasne dostupná, vo viacerých klinických štúdiách overená a napriek tomu do každodennej praxe iba málo pretransformovaná liečba. Odporúča sa efektívna implementácia terapie podľa aktuálnych smerníc, ktorá sa zakladá na včasnom a presnom zhodnotení rizika. Na určenie globálneho KV rizika, ktoré pomáha pri výbere vhodného terapeutického režimu sa používajú „Framinghamské tabuľky rizika“ (Dawber a spol., 1951) a „Systematické skóre hodnotiace koronárne riziko“ (Conroy a spol., 2003). „Skóre diabetického rizika“ (Lindstrom a spol., 2003) umožňuje presnú identifikáciu pacientov s vysokým rizikom diabetu, kým „UKPDS Risk Engine“ (Stevens a spol., 2001) umožňuje zhodnotiť riziko koronárnej srdcovej choroby u pacientov s DM 2. typu. **M. Weir (Baltimore, USA) Nové smery v blokáde angiotenzinového receptora.** ARB majú viacero priaznivých charakteristík, ako napríklad dobrú tolerabilitu, výhodný dávkovací režim. Poskytujú silnú ochranu pred veľkými KV príhodami a poškodením cieľových orgánov (Anon, 2005). Dokázalo sa, že ARB zaisťujú hromadnú redukciu TK v celom KV kontinuu (Mistry a spol., 2006). Viaceré klinické štúdie preukázali významný benefit pre pacientov so srdcovým zlyhaním, po IM, s diabetom, rovnako sa zistila redukcia rizika vzniku DM, atriálnej fibrilácie u vysokorizikových pacientov s hypertenziou. Aktuálne výsledky štúdie DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) demonštrovali, že valsartan trvalo redukuje proteinúriu u pacientov s DM 2. typu (Hollenberg a spol., 2006). Tolerabilita ARB je lepšia v porovnaní s blokátormi vstupu kalcia do bunky (nie sú edémy; Fogari a spol., 2006) a ACE inhibítormi (nie je kašeľ; Mallaco, a spol., 2004). To všetko vedie k vysokej tolerabilite a perzistencii liečby (Wogen a spol., 2003). Kombinovanie ARB s ostatnými antihypertenzívami zlepšuje ich účinnosť. Napríklad fixná kombinácia valsartanu s hydrochlórtiazidom (Co-Diovan) je viac efektívna pri redukcii TK ako sám valsartan. Štúdia VAST ukázala, že kombináciou valsartanu s hydrochlórtiazidom sa dosiahla väčšia redukcia TK ako pri monoterapii amlodipínom u pacientov s AH 2. stupňa (Ruillop a spol., 2005). Fixné kombinácie sú výhodné pre pacientov, ktorí na dosiahnutie cieľového TK vyžadujú kombináciu viacerých antihypertenzív. **G. McInnes (Glasgow, Škótsko, Veľká Británia) Budovanie nových postupov – kombinovaná liečba – BKK/ARB.** Každý nárast systolického/diastolického TK o 20/10 mmHg zdvojnásobuje riziko vzniku KV choroby, preto sa javí možnosť získať benefit v celom spektre iníciaľných hodnôt TK (Lewington a spol., 2002). Smernice manažmentu hypertenzie uvádzajú, že na dosiahnutie cieľových hodnôt TK väčšina pacientov vyžaduje kombinovanú antihypertenzívnu liečbu (Chobanian a spol., 2003; ESH/ESC Guidelines Committee, 2003). Napriek viacerým racionálnym kombináciám chýba kombinácia s duálnym mechanizmom účinku ako BKK a ARB. Liečba preparátmi s duálnym mechanizmom v jednej tablete má viacero výhod oproti voľne kombinovanej monoterapii: zvýšenie efektivity liečby, zlepšenie spolupráce pacienta a oslabenie nežiaducich účinkov jednotlivých tried antihypertenzív. Tieto potenciálne benefity spolu so znížením nákladov a so súčasným zlepšením efektivity podporovali fixnú kombinovanú liečbu v rámci liečebných smerníc. Pozitívny vplyv kombinácie amlodipín a valsartan na KV výstupy sa demonštroval vo viacerých klinických štúdiách. Terapia s duálnym mechanizmom amlodipín a valsartan sa vyhodnotila v programe, ktorý pozostával z piatich multicentrických randomizovaných kontrolovaných štúdií s vyše 5 000 hypertenzívnymi pacientmi. Predbežné výsledky jednej z týchto klinických štúdií sa prezentovali na mítingu Európskej hypertenziologickej spoločnosti (EHS) v júni 2006. U 130 pacientov s AH 2. stupňa bola kombinácia amlodipínu s valsartanom vysoko efektívna a dobre tole-

rovaná. Redukcia TK pri amlodipíne s valsartanom bola 35,8/28,6 mmHg v porovnaní s hodnotami 31,8/27,6 mmHg pri kombinácii lizinoprilu s hydrochlórtiazidom. V post-hoc subanalýzách vyhodnotili pacientov so začiatočným systolickým TK vyše 180 mmHg, u ktorých bola redukcia TK pri kombinácii amlodipínu s valsartanom 43,0/26,1 mmHg v porovnaní s hodnotami 31,2/21,7 mmHg pri kombinácii lizinoprilu s hydrochlórtiazidom. V inej štúdií so 42 pacientmi s miernou až stredne ťažkou AH bola terapia duálneho mechanizmu asociovaná s 53 % poklesom pomeru objemov členok/noha, v porovnaní s monoterapiou amlodipínom (8,3 % vs. 17,9 %, $p < 0,05$) (Poldermans a spol., 2006; Fogari a spol., 2006). Kombinovaná liečba Ca blokátor/ARB poskytuje šancu dosahovať cieľové hodnoty TK u väčšieho počtu pacientov a konsekventne redukovať počet nepriaznivých KV výstupov. **R. Schmieder (Norimberg, Nemecko) Priama inhibícia renínu – kus cesty je ešte pred nami.** Zníženie systolického TK hoci o 2 mmHg znižuje incidenciu smrti pri NCMP približne o 10 % a pri ICHS (prípadne ostatných vaskulárnych príčinách) približne o 7 % (Lewington a spol., 2002). Dosiahnutie cieľových hodnôt TK je preto dôležité pri prevencii KV ochorenia. Aliskirén je prvým priamym perorálnym efektívnym inhibítorom renínu, ktorý bol vyvinutý na liečbu hypertenzie. Overený bol v komplexnom klinickom programe, ktorý zahŕňal vyše 10 000 pacientov, z ktorých vyše 7 000 užívalo aliskirén. Štúdie na stanovenie dávky identifikovali dávku 150 mg ako dostatočne účinnú pri liečbe hypertenzie, pričom ak treba, možno dávku zvýšiť na 300 mg, ktorá je ešte účinnejšia (Gradman a spol., 2005). Redukcia TK pri monoterapii aliskirénom signifikantne závisí od dávky a nezávisí od veku a pohlavia pacienta (Weir a spol., 2006). Aliskirén má biologický polčas približne 40 hodín, znižuje hladinu TK vyše 24 hodín a užíva sa jedenkrát denne (Mitchell a spol., 2006). Po prerušení liečby hladina TK sa postupne zvyšuje a zostáva ešte dva týždne pod východiskovými hodnotami TK (Herron a spol., 2006). Z toho vyplýva, že aliskirén poskytuje ochranu aj pacientom, ktorí príležitostne zabudnú užiť dávku. Aliskirén sa skúmal aj pri kombinácii s diuretikom, ACEi a BKK, pričom sa zistilo, že pri kombinácii je liečba efektívnejšia ako pri monoterapii. Pri kombinácii aliskirén 300 mg a hydrochlórtiazid 25 mg sa zaznamenal u pacientov s hypertenziou pokles systolického TK o 21 mmHg (Villamil a spol., 2007). Pri slabšej odpovedi na liečbu amlodipínom v dávke 5 mg je prídanie aliskirénu 150 mg rovnako účinné ako zvýšenie dávky amlodipínu na 10 mg. Táto kombinovaná liečba je asociovaná s podstatne menšou incidenciou edémov v porovnaní s monoterapiou amlodipínom v dávke 10 mg (2,1 % vs 11,2 %, Munger a spol., 2006). Pri kombinácii s ramiprilom u pacientov s AH s diabetom dochádza k väčšej redukcii TK ($p < 0,05$) a znižuje sa incidencia kašľa v porovnaní s monoterapiou ramiprilom (Munger a spol., 2006). Vzhľadom na tolerabilitu a bezpečnosť má aliskirén u väčšiny pacientov bezpečnostný profil podobný placebo až do dávky 300 mg na deň (Uresin a spol., 2006). Aliskirén sa tiež dobre toleruje, ak sa užíva v kombinácii s inými antihypertenzívami. Zo štúdií so zvieratami možno predpokladať, že aliskirén poskytuje orgánovú protekciu. V pokračujúcich rozsiahlych klinických štúdiách sa hodnotí efekt aliskirénu na KV a renálnu morbiditu a mortalitu a na markery orgánového poškodenia. Osobitne štúdie AVOID, ALOFT ALLAY skúmajú efekt aliskirénu na proteinúriu, srdcové zlyhanie a hypertrofiu ľavej komory. **Záver:** Aliskirén je účinné antihypertenzívum či už v monoterapii alebo ako súčasť kombinovanej liečby. Užíva sa jedenkrát denne a dobre sa toleruje. Orgánoprotektívny efekt aliskirénu bude onedlho známy z výsledkov veľkých štúdií. **V. Dzau (Durham, USA) KV kontinuum potvrdené: pätnásťročná retrospektíva.** Koncept KV kontinua sa vyvinul pred 15 rokmi, aby opísal sled udalostí, ktoré súvisia s RF a ktoré vedú napokon ku KV morbidite a mortalite (Dzau a Braunwald, 1991; Dzau, 2005). V minulosti naše chápanie patofyziológie pokročilo a KV kontinuum sa potvrdilo a rozšírilo na cerebrálnu vaskulárnu chorobu, periférnu vaskulárnu chorobu a ochorenie obličiek. V súčasnosti sa potvrdilo, že RF iniciujú procesy, ktoré poškodzujú tkanivá a kontinuum sa pohybuje v rozmedzí od naštartovania fundamentálnych etiologických procesov ako oxidačný stres, endotelialná dysfunkcia, zápal a vaskulárna dysfunkcia až po poškodenie cieľových orgánov a zreteľnú KV chorobu. Kľúčovou úlohou liečby je predísť

progresii skorých klinických štádií KV kontinua do poškodenia cieľových orgánov alebo tvrdých endpointov, ako sú NCMP, MI a KV smrť. V rámci KV kontinua sú základnými klinickými cieľmi AH a metabolická dysfunkcia. RAAS sa uplatňuje v rámci celého KV kontinua a je cieľom vývoja nových terapeutických možností. Metabolická dysfunkcia a DM 2. typu majú tiež významnú úlohu v rámci KV kontinua a sú významnými RF progresie k ťažkým KV ochoreniam. Vývoj KV kontinua ako modelu, ktorý predpovedá, že efektívna terapeutická intervencia môže prerušiť progresiu KV ochorenia, podporili aj klinické údaje. Séria základných štúdií, ktoré študovali moduláciu RF (HOT, ALLHAT), alebo rozšírili koncept KV kontinua na NCMP (LIFE) a ochorenie obličiek (MARVAL) potvrdila, že intervencie, ktoré redukovávajú kľúčové RF majú pozitívny vplyv na progresiu ochorenia. Koncept KV kontinua sa stále vyvíja (Dzau, 2007). Integrácia biomarkerov, genetických, genómových markerov do kontinua a ich použitie v manažmente KV ochorenia by malo zlepšiť odhad rizika.

To umožní začať liečbu dostatočne včas a tá bude lepšie cieleňá a určená pre potreby konkrétneho pacienta. Vývoj nových terapeutických možností zvyšuje našu schopnosť ovplyvniť všetky štádiá KV kontinua, zároveň však vedie k dôležitým otázkam: Ako liečbou čo najlepšie ovplyvniť patologický mechanizmus ochorenia? Aké markery by sa mali používať na odhadnutie rizika? Aké sú optimálne terapeutické kombinácie? Ako dosiahnuť globálny prístup v manažmente RF?

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.

Klinika geriatrickej a ošetrovateľskej Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie
Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrickej sv. Lukáša
v Košiciach, n. o.