

# IV. sympóziu Artériová hypertenzia: súčasné klinické trendy

5. apríl 2006, Praha, Česká republika

Dňa 5. apríla 2006 sa v priestoroch Novomestskej radnice v Prahe na Karlovom námestí uskutočnilo IV. sympóziu „Artériová hypertenzia: súčasné klinické trendy“, ktoré sa už stáva tradíciou. Má postgraduálny charakter so zameraním na klinicky aktuálne a zaujímavé témy. Organizáciu ho zaistilo Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie Všeobecnej fakultnej nemocnice III. internej kliniky 1. Lekárskej fakulty Karlovej univerzity a VFN v Prahe a Česká spoločnosť pre hypertenziu v spolupráci s Českou internistickou spoločnosťou ČLS JEP a Českou kardiologickou spoločnosťou. Po skúsenostiach zo sympózií v rokoch 2003 – 2005, ktoré sa tešili veľkému záujmu, sa organizátori rozhodli pokračovať v tradícii prehľadných poukázaní na aktuálne klinické témy a problémy i v tomto roku. Oproti minulosti sa trochu skrátilo, aby sa umožnila ľahšia návšteva pre všetkých záujemcov a tiež kvôli možnosti navštíviť známu výstavu zdravotníckej techniky a liekov Pragomedica. Sympóziu otvoril predseda ČSH a organizátor odborného programu Prof. Jiří Widimský Jr, CSc. z Centra pre hypertenziu III. internej kliniky 1. LF UK v Prahe v hlavnej sále Novomestskej radnice a zúčastnilo sa ho vyše 600 odborníkov z celej Českej republiky (a dvaja zo Slovenska). Vzhľadom na 50. výročie úmrtia vynikajúceho klinika Prof. Antonína Vančuru sa sympóziu začalo slávnostnou prednáškou K. Horkého (Praha) „*Profesor Vančura a hypertenzia – 50 rokov vývoja názorov na patogenézu a terapiu ochorenia*“. Prednáška poskytla dobrú príležitosť pripomenúť si jeho prácu a zhodnotiť význam prínosu v oblasti patogenézy, kliniky a liečby artériovej hypertenzie. Hlavnou oblasťou záujmu Prof. Vančuru bola problematika artériovej hypertenzie (jeho klasifikácia z roku 1942 bola v zjednodušenej podobe prevzatá WHO), nefrológia (prvá hemodialýza v bývalom Československu a východnej Európe) a v ostatných rokoch života tiež problematika autoimunitných ochorení. Mal prezieravejší (prísnejší) pohľad na hranice normotenzie a definíciu hypertenzie, upozornil na význam „pružnikovej hypertenzie“ už v roku 1942. Mnohí autori v tom čase a ešte dlho potom považovali izolovanú systolickú hypertenziu za nevinnú súčasť starnutia bez významnejšieho vplyvu na morbiditu a mortalitu. Veľmi progresívne boli i názory Prof. Vančuru na patogenézu hypertenzie a jej multifakto-

riálne príčiny. Už v roku 1942 (jeden až dva roky po opise kaskády systému renín-angiotenzín) význam týchto látok zahrnul do komplexnej patofyziológie hypertenzie v svojej monografii. Venoval pozornosť i chemickým a metabolickým zmenám pri hypertenzii, zmenám tlaku krvi (TK) v tehotenstve. Režimová liečba, ako ju Prof. Vančura opísal v roku 1942, sa príliš neodlišovala od postupov odporúčaných 5. správou JNC v roku 1993. Ak možno stručne zhrnúť prínos Prof. Antonína Vančuru na riešenie problematiky hypertenzie, treba predovšetkým vyzdvihnúť zhrnutie vtedajších poznatkov v prvej českej monografii o hypertenzii. Vypracoval klasifikáciu hypertenzie nielen podľa výšky TK, ale aj podľa orgánových komplikácií, teda postup blízky dnešnej klasifikácii EHS/EKS z roku 2003. V mnohých smeroch predbehol svoju dobu a priblížil sa v svojich názoroch k dnešným postojom. Založil tak jednu z významných škôl hypertenzie v bývalom Československu.

Odborný program bol zostavený do jednotlivých blokov: **Nefarmakologická liečba, metabolické faktory.** V prvej prednáške „*Fyzická aktivita a hypertenzia*“ sa R. Cífková (Praha) venovala účinku fyzickej aktivity na TK, statickej záťaži, prístupu k liečbe hypertenzie u športovcov, zhodnoteniu rizika spojeného s fyzickou záťažou, odporúčaným vyšetreniam pre športovcov so systémovou hypertenziou a ich liečbe. Zdôraznila, že pokles TK v dôsledku cvičenia je najviac vyjadrený u osôb s hypertenziou, ktorí sa venujú dynamickej záťaži a dosahuje 5 – 7 mmHg po jednej cvičebnej jednotke alebo v dôsledku pravidelného tréningu. Pokles TK pretrváva až 22 hodín po dynamickej záťaži a najvyšší pokles sa pozoruje u osôb s najvyššími iniciálnymi hodnotami TK. Prierezové i longitudinálne epidemiologické štúdie potvrdzujú, že nízka fyzická aktivita a nízka fyzická kondícia sa spájajú s vyššími hodnotami TK i vyššou incidenciou hypertenzie. Metaanalýza 54 randomizovaných kontrolovaných intervenčných štúdií, ktorá zahŕňala vyše 2 400 jedincov dokázala, že pravidelná dynamická záťaž strednej významne znižuje TK (priemerný pokles TK 3,8/2,4 mmHg a pokles bol viac vyjadrený u hypertenzných osôb ako u normotonikov). TK sa zvyšuje počas akútnej statickej záťaže (a osobitne ťažkej) viac než pri dynamickej námahe. Otázka statického zaťažovania

(súčasná popularita fitness centier) je dôležitá. Dôkazy, že by tento typ záťaže znižoval TK, sú pomerne slabé. American College of Sports Medicine odporučila statický tréning ako prídavný k aeróbnemu cvičeniu na prevenciu a liečbu hypertenzie (Pescatello a spol., 2004). Autori metaanalýzy deviatich randomizovaných kontrolovaných štúdií uzatvárajú, že statická záťaž strednej intenzity nie je u hypertenzných osôb kontraindikovaná a môže byť súčasťou nefarmakologickej liečby (Cornelissen a spol., 2005). Mechanizmus poklesu TK v dôsledku fyzickej aktivity zatiaľ nebol úplne objasnený. Ide o dôsledok neurohumorálnej, vaskulárnej i štruktúrálnej adaptácie. Dlhodobý tréning znižuje celkovú periférnu rezistenciu, ktorá sa zdá byť primárnym mechanizmom na zníženie TK po záťaži. Športovcov s hypertenziou treba liečiť podľa platných odporúčaní pre diagnostiku a liečbu hypertenzie (Guidelines EHS/EKS, 2003). Nefarmakologickú liečbu treba odporúčať všetkým chorým s hypertenziou a jej súčasťou je i fyzická aktivita, prevažne dynamická, väčšinu dní v týždni, so strednou intenzitou aspoň 30 minút kontinuálne alebo akumulovane počas dňa. Náhla smrť u športovcov v mladom veku sa vyskytuje obvykle u jedincov s hypertrofičnou kardiomyopatiou, anomáliami koronárneho riečiska či arytmogénnou dyspláziou pravej komory a nie je pravdepodobné, že je vo vzťahu k hypertenzii. Jedinci s dobre liečenou hypertenziou, bez prejavov manifestného kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) alebo renálnych komplikácií sa môžu zúčastniť programu cvičenia alebo pretekárskeho športovania, ale ich výsledky treba priebežne sledovať, vyhodnocovať a treba ich liečiť; osobitne sa vyžaduje ergometrické vyšetrenie. Prístup k pacientovi s hypertenziou, ktorý je športovcom (pretekárskym alebo rekreačným), vychádza zo stanovenia celkového KV rizika. Odporúčané vyšetrenia podľa súčasných smerníc zahŕňajú opakované meranie TK, anamnézu, fyzikálne vyšetrenie, laboratórne vyšetrenia a štandardné EKG vyšetrenie (EHS/EKS, 2003). Záťažové a EKG vyšetrenie je žiaduce ako rutinné vyšetrenie u športovcov s hypertenziou (nepatria medzi povinné vyšetrenia u osôb s hypertenziou). Ďalšie vyšetrenia sú indikované podľa príznakov pacienta, KV rizika, sprievodných ochorení. Pokiaľ sa indikuje farmakologická antihypertenzná liečba u fyzicky aktívnych osôb, ako antihypertenzíva prvej voľby sa indikujú blokátory kalciových kanálov (BKK) alebo látky blokujúce systém renín-angiotenzín (inhibítory ACE alebo AT<sub>1</sub> blokátory). V prípade nedostatočnej kontroly TK možno pridať malú dávku tiazidového diuretika. Diuretiká (D) a betablokátory (BB) sa neodporúčajú ako antihypertenzíva prvej voľby u výkonnostných športovcov s vysokou intenzitou záťaže (Fagard a spol., 1995). Diuretiká v prvých týždňoch po začatí liečby môžu zhoršovať výkonnosť a znižovať kapacitu záťaže (znížením plazmatického objemu); pri dlhodobej liečbe sa potom tolerancia záťaže upravuje. Môžu spôsobovať aj elektrolytovú dysbalanciu. BB znižujú maximálnu aeróbnu dosiahnuteľnú záťaž asi o 7 % (ako dôsledok zníženej tepovej frekvencie) a skracujú čas, po ktorý možno udržať záťaž pri submaximálnej kapacite, a to až o 40 % u neselektívnych BB (Fagard a spol., 1995; van Baak, 1994; Vanhees, 2000). D a BB sú uvedené na zozname zakázaných liekov pre mnohé športy. **M. Souček (Brno)** sa zaoberal *antihypertenznou liečbou pri obezite*. Zdôraznil, že hypertenzia a obezita sú závažným zdravotným problémom: výrazne prispievajú k vzniku KVO. Výskyt nadhmotnosti a obezity sa v ostatnom desaťročí prudko zvýšil (65 % dospelých v USA má nadhmotnosť a 31 % je obeznych). Tento nárast spôsobil zvýšenie výskytu mnohých chronických ochorení, a to nielen kardiovaskulárnych. V mnohých štúdiách sa dokázalo, že abdominálna obezita sa oveľa viac spája so zvýšením TK než celková obezita (Doll, 2002; Kanai, 1990). V ostatných rokoch sa však objavujú aj informácie o úlohe ektopického tuku ako základu metabolického syndrómu (Unger, 2003). Z tohto pohľadu viscerálny a ektopický tuk v mnohých tkanivách a orgánoch má dôležitú úlohu v etiológii a patofyziológii hypertenzie a obezity. Obezita môže spôsobiť hypertenziu a na druhej strane nedávna štúdia Allemanna a spol., 2001 ukázala, že samotná rodinná anamnéza esenciálnej hypertenzie (EH) ešte u štíhlych predikuje nárast hmotnosti. Hypertenzia sa teda môže javiť ako príčina obezity. Framingham Heart Study uvádza, že 75 % hypertenzných mužov a 65 % hypertenzných žien má nadhmotnosť alebo obezitu (Garrison a spol., 1997). Naopak však

tiež platí, že čím vyššia je hmotnosť, tým vyššia je pravdepodobnosť vzniku hypertenzie v ďalších rokoch (Sharma, 2001). Nie je teda možné označiť jednu zložku za príčinu a druhú za následok. Väčšina obeznych má hypertenziu, alebo ju získa behom života a naopak platí, že takmer každý hypertenzný jedinec má alebo vyšší BMI, alebo aspoň vyššiu kumuláciu viscerálneho tuku. Tukové tkanivo je veľkým hormonálnym aktívnym orgánom tela a predpokladá sa, že produkované hormóny môžu mať vzťah k hyperenzii (ghrelín, rezistín, leptín). Patogenéza vzniku hypertenzie u obeznych však nie je doposiaľ úplne objasnená. Leptín nepochybne vyvoláva sympatikotóniu a môže týmto mechanizmom ovplyvňovať TK. Patogenézu arteriovej hypertenzie (AH) môžu zapríčiniť angiotenzinogén produkovaný tukovým tkanivom i nižšia hladina adiponektínu u obeznych. Leptín naopak pôsobí v endoteli skôr protektívne. Mnohé patogenetické faktory sú spoločné pri obezite i AH a spôsobujú vazokonstrikciu a retenciu sodíka v organizme. Pokles hmotnosti sa považuje za najúčinnjšiu nefarmakologickú liečbu pri hypertenzii (Stevens a spol., 2001). Pokles hmotnosti o 5 – 10 % sa spája s už významným poklesom TK (NHLBI, 1998); pokles hmotnosti o 1 kg sprevádza pokles STK o 2 mmHg a DTK o 1 mmHg (Staessen a spol., 1988). Doteraz je málo informácií o dlhodobom prospechu poklesu hmotnosti u obeznych hypertenzných osôb, rozdiely medzi štúdiami sú značné. Zo štúdií ďalej vyplýva, že pravidelné cvičenie znižuje STK i DTK o 10 a 7 mmHg u hypertenzných pacientov (Hagberg a spol., 2000). Zníženie príjmu soli znižuje TK u obeznych jedincov (Stevens a spol., 2001). Otázkou je, či účinné jednotlivých zložiek nefarmakologickej liečby je aditívny. TK významne znižuje sibutramín, ktorý je najúspešnejším antiobezitikom v ostatnom čase, a to napriek tomu, že ide o liek so zreteľnou sympatikotonickou aktivitou. TK v priemere zlepšuje a pulz zrýchľuje. U hypertenzných jedincov sa TK zlepšuje a u normotonikov sa môže nevýznamne zhoršiť. Sibutramín sa teda môže správať ako antihypertenzívum. Orlistat je látka, ktorá pôsobí len v čreve, nevstrebáva sa; nemá teda systémový účinok. Práve redukcia hmotnosti a nová schopnosť tukových buniek spôsobili mierny pokles TK prakticky vo všetkých štúdiách (Svačina, 2003). Efekt orlistatu na hmotnosť je nepochybne menší než pri sibutramíne a efekt oboch liekov na TK je prakticky porovnateľný. Netreba mať preto pri liečbe antiobezitikami u dobre kompenzovaného chorého s AH obavy. Čoskoro však pribudne ďalší liek, antagonist endokannabinoidných CB1 receptorov, rimonabant. V súčasnosti nemáme špecifické odporúčanie pre farmakologickú liečbu u obeznych hypertenzných pacientov, hoci sa predpokladá, že výber terapie by mal vychádzať z etiológie jednotlivých RF. Farmakologická liečba teda vychádza logicky z ovplyvnenia symptomatického nervového systému (SNS) a RAAS. Dokázalo sa tiež, že mnohé antihypertenzíva zlepšujú inzulinovú senzitivitu. Ide predovšetkým o centrálnu sympatolytiká. Žiaľ, u mnohých obeznych osôb s AH sa do niekoľko rokov objaví diabetes a v tomto zmysle je dôležité DM u obeznych osôb s AH predchádzať. Na to možno opäť využiť ACE inhibítory, sartany a BKK a ich vhodné kombinácie.

**Hypertenzia, obličky, nadobličky. J. Widimský Jr (Praha) v prednáške „Je diagnostika sekundárnej hypertenzie v klinickej praxi včasná?“** uviedol, že feochromocytóm je nádor chromafinných buniek, ktorý sa vyskytuje v 90 % v dreni nadobličiek, zvyšných 10 % je lokalizovaných extraadrenálne. Prevalencia feochromocytómu je v porovnaní s primárnym hyperaldosteronizmom veľmi nízka a pohybuje sa okolo 0,1 % (Cryer, 1995). Arteriálna hypertenzia sa u chorých s feochromocytómom vyskytuje v 80 – 90 %, charakterizuje ju vo väčšine prípadov zvýšená variabilita TK a frekvencia srdca (SF). Väčšina chorých má polymorfne ťažkosti, v menšine prípadov však ochorenie môže prebiehať úplne asymptomaticky! Demonštrovala sa kazuistika pacienta s feochromocytómom s 15-ročným trvaním hypertenzie pred operáciou a normalizáciou TK po vykonanej adrenalectómii. Napriek 15-ročnému trvaniu hypertenzie, šesťročnému trvaniu porušenej tolerancie glukózy (PGT) a neskoro DM a enormnému rozsahu nádoru s penetráciou do okolitých orgánov bol operačný výkon radikálny a po operácii feochromocytómu sa vysoký TK i hyperglykémia normalizovali. Súčasný výskyt DM (u 36 % feochromocytómov, La Batide-Alanore a spol.) a AH by mal vyvolať podozrenie na toto ochorenie a potrebu vykonať bio-

chemický skrining, osobitne u mladších osôb s neprilíš vysokým indexom telesnej hmotnosti, body mass index (BMI). Diagnostika feochromocytómu je však v klinickej praxi zaťažená polymorfnými a mnohokrát atypickými prejavmi. Cílené biochemické a morfológické vyšetrenie s následným špecifickým liečebným prístupom (adrenalektómia) môže priniesť trvalé vyliečenie i u pacientov s mnohoročným priebehom choroby a nadmernou veľkosťou nádoru. **T. Zelinka (Praha)** predniesol kazuistiky so spoločným menovateľom „*Úskalía diagnostiky endokrinnnej hypertenzie (primárneho hyperaldosteronizmu)*“. Primárny hyperaldosteronizmus (PA) je pravdepodobne najčastejšou formou sekundárnej hypertenzie u pacientov s normálnymi hodnotami renálnych funkcií a môže sa vyskytovať približne u 5 – 10 % všetkých hypertenzných jedincov (Rossi a spol., 2005) alebo až v 20 % medzi pacientmi, odoslanými na vyšetrenie do hypertenzného centra (Štrauch a spol., 2003). Pre PA je typický nález zvýšeného plazmatického aldosterónu a suprimovaného renínu alebo plazmatickej reninovej aktivity (PRA). Ako najsenzitivnejší marker v skríningu PA sa uvádza pomer plazmatického aldosterónu (ng/dl)/ plazmatická reninová aktivita, PRA (ng/ml/hod). V prípade pozitívnej hodnoty sa potom vykonávajú konfirmačné testy s cieľom potvrdiť nesupresibilitu aldosterónu po volumovej záťaži. Vzhľadom na to, že PA sa vyskytuje v dvoch hlavných formách (adenóm, hyperplázia kôry nadobličiek), z ktorých len tá prvá forma je chirurgicky riešiteľná, je nevyhnutné vykonať katetrizáciu suparenálnych žíl. V oboch prípadoch potom špecifická liečba (adrenalektómia alebo terapia blokátormi mineralokortikoidného receptora – spironolaktónom alebo eplerenónom) môže priniesť významnú zmenu do kontroly artériovej hypertenzie (Kaplan, 2006). V niekoľkých krátkych kazuistikách autori tiež poukázali na niektoré klinické problémy, s ktorými sa možno stretnúť pri diagnostike pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom (PA). Dotýkali sa: 1. Problematiky pomeru plazmatického aldosterónu/plazmatická reninová aktivita (ARR): hoci sa väčšina autorov prikláňa k jeho používaniu a niektorí autori ju dokonca považujú za najcitlivejší marker, napriek tomu autor príspevku poukázal na to, že jeho striktné používanie môže v niektorých prípadoch viesť k zavádzajúcim výsledkom. 2. Autor sa venoval postaveniu CT (MR) nadobličiek v indikácii adrenalektómie pri dokázanom primárnom hyperaldosteronizme. V praktických kazuistikách doložil zložitosť indikácie adrenalektómie podľa nálezů CT, pričom NMR nadobličiek; operácia by mohla byť vykonaná úplne zbytočne, respektíve treba zvážiť odporúčanie niektorých pracovísk vzhľadom na vyšší výskyt afunkčných tumorov nadobličiek u pacientov starších ako 40 rokov vo všetkých prípadoch, kedy sa uvažuje o operatívnom riešení PA, vykonanie separovaného odberu aldosterónu z nadobličkových žíl bez zretela na CT nález (Young a spol., 2004). Primárny hyperaldosteronizmus je najčastejšou formou endokrinnnej podmienenej hypertenzie. Už prvotné stanovenie diagnózy môže byť niekedy problematické vzhľadom na to, že najčastejšie používaný marker na diagnostiku PA – pomer plazmatický aldosterón/plazmatická reninová aktivita – má nielen nižšiu senzitivitu a špecifitu, ale je tiež ovplyvniteľný súčasnou medicáciou. Aj v ďalších krokoch diagnostiky PA na nás strichnu niektoré nástrahy a tou najpodstatnejšou je predovšetkým správna indikácia pacienta k adrenalektómii. Ak sa však všetko podarí, pre pacienta môže operatívny zákrok priniesť úplné vyliečenie alebo aspoň významné zlepšenie kontroly artériovej hypertenzie. **V. Monhart a V. Hamplová (Praha)** „*Renálne mechanizmy pôsobenia antihypertenzív*“. Obličky majú nezastupiteľné miesto pri regulácii tlaku krvi. Pri patologických podmienkach sa zúčastňujú rozvoja esenciálnej i sekundárnej renálnej hypertenzie. Dlhodobý zvýšený a neliečený TK môže naopak poškodiť obličky a je tiež dôležitým faktorom progresie chronických ochorení obličiek. Antihypertenzné lieky v rozličnej miere zasahujú do renálnych mechanizmov regulácie TK, ktoré okrem priaznivého ovplyvnenia hypertenzie môžu byť aj príčinou vzniku nežiaducich renálnych účinkov. Autor podrobne informoval o renálnych účinkoch enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi). Ich priaznivé a nežiaduce renálne účinky (zhoršenie funkcie obličiek, hyperkalémia, zníženie účinku ľudského rekombinantného erythropoetínu a anafylaktoidné reakcie pri hemodialýze s membránou AN69). Pri charakteristike antagonistov angioten-

zínu II (AIIA, ARB) osobitne spomenul rozdiely medzi ACEi a AIIA, ktoré spočívajú v odlišných farmakokinetických a farmakodynamických vlastnostiach (výraznejšie zmeny glomerulárnej funkcie u ACEi, ACEi s výnimkou fosinoprilu, trandolaprilu a spiraprilu sa vylučujú prevažne obličkami, naopak AIIA najmä pečeňou a obličkami). Farmakokinetická odlišnosť ACEi a AIIA sa najviac prejavuje pri liečbe terminálneho zlyhania obličiek – vzácnejší výskyt hyperkalémie, nižšia potreba redukcie dávky AIIA u chorých pri predialýze, menej často ovplyvňujú reziduálnu funkciu obličiek, neodstránia sa hemodialýzou a nezvyšujú riziko reakcie pri použití polysulfónovej dialyzačnej membrány. Renálne účinky blokátorov vstupu kalcia do bunky (BKK) sú rozdielne – dihydropyridínové DHP – BKK dilatujú aferentnú arteriolu, zvyšujú intraglomerulárny tlak a znižujú autoregulačnú schopnosť obličiek (Griffith a spol., 1999). Nepriaznivý vplyv na renálnu hemodynamiku sa neuplatňuje pri kombinácii s ACEi (Herlitz a spol., 2001). Nedihydropyridínové NDHP – BKK ovplyvňujú renálnu autoreguláciu menej, môžu spôsobiť dilatáciu i eferentnej arterioly, znížiť glomerulárny tlak a permeabilitu (Hayashi a spol., 2004). Antiproteínrický účinok sa dokázal len u NDHP – BKK, a to u diabetických i nediabetických nefropatií (Bakris a spol., 2004). Pre BKK doteraz chýbajú presvedčivé dôkazy o ich renoprotekcií. Ich výhodou je, že neovplyvňujú metabolizmus lipidov, sacharidov, sérovej hladiny kyseliny močovej a kálie. Neodstraňujú sa hemodialýzou a s výnimkou verapamilu, nevyžadujú úpravu dávkovania pri renálnej insuficiencii. Mechanizmy, ktorými diuretiká znižujú TK, nie sú ani po 40 rokoch ich používania dostatočne objasnené: natrietický účinok s redukciou plazmatického objemu a srdcového výdaja, vazodilatačný účinok – zníženie obsahu Na v stene ciev bráni vstupu Ca do buniek, uvoľňovanie prostaglandínu PGE. Výsledky štúdie ALLHAT dokladajú, že diuretiká nemožno považovať za lieky zastaralé a prekonané. Beta-blokátory ovplyvňujú betaadrenergné receptory, pričom väčšina liečebných účinkov je daná blokádou beta-1-receptorov, ktoré sa vyskytujú prevažne v srdci a v obličkách. BB potláčajú aktivitu centrálného sympatického tónusu a periférnej sympatickej aktivity, znižujú výdaj srdca, žilový návrat, plazmatický objem a uvoľňovanie adrenalínu. Z hľadiska obličiek je okrem ovplyvnenia aktivity sympatika dôležitá inhibícia tvorby renínu (Horký, 1996), preto sú BB účinnejšie pri hypertenzii s vysokou reninovou aktivitou. Kombinácia BB s ACEi nie je z pohľadu antihypertenzného účinku úplne vhodná, avšak odporúča sa na ovplyvnenie prognózy chorých s ICHS či chronickým zlyhaním srdca. Redukcia dávkovania u osôb so závažnou renálnou insuficienciou je nevyhnutná len v prípade hydrofílnych BB. Blokátory I1 imidazolínových receptorov ovplyvňujú I1 imidazolínové receptory v predĺženej mieche a v obličkách. Ich selektívne blokátory (moxonidín a rilmenidín) pôsobia v obličkách dvoma mechanizmami (znížením napätia renálneho sympatika a priamym vplyvom na sodíkoprotónovú pumpu v proximálnych renálnych tubuloch). Kombináciou oboch účinkov je zníženie reabsorpcie Na, vody a pokles TK. Sú dobre tolerované a neovplyvňujú sacharidový a lipidový metabolizmus. Blokátory periférnych alfa-1-adrenergných receptorov (prazosín, doxazosín) ovplyvňujú alfa-1-adrenergné receptory v cievnej stene a v hladkom svalstve prostaty a výsledkom je zníženie TK poklesom periférnej cievnej rezistencie bez ovplyvnenia frekvencie srdca, výdaja srdca či centrálnej hemodynamiky (Widimský Sen, 2004). Nemajú priame renálne účinky, sú dobre tolerované. Osobitne výhodné sú u mužov na ovplyvnenie dynamickej zložky obštrukcie močových ciest pri benígnej hyperplázii prostaty, ktorá postihuje 60 – 88 % mužov vo veku 50 – 80 rokov. Nevyžadujú zmeny dávkovania pri renálnej insuficiencii a neodstraňujú sa pri dialýze. Znalosti renálnych účinkov antihypertenzív pomáhajú pri liečbe sekundárnej renálnej hypertenzie, prevencii orgánového (renálneho) poškodenia esenciálnou hypertenziou a pri spomalení progresie chronických obličkových ochorení.

**Farmakologická liečba hypertenzie. M. Grundman a I. Kaciřová (Ostrava) v prednáške „Liečba hypertenzie a erektilná dysfunkcia“** upozornili v úvode, že hypertenzia spolu s dyslipidémiou, diabetom a fajčením sú hlavnými RF endotelálnej dysfunkcie (ED), ktorej výsledkom je ateroskleróza, vazokonstrikcia, trombóza a erektilná dysfunkcia. Prevalencia



ED sa odhaduje na 10–30 % a zvyšuje sa vekom a výskytom hlavných RF. Pri súčasnom podávaní antihypertenzných liekov sa zvyšuje prevalencia erektilnej dysfunkcie na vyše 50 % (pokles TK, negatívny vplyv niektorých antihypertenzív na sexuálne funkcie, osobitne neselektívnych BB a diuretik). Zníženie sexuálnej aktivity v dôsledku antihypertenznej farmakologickej liečby znižuje compliance pacienta, čo sa spája so zvýšením KV rizika. Objavy selektívnych inhibítorov fosfodiesterázy č. 5 (PDE5) sildenafilu, vardenafilu a tadalafilu predstavujú najvýznamnejší pokrok pri liečbe ED. PDE5 je hlavným izoenzýmom, ktorý metabolizuje cGMP v kavernóznych telesách penisu. Cyklický GMP je druhým poslom NO a hlavným mediátorom relaxácie hladkej svaloviny kavernóznych telies a vazodilatácie artérií. Inhibíciou odbúravania cGMP na neúčinný GMP predlžujú tieto látky aktivitu cGMP. Výsledkom je ďalšia relaxácia hladkej svaloviny, a tak i predĺžený čas erekcie. Podmienkou je však predchádzajúca sexuálna stimulácia s následnou produkciou NO, ktorý aktivuje guanylát-cyklázu s následným zvýšením koncentrácie cGMP. Analýzu vplyvu súčasnej antihypertenznej medicíny na účinkov sildenafilu a naopak vplyv sildenafilu na účinky antihypertenzív vykonali Kloner a spol., 2001. Pre analýzu účinnosti sildenafilu zahrnuli 10 randomizovaných dvojitoslepych placebo kontrolovaných štúdií pri liečbe ED z rôznych príčin. V týchto štúdiách bolo spolu 3 414 pacientov (36 % z nich bolo súčasne liečených antihypertenznou farmakologickou liečbou). Priemerný vek pacientov bol 58 rokov, trvanie ED 4,7 roka a etiológia ED v 67 % organická, v 11 % psychogénna a v 22 % zmiešaná. Na konci terapie sa dosiahol zlepšenie u 70 %, ktorí boli súčasne liečení antihypertenzívmi a u 72 % pacientov, ktorí boli liečení len sildenafilom. Antihypertenzná liečba teda neovplyvňovala efekt sildenafilu na erektilnú dysfunkciu. V 18 dvojitoslepych placebo kontrolovaných štúdiách sa analyzoval výskyt nežiaducich liekových účinkov (NLÚ), ktoré súvisia s liečbou. Výskyt NLÚ súvisiacich s liečbou u liečených hypertenzných osôb bol 34 %, kým u pacientov neliečených antihypertenzívmi 38 %. Najzávažnejšou liekovou interakciou s inhibítormi PDE5 je interakcia s donátormi NO. Vazodilatačné účinky nitrátov sa pri súčasnom podaní sildenafilu významne zosilňujú, čo spôsobuje závažné hemodynamické dôsledky a dokonca až potencionálne fatálne príhody. Tieto interakcie hrozia v všetkých nitrátov a donátorov NO (nitroglycerín, depotný nitroglycerín, izosorbit-dinitrát, izosorbit mononitrát, molzidomín). Súčasné používanie nitrátov a sildenafilu je kontraindikované a všetci pacienti by mali byť na túto kontraindikáciu upozorení. Liečba ED inhibítormi PDE5 sildenafilom, vardenafilom a tadalafilom je pri súčasnej terapii antihypertenzívmi bezpečná a účinná, ak sa tieto látky použijú indikované so zreteľom na potencionálne liekové interakcie. **J. Hradec (Praha) „AT, blokátory a riziko infarktu myokardu“.** Do sartanov sa vkladalo veľa nádejí a očakávalo sa, že pre predpokladanú vyššiu účinnosť a dokázanú lepšiu tolerabilitu postupne nahradia v klinickej praxi ACE inhibítory. Na prekvapenie sa tak nestalo. Klinické štúdie ukázali, že antihypertenzný účinok sartanov je porovnateľný, rozhodne nie väčší než ostatných antihypertenzív (Abadir a spol., 2004). Podobne sa v doteraz vykonaných štúdiách u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca nedokázalo, že by sartany alebo ich kombinácie s ACEi boli účinnejšie než samotné inhibítory ACE (Pitt a spol., 2000; Cohn a spol., 2001; Pfeffer a spol., 2003). Terajšie odporúčania pre liečbu chronického zlyhávanie srdca preto považujú sartany len za alternatívu k ACE inhibítormu u chorých, ktorí ACEi netolerujú pre nežiaduce účinky alebo voči nim majú kontraindikácie. Sartany sa skúšali oproti ACEi v dvoch veľkých klinických štúdiách tiež u vysoko rizikových chorých po prekonanom infarkte myokardu (Dickstein a spol., 2002-štúdia OPTIMAAL; Pfeffer a spol., 2003). Ani u týchto chorých sa nedokázalo, že by sartany, alebo ich kombinácie s ACEi boli lepšie alebo horšie než samotné ACEi. Objavilo sa tiež niekoľko varovných informácií, ktoré vyvolali podozrenie, že blokátory receptorov angiotenzínu II (sartany) by mohli zvyšovať riziko infarktu myokardu (Verma a Strauss, 2004 v editoriali v British Medical Journal). Autori toto podozrenie postavili na výsledkoch podskupinovej analýzy niekoľkých veľkých klinických štúdií so sartanmi (VALUE, CHARM, SCOPE, LIFE, RENAAL) a tieto parciálne zistenia dali do kontrastu s výsled-

kami klinických štúdií, v ktorých sa presvedčivo dokázalo, že ACEi dôsledne znižujú výskyt infarktu myokardu u osôb s DM, hypertenziou, s renálnou insuficienciou a manifestnou aterosklerózou. Došli k záveru, že sartany sú pri prevencii infarktu myokardu menej účinné než ACEi a dokonca môžu výskyt IM zvyšovať a kladú si otázku, ako dve skupiny liekov, ktoré sa všeobecne považujú za porovnateľné a vzájomne zameniteľné, môžu mať také rozdielne účinky výskytu koronárnych príhod napriek tomu, že antihypertenzné účinky majú prakticky rovnaké? Varovné upozornenie vzbudilo veľkú pozornosť a získalo širokú odbornú publicitu. Okamžite ale vzbudil tiež silnú kritiku, a to najmä zo strany hlavných riešiteľov veľkých klinických štúdií so sartanmi. Autorom vytkli ich nepresnú a neúplnú analýzu, selektívny výber vhodných údajov, zavádzajúcu interpretáciu a chybné závery. Úplne boli napríklad ignorované údaje dvoch najrelevantnejších štúdií s priamym porovnaním ACEi a sartanov u chorých po prekonanom IM OPTIMAAL (Dickstein, 2002) a VALIANT (Pfeffer, 2003), ktoré boli dostatočne veľké a navrhnuté tak, aby mali dostatočnú štatistickú silu na vyhodnotenie kardiovaskulárnych dopadov skúšaných liekov vrátane výskytu IM. V ich výsledkoch nebol ani náznak toho, že by sartany v porovnaní s ACEi zvýšili riziko infarktu myokardu (IM). Napokon epizódu prechodného podozrenia, že sartany zvyšujú riziko IM, rozptýlila starostlivá analýza všetkých dostupných údajov s upozornením na to, ako zavádzajúce môžu byť dodatočné analýzy vzhľadom na klinické ukazovatele v štúdiách, ktoré neboli vopred definované a na hodnotenie ktorých neboli štúdie usporiadané, respektíve podobne môžu viesť k omylom dodatočné podskupinové analýzy výsledkov štúdie. Opatrnosti nie je nikdy dost (prípady preskripcie liekov s nežiaducimi účinkami, ako napríklad cerivastatin, rofecoxib). Každé, aj najmenšie podozrenie, že nejaký liek môže chorých akýmkoľvek spôsobom poškodiť, musí byť starostlivo preskúmané. A to je možné len systematickou a dôkladnou analýzou všetkých dostupných informácií. **J. Widimský Sen, (Praha) „Liečba hypertenzie pri ICHS: existuje J-krivka pre diastolický tlak krvi?“** Autor po analýze všetkých štúdií, ktoré naznačili možnosť existencie J-krivky medzi dosiahnutým DTK a rizikom KVO (Stewart, 1990; Coope a Warrander, 1986; Cruickshank a spol., 1999; Samuelsson a spol., 1990; Farnett a spol., 1991; McCloskey a spol., 1992; Madhavan a spol., 1994; Miller a Lever, 2000; Benetos, 1999) dochádza k záveru, že zvýšenie koronárnej morbidity a mortality pri nízkom diastolickom tlaku krvi by mohol spôsobiť trojaký mechanizmus: 1. súčasné chronické ochorenie (inverzný vzťah), 2. zhoršenie poddajnosti veľkých tepien – prejavom pokročilého cievného ochorenia – aterosklerózy aorty a 3. nadmerná liečba vedúca k zhoršeniu koronárneho prietoku a vzniku ischémie myokardu. Jestvuje viac prvkov, ktoré nepotvrdzujú vzťah medzi diastolickým TK a koronárnymi príhodami typu J-krivky. Zaujímavá je analýza prvej prospektívnej randomizovanej kontrolovanej štúdie izolovanej systolickej hypertenzie (ISH), štúdie SHEP (1991). Nižší DTK sprevádzalo zvýšené riziko KVO a čím nižší bol dosiahnutý DTK, tým väčšie bolo riziko KVO. Relatívne riziko sa stalo významné pri hodnotách DTK nižších ako 70 mmHg a zvýšilo sa na dvojnásobok pri hodnotách DTK nižších ako 55 mmHg (Somes, 1999). Výsledky tejto analýzy ukazujú, že starší pacienti liečení kvôli ISH s DTK pod 70 mmHg, a osobitne pod 60 mmHg, predstavujú vysoko rizikovú skupinu, ktorá si zaslúži podrobné sledovanie a veľmi agresívnu liečbu iných RF (statíny?). Franklin a spol., 1999 upozorňovali na podklade výsledkov analýzy staršej kohorty pacientov Framinghamskej štúdie, že pacienti s TK 170/70 mmHg majú dvojnásobné koronárne riziko oproti pacientom s TK 170/100 mmHg. Metaanalýza štúdií liečby ISH zistila, že pri akejkolvek hodnote STK riziko úmrtnosti stúpalo so znižujúcim sa DTK, a teda s narastajúcou tlakovou amplitúdou (TA). Prevencia KV úmrtí antihypertenznou liečbou bola osobitne účinná u pacientov s TA  $\geq$  90 mmHg (Stassen a spol., 2000). Štúdia HOT nenašla známky vzťahu typu J-krivky medzi DTK a morbiditou a mortalitou (Hansson a spol., 1998) a autori štúdie nenašli žiadne významné rozdiely v KV riziku v rozpätí DTK 70–105 mmHg. Podobne štúdia Cardiovascular Health Study (Psaty a spol., 2001) tiež nenašla u 5 888 osôb vo vekovej skupine  $\geq$  65 rokov žiadne doklady pre vzťah medzi TK (vrátane DTK) a KV rizikom typu J-krivky.

Rozsiahla analýza štúdie Prospective Studies Collaborators, 2002 vychádza z údajov predchádzajúcich 61 observačných štúdií o TK a mortalite (obsahuje vyše 1 milióna osôb prevažne z Európy a Severnej Ameriky, 20 % z Číny a Japonska). TK vykazoval veľmi významnú lineárnu koreláciu s rizikom KV mortality, rizikom ICHS i CMP, dokonca i v tzv. normálnom rozmedzí, až k hodnotám 115 mmHg STK a 75 mmHg DTK. Autori tiež zdôraznili, že vzťah TK k riziku je kontinuálny bez akejkoľvek hranice a platí i pre 7. a 8. dekádu. Kannel a spol., 2004 na podklade nálezov Framinghamskej štúdie zistili zvýšené riziko DTK nižšieho ako 80 mmHg prítomné len u pacientov s STK vyšším ako 140 mmHg, pričom vzťah má skôr tvar krivky-U než krivky-J a je viac vyjadrený u mužov ako u žien. Boutitie a spol., 2002 vykonali analýzu individuálnych údajov longitudinálnych štúdií hypertenzie, ktoré zahŕňali 40 233 pacientov s priemerným časom sledovania 3,9 roka. Pacientov v týchto štúdiách liečili BB alebo tiazidovými diuretikami oproti placebo, alebo boli bez liečby. Autori svoju analýzu uzavreli tým, že „zlý celkový zdravotný stav, ktorý vedie k nízkemu TK a zvýšené riziko úmrtia týchto osôb vysvetľujú pravdepodobne J-krivku“. Štúdia CAMELOT (Nissen a spol., 2004) predstavuje prvú štúdiu, ktorá sa zaoberala vplyvom zníženia TK u pacientov s ICHS a normálnym TK. Štúdia randomizovala chorých do troch skupín (amlodipín, enalapril a placebo). Primárnym cieľom bol čas vzniku prvej kombinovanej KV príhody; východiskový TK bol 129/78 mmHg. Štúdia nenašla známky J-krivky. Nedávno Messerli a spol. 2004, 2005 analyzovali údaje štúdie INVEST, ktorá obsahovala 22 576 pacientov s hypertenziou a ICHS a porovnávala liečbu verapamilom (+ trandolaprilom) s liečbou atenololom (+ diuretikom). Riziko primárneho cieľa vykazovalo vzťah J-krivky medzi DTK a rizikom fatálneho a nefatálneho IM (pre vzťah DTK k CMP bol vzťah typu J-krivky len naznačený). V porovnaní s výskytom IM u pacientov s DTK 60 – 70 mmHg bol výskyt IM u pacientov s DTK 60 – 70 mmHg (pri liečbe) dvakrát vyšší a u pacientov s DTK < 60 mmHg dokonca štyrikrát vyšší. Všetky uvedené nálezy v tomto prehľade, ako autor uviedol, hoci rozporné, naznačujú, že nízke hodnoty DTK možno spájať so zvýšeným KV rizikom. Z uvedených troch možných výkladov vzťahu DTK ku koronárnym príhodám typu J-krivky sa javí ako najpravdepodobnejší výklad podľa Kannela a spol. (2004), ktorí upozorňujú na skutočnosť, že zvýšené riziko je prítomné predovšetkým u starších chorých s ISH. Preto Kaplan (2006) odporúča u pacientov s ISH opatrnosť, ak DTK klesá pri liečbe pod 65 mmHg. V takejto situácii nebudeme trvať na dosiahnutí cieľovej hodnoty STK. Pri liečbe ISH je vhodné monitorovať TA. Pre toto odporúčanie existuje i ďalší doklad. Doteraz neexistuje štúdia, ktorá by dokázala, že zníženie STK u starších osôb v rozmedzí 140 – 159 mmHg priaznivo ovplyvňuje morbiditu a mortalitu s cieľom dosiahnutia hodnôt STK pod 140 mmHg. Odporúčania cieľových hodnôt i u starších osôb pod 140 mmHg vychádzajú predovšetkým z observačných, už spomínaných štúdií. **A. Linhart (Praha)** v stručnom prehľade „*Zníženie tlaku krvi pomocou blokády systému renín-angiotenzín-aldosterón: je protektívne pri fibrilácii predsieni?*“ uviedol, že blokáda RAAS je vysoko účinná pri navodení regresie niektorých preklinických orgánových komplikácií [ED, MAŮ či proteinúria, hypertrofia ľavej komory srdca (HLK)]. Známe je, že HLK je významným prognostickým faktorom KV morbidity a mortality. Menej známe je

však prognostický dopad na vznik CMP (Verdecchia a spol., 2001), osobitne mechanizmom zvýšenia rizika vzniku fibrilácie predsieni a následnej embolizácie trombotických hmôt z ľavej predsieni (Stewart a spol., 2002). HLK u chorých s artériovou hypertenziou konštantne zhoršuje diastolickú funkciu s možnou eleváciou plniacich tlakov ľavej komory spojenej s dilatáciou predsieni. Tá je potom významným faktorom potencujúcim vznik fibrilácie predsieni. Nedávne štúdie hodnotenia diastolickej funkcie pomocou tkanivovej dopplerovskej echokardiografie potvrdili jej alteráciu u chorých s hypertenziou, ale tiež zlepšenie pri liečbe ACEi (Di Bello a spol., 2004). Ak porovnáme schopnosť jednotlivých antihypertenzných tried navodiť regresiu HLK, potom je tá najvyššia u troch liekových skupín: ACEi, sartanov a u BKK s predĺženým účinkom; najmenší efekt je pri BB (Klingbeil a spol., 2003). Výsledky nedávnych štúdií LIFE a ASCOT naznačili, že u chorých s vysokým rizikom sú sartany, ACEi a BKK účinnšie v klinických cieľových ukazovateľoch (Kizer a spol., 2005). Možnými mechanizmami, ktoré podmieňujú menší výskyt fibrilácie predsieni pri liečbe blokádou RAAS, sú regresia HLK so zlepšením hemodynamiky a navodenie regresie fibrotických zmien. To je dokázateľne zabránením elektrickej, ale i štrukturálnej remodelácie ľavej predsieni pri tejto liečbe (Kumagai a spol., 2003). Najnovšie sa spomína tiež možný priamy efekt blokády RAAS na iónové kanály; tento antiarytmický efekt sa dokázal v niektorých experimentoch na zvieratách a na celulárnej úrovni in vitro (Moreno a spol., 2003; Delpon a spol., 2005). Ďalším možným mechanizmom, ktorým môžu ACEi a sartany brániť vzniku CMP, je ich priaznivý metabolický efekt (DM je závažným rizikovým faktorom CMP). Okrem toho treba mať na pamäti aj priaznivý vlastný anihypertenzný efekt ACEi a sartanov a dosahovanie cieľových hodnôt TK. V mnohých prípadoch sa nezaobídeme bez kombinovanej liečby, a aj tak nie je naša úspešnosť príliš dobrá, osobitne STK. A toto pozorovanie je veľmi nepriaznivé vzhľadom na CMP; vzťah STK a CMP je veľmi tesný.

**Čo povedať na záver?** Sympóziu už má svoju tradíciu. Potešujúca je účasť a záujem lekárov rozličných špecializácií (účasť špičkových odborníkov viacerých odborov vnútorného lekárstva v ČR, kardiológov, nefrológov, diabetológov-metabológov, ale aj lekárov z kúpeľných ústavov, odborníkov z oblasti leteckej medicíny i telovýchovného lekárstva, dorastových odborníkov a veľa praktických lekárov). To je iste dôležité vzhľadom na interdisciplinárnu charakteristiku a závažnú, dramatickú prevalenciu (v ČR u mužov až 38,8 % do 65 rokov, Cífková a spol., 2004; v SR až 41,4 % vo veku 25 – 64 rokov, Sninčák a spol., 2004) a epidemiológiu hypertenzie. V prestávkach sympózia sa konala výstavka farmaceutických firiem s občerstvením a príjemnou diskusiou. Akcia bola vynikajúco zorganizovaná a splnila všetky náročné očakávania pri návšteve už tohto štvrtého podujatia s jednoročnými odstupmi.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Košice

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Košice

Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša, Košice