

V. sympóziu Artériová hypertenzia: súčasné klinické trendy

3. apríl 2007, Praha, Česká republika

Dňa 3. apríla 2007 sa v priestoroch Novomestskej radnice v Prahe na Karlovom námestí uskutočnilo celodenné už V. sympóziu „Artériová hypertenzia: súčasné klinické trendy“. Bolo tak možné osláviť malé jubileum. Organizačne ho zabezpečovalo Centrum pre hypertenziu III. internej kliniky Všeobecnej fakultnej nemocnice, 1. lekárskej fakulty Karlovej univerzity v Prahe a tiež v spolupráci s tromi ďalšími odbornými spoločnosťami: Českou spoločnosťou pre hypertenziu (ČSH), Českou internistickou spoločnosťou J. E. Purkyně a Českou kardiologickou spoločnosťou. Sympóziu slávnostne otvorili dekan 1. lekárskej fakulty T. Zima, Prof. Svačina a predseda ČSH Prof. Jiří Widimský, CSc. jr. v hlavnej sále Novomestskej radnice a zúčastnilo sa ho vyše 600 odborníkov z celej Českej republiky (a štyria zo Slovenska).

Odborný program zostavený do jednotlivých blokov obsahoval túto tematiku: slávnostný blok venovaný nedožitým 95. narodeninám Prof. Broda; diabetes mellitus/metabolické faktory; endokrinná a renálna hypertenzia; liečebné aspekty; hypertenzia a kardiovaskulárny systém (komplikácie hypertenzie).

Hypertenzia, kardiológia, nefrológia – osobnosti nedávnej minulosti. V prvej prednáške *Profesor Brod – významná osobnosť kardiológie* – sa venoval odkazu tejto významnej lekárskej osobnosti **J. Widimský sen. (Praha)**. Prof. MUDr. Jan Brod emigroval pred nacizmom do Francúzska. V roku 1939 vstúpil do Československej zahraničnej armády vytvorenej vo Francúzsku a v Anglicku ako člen lekárskeho zboru 103. britskej armády (armádu poľnú nemocnicu viedol Prof. Paul Wood, vedúci predstaviteľ britskej kardiológie). Ako vojenský lekár i obidvaja spolu prekonali poľné ťaženie v Afrike a potom v Taliansku. V roku 1945 sa vrátil do Prahy, kde pracoval na 1. internej klinike 1. LF UK. Spolu s Prof. Fejfarom v roku 1946 zaviedli pravostrannú katetrizáciu srdca a vyšetrovanie prietoku krvi obličkami; publikovali originálne práce o chronickom zlyhávaní srdca (CHZS) (zaznamenali mechanizmus nyktúrie) a v dynamických pokusoch dokázali význam obličiek pre vznik opuchov pri CHZS. Profesor Brod bol významným spoluzakladateľom Ústavu pre choroby krvného obehu v Prahe-Krči (tretí významný ústav kardiovaskulárnych chorôb na svete po Mexico City a Bethesde); stal sa aj predsedom jeho vedeckej rady a neskôr v roku 1961 jeho druhým riaditeľom. V 60. rokoch tu vznikla aj epidemiologická skupina (vedúci J. Fodor) a v roku 1966 prvá koronárna jednotka v bývalom Československu. V ďalšej vedeckej práci sa Prof. Brod venoval zisťovaniu rizikových markerov vzniku hypertenzie v neskorších rokoch – kandidátov budúcej artériovej hypertenzie. Jeho práce s výsledkami boli uverejnené v časopisoch Lancet a v British Heart Journal. Treba pripomenúť, že Prof. Brod bol iniciátorom 1. medzinárodnej konferencie o patogenéze hypertenzie usporiadanej SZO a ČKS (významní rečníci: Prof. Fejfar, sir G. Pickering, B. Folkow, H. Selye, A. Zanchetti). Nie je, žiaľ, príliš známe, že Prof. Brod patril aj medzi iniciátorov vzniku International Society of Hypertension. Aktívne sa zapojil do Pražskej jari a bol organizátorom Manifestu „2000 slov“. V roku 1969 emigroval do Spolkovej republiky Nemecko a stal sa vedúcim novozriadeného nefrologického pracoviska v Univerzitnej nemocnici v Hannoveri. Prof. Brod zomrel v roku 1984, zrejme na nepoznané gastrointestinálne krvácanie po chrípkovom ochorení, liečenom intenzívne aspirínom. Medzi jeho významnými žiakmi a spolupracovníkmi boli napríklad Prof. J. Fodor, Prof. V. Ganz, Prof. Z. Fejfar, Dr. J. Linhart, Prof. K. Matoušovic, Doc. I. Přerovský, Prof. Z. Piša, Prof. V. Staněk, Prof. J. Widimský sen. A medzi jeho žiakov patrili i mnohí slovenskí lekári (Prof. R. Dzúrik, Prof. B. Lichardus a Prof. M. Mydlík).

Diabetes mellitus/metabolické faktory. R. Cífková (Praha) *Prevalencia diabetes mellitus 2. typu antihypertenznou liečbou: súčasné dôkazy* uviedla, že prevalencia diabetes mellitus (DM) 2. typu sa zvyšuje lineárne s vekom až do 7. – 8. vekovej dekády u mužov i žien. Podľa štúdie DECODE, ktorá uvádza údaje o prevalencii diabetu v 13 európskych populáciách, postihuje DM vo veku 60 rokov menej než 10 % populácie, vo veku 60 – 69 rokov 10 – 20 %. Vo veku 70 – 89 rokov 15 – 20 % populácie vie o diabete a ďalších 15 – 20 % osôb je asymptomatických a sú zachytení v skríningu. Odhaduje sa, že riziko ochorenia DM je v Európe 30 – 40 %. Veľká intervenčná štúdia SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) dokázala, že liečba hypertenzie založená na tiazidových diuretikách sa spája so znížením kardiovaskulárnych (KV) príhod, ale súčasne sa zaznamenala i vyššia incidencia novo zachyteného diabetu. Dôležité je vedieť, či rozličné antihypertenzíva rozdielnym spôsobom zasahujú do glukózového metabolizmu a prispievajú k rozvoju diabetu. Z analýzy viacerých systematických prehľadov účinkov antihypertenzív na riziko incidencie DM možno urobiť závery: 1. Rozvoj hyperglykémie u pacientov s hypertenziou môže odrážať metabolické odchýlky, ktoré sprevádzajú vyššie hodnoty tlaku krvi (TK) *per se*, alebo ju môžu vyvolať niektoré antihypertenzíva. 2. Hyperglykémia je dokázaný rizikový faktor pre rozvoj makro- i mikrovaskulárnych komplikácií, ktoré by sa nemali podceňovať. 3. Niektoré antihypertenzíva zvyšujú riziko hyperglykémie zhoršením inzulínovej senzitivity alebo ovplyvňujú sekréciu inzulínu. Platí to osobitne pre betablokátory (BB), alebo vysoké dávky tiazidových diuretik (TZD), najmä ak sa podávajú v kombinácii. Blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK) sú väčšinou neutrálne. 4. ACE inhibítory (ACEi) alebo AT₁ blokátory (ARB, AIIA, sartany) väčšinou zlepšujú inzulínovú rezistenciu a môžu znížiť riziko manifestácie nového diabetu u pacientov s hypertenziou. 5. Riziko spojené s hyperglykémiou bude pravdepodobne narastať s dĺžkou liečby. Preto výber antihypertenzíva z tohto pohľadu bude dôležitejší u osôb v strednom veku, než u starších osôb s kratšou očakávanou dĺžkou života. 6. Blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) sa zdá byť správnu voľbou pri návrhu kombináčnej liečby u pacientov so zvýšeným rizikom rozvoja diabetu.

Endokrinná a renálna hypertenzia. J. Widimský, Jr. (Praha) v prednáške *Primárny hyperaldosteronizmus, najčastejšia forma sekundárnej hypertenzie* uviedol, že ide o najčastejšiu príčinu endokrinnéj a asi aj sekundárnej hypertenzie vyvolanej autonómnou nadprodukciou mineralokortikoidov (aldosterónu) kôrou nadobličiek s vysokými hladinami aldosterónu, potlačeným renínom a artériovou hypertenziou. Prevalencia primárneho hyperaldosteronizmu (PH) medzi neselektovaným súborom hypertenzných jedincov sa dnes pohybuje okolo 5 – 9 %, v prípade preselektovaného súboru stredne ťažkej až ťažkej hypertenzie na pracovisku autora je až 19 %. Najčastejšie príčinou PH je unilaterálny aldosterón, produkujúci adenóm (Connov syndróm), v 45 % a rovnako často idiopatický hyperaldosteronizmus (bilaterálna hyperplázia), v 8 % unilaterálna hyperplázia. Najčastejšie sa vyskytuje okolo 30. – 60. roku života, ženy sú postihnuté častejšie. Artériová hypertenzia sa vyskytuje až v 100 % prípadov, je stredne ťažká až ťažká. Pozorované sú neuromuskulárne príznaky (asi v 50 % len u ťažších prípadov): svalová únava, obrny až paralýzy, mierna polyúria; laboratorná hypokalémia, zvýšená kaliuréza, metabolická alkalóza, hypernatrémia. Za základné diagnostické stanovenie sa považuje hormonálne vyšetrenie: PRA (plazmatická renínová aktivita) či plazmatický renín, plazmatický (alebo močový) aldosterón. Pomer aldosterón/renín sa považuje za najcitlivejší skrínigový marker PH, pretože

v iničiálnych štádiách PH môžu byť koncentrácie aldosterónu len v hornom pásme normy. Predsa len však samotné zvýšenie pomeru aldosterón/renín nestačí, nevyhnutná je prítomnosť aspoň hranične zvýšeného aldosterónu a prítomnosť non-supresibility aldosterónu v priebehu funkčných testov. Základnou diagnostickou podmienkou je i súčasné stanovenie kortizolu a ACTH na vylúčenie prípadnej glukokortikoidnej nadprodukcie. USG nadobličiek je pri PA, vzhľadom na malú veľkosť adenómov/hyperplázií, takmer bezcenná. Presnejšie je CT nadobličiek, ktoré je lacnejšie a úplne porovnateľné s NMR. Za najcitlivejšiu metódu sa na skúsených pracoviskách pokladá katetrizácia nadobličiek so separovanými odbermi aldosterónu a kortizolu. **Záver:** PH je dnes najčastejšou formou endokrinnnej i sekundárnej hypertenzie s možnosťou trvalého vyliečenia po špecifických liečebných prístupoch. Vzhľadom na komplexný charakter diagnostických metód s niektorými úskaliami by mal byť každý chorý s podozrením na PH vyšetrený len v špecializovaných centrách.

Liečebné aspekty. V. Tesar (Praha) Nové možnosti farmakoterapie hypertenzie a edémových stavov na úrovni obličiek. Liečba hypertenzie zostáva stále závažným problémom. Odporúčané cieľové hodnoty TK sa dari dosiahnuť len u menej než tretiny pacientov a asi 50 % pacientov s hypertenziou preruší do pol roka liečbu začatú de novo buď pre nedostatčný účinok, alebo pre intoleranciu. Okrem toho pacienti liečení súčasnými antihypertenzívami majú stále vyššie KV riziko než normotonicí. Pokračuje preto úsilie o nájdenie nových antihypertenzív s výhodnejším terapeutickým profilom s cieľom lepšie ovplyvniť mechanizmy, ktoré majú úlohu vo vývoji a udržiavaní vysokého TK, dosiahnuť lepšiu kontrolu TK v priebehu 24 hodín, ďalej znížiť riziko hypertenzného poškodenia orgánov, priaznivo ovplyvniť ďalšie KV rizikové faktory a znížiť riziko KV komplikácií hypertenzie pri súčasne ďalej zlepšenej bezpečnosti a tolerancii liečby. Nové vyvíjané antihypertenzíva (respektíve lieky interferujúce s mechanizmami ovplyvňujúcimi cievný tónus a vylučovanie sodíka a vody obličkami) možno zaradiť do niekoľkých skupín: inhibítory renínu, lieky interferujúce s tvorbou alebo účinkom endotelínu, natriuretické peptidy, inhibítory vazopeptidázy a ďalšie lieky s niekoľkými mechanizmami účinku, inhibítory Na⁺/K⁺-ATPázy, agonisty dopamínu, lieky ovplyvňujúce WNK-kinázy, antagonisti vazopresínu. V najbližších rokoch môžu byť do liečby hypertenzie zavedené niektoré nové lieky, ktoré znižujú TK aspoň čiastočne renálnym účinkom. Okrem zlepšenia kontroly TK by tieto lieky mali mať i dobrú toleranciu a priaznivý vplyv na vývoj poškodenia cieľových orgánov vyvolaného hypertenziou.

Hypertenzia a kardiovaskulárny systém (komplikácie hypertenzie). J. Hradec (Praha) Cieľové hodnoty tlaku krvi pri ICHS/Antihypertenzná liečba a regresia koronárnej aterosklerózy? Nedávno boli publikované výsledky ďalších analýz z IVUS podštúdie NORMALISE klinickej štúdie CAMELOT. Hlavným nálezom tejto post-hoc analýzy bolo, že u hypertenzných osôb došlo k významnej progresii koronárnej aterosklerózy v porovnaní s chorými s normálnym TK, u ktorých došlo k regresii koronárnej aterosklerózy. U prehypertenzných jedincov sa nepozorovala žiadna významná zmena. Vzťah medzi TK a progresiou koronárnej aterosklerózy nezávisel od podávanej liečby, t. j. ACEi či BKK. To ukazuje, že na spomalenie progresie koronárnej aterosklerózy, či dokonca jej regresiu, je rozhodujúca dosiahnutá hodnota TK bez zreteľa na to, akým antihypertenzným liekom sa dosiahla. Výsledky ďalej naznačujú, že optimálny TK u chorých s ICHS je podstatne nižší než < 140/90 mmHg v súčasných odporúčaníach a môže byť dokonca < 120/80 mmHg. Chorí v podštúdiu NORMALISE, ktorí dosiahli normálne hodnoty TK (v priemere 114/71 mmHg), mali jasný trend k regresii koronárnej aterosklerózy, čo sa doteraz pozorovalo len pri agresívnej hypolipidemickej liečbe. Zdá sa teda, že prichádza čas na to, aby sa prehodnotili terajšie odporúčania pre liečbu hypertenzie u chorých s ICHS. Možno, že to, čo sa tradične považuje za „normálny“ TK, nemusí byť nevyhnutne optimálne pre chorých s ICHS. **J. Špinar a J. Vitovec (Brno) Cieľové hodnoty tlaku krvi u chorých po cievnnej mozgovej príhode.** Hypertenzia je najvýznamnejším rizikovým faktorom ICHS a hemoragickej CMP a ich optimálna liečba je súčasne najvýznamnejšou primárnou prevenciou iktu. Metaanalýzy randomizovaných štúdií s antihypertenzívami zo začiatku

90. rokov minulého storočia dokázali, že liečba hypertenzie znižuje výskyt CMP o 25 – 45 % a znižuje cerebrovaskulárnu (CV) mortalitu viac ako koronárnu mortalitu. Podobné výsledky sa dosiahli v štúdiách so systolicko-diastolickou hypertenziou a v štúdiách s izolovanou systolickou hypertenziou (SYST-EUR). Optimálna liečba hypertenzie je veľmi dôležitá predovšetkým u starších osôb, u ktorých znižuje cerebrovaskulárnu mortalitu dokonca dvakrát viac ako u osôb stredného veku. Liečba systolickej hypertenzie tiež spomaľuje progresiu aterosklerotických stenóz v karotickom riečisku. CMP najčastejšie vznikajú v ranných hodinách, kedy sa aktivizuje sympatikum a zvyšujú sa trombogénne vlastnosti krvi. Preto je vhodné pri liečbe hypertenzie používať lieky s 24-hodinovou účinnosťou, ktoré na konci príslušného 24-hodinového intervalu majú minimálne 50 % antihypertenzný efekt oproti ich maximálnemu účinku (pomer T/P > 0,5). Neliečená hypertenzia môže výraznejšie alterovať mozgovú perfúziu a môže zapríčiniť až ložiskovú a difúznú ischemizáciu, ktorá býva dlho klinicky asymptomatická. Optimálna liečba hypertenzie je prospešná tak pri primárnej, ako aj sekundárnej prevencii CMP. Prínos je významný tak u seniorov, ako i mladších osôb a platí pre všetky stupne hypertenzie. TK vyšší ako 160/90 mm Hg je bežným stavom v akútnej fáze CMP. Počas niekoľkých hodín až dní sa TK znižuje a často i normalizuje. Hypertenzia je v akútnej fáze iktu spôsobená alteráciou normálnej kontroly TK, stresovou reakciou na hospitalizáciu, zvýšením intrakraniálneho tlaku a vyplavovaním noradrenalinu. Podmieňuje ju i mozgové postihnutie, kde je projekcia autonómneho nervového systému (kortex inzuly či hypotalamu). Pri akútnom ikte je mozgová cievná autoregulácia poškodená. Krvný prúd sa správa v maximálne dilatovaných cievnach v oblasti ischemického poltiena pasívne a tak je regionálna perfúzia celkom závislá od systémového tlaku. Autoregulácia je poškodená už aj pri malom ikte. Doteraz chýbajú informácie o prípadnej úprave cievnnej mozgovej autoregulácie po CMP. Možno je, že antihypertenzná liečba môže v akútnej fáze ischemickej CMP zhoršiť prekrvenie mozgu a viesť k progresii ložiskového postihnutia. Obavy zo zníženia TK v akútnej fáze CMP sa potvrdili napríklad v štúdiu INWEST (kde podávanie i. v. nimodipínu v akútnej fáze ischemickej CMP sa spájalo so zhoršením klinického stavu). Ľudský mozog má schopnosť udržiavať relatívne konštantný prietok vo svojom cievnom riečisku i pri zmenách perfúzného tlaku. Tento jav sa nazýva mozgovou autoreguláciou – ide o zmenu vaskulárnej rezistencie (priesvitu arteriol) ako reakciu na zmeny perfúzného tlaku sprostredkované najmä myogénnymi a metabolickými mechanizmami, látkami produkovanými cievnym endotelom a perivaskulárnou autonómnu inerváciou. Táto autoregulácia funguje v rozmedzí 60 – 150 mmHg stredného artériového tlaku. Rozmedzie škály stredného artériového tlaku pre funkčnú mozgovú autoreguláciu je ovplyvnené mnohými ochoreniami, a to najmä hypertenziou, ktorá posúva toto rozmedzie k vyšším hodnotám. Pacienti s chronickou hypertenziou tolerujú hodnoty stredného artériového tlaku vyššie ako 150 mmHg a naopak zníženie systémového stredného artériového TK pod 100 mmHg môže zapríčiniť až zvrútenie ich mozgovej cievnnej autoregulácie. Tiež DM dlhodobou poškodzuje mozgovú autoreguláciu, a to zrejme rozvojom diabetickej mikroangiopatie.

Liečba hypertenzie v akútnej fáze CMP. Pri ischemických CMP sa v prvých dňoch autoregulačným mechanizmom zvyšuje TK, ktorý po niekoľkých dňoch klesá spontánne na pôvodné hodnoty. Príliš intenzívne zníženie TK v tejto fáze môže byť škodlivé pre porušenie mozgovej autoregulačnej rovnováhy a zníženie prietoku krvi v okolí ischemického ložiska. Pokiaľ nie sú hodnoty TK mimoriadne vysoké (> 200/120 mmHg), alebo pokiaľ CMP nesprevádzajú ďalšie závažné stavy, radšej s antihypertenznou liečbou vyčkáваме. V prípade nevyhnutnosti sa indikujú parenterálne urapidil, labetalol, esmolol a v ostatnom čase sa odporúča enalaprilát + alternatívou je aj kaptopril (rozhrýzt 12,5 – 25 mg). Nie sú vhodné BKK dihydropridínového typu a priame vazodilatanciá (podporujú vznik kolaterálneho edému v okolí ischemického ložiska a zvyšujú možnosť sekundárnych hemorágií). V akútnej fáze ischemickej CMP je šesť hlavných indikácií na akútne zníženie TK (malígna hypertenzia s TK nad 220/120 mmHg, akútny IM, disekcia aorty, akútne zlyhanie srdca (AZS), zlyhanie obličiek vyvolané zvý-

šeným TK a použitie trombolýzy, ak je TK nad 180/105 mmHg). Pri *mozgovom krvácaní* sa postupuje podobne, len TK sa znižuje už od hodnôt 160/110 mmHg pri opakovanej kontrole neurologického nálezu (urapidil, labetalol, opatrne nitroprusid v infúzi s malou dávkou BB, prípadne nikardipín alebo nimodipín). Pri *hypertenznej encefalopatii* sa indikuje parenterálna liečba (labetalol, esmolol, enalaprilát; ide o určitý odklon od použitia nitroprusidu). Opatrne treba podávať urapidil, lebo vo vyšších dávkach svojim sedatívnym účinkom môže zastríeť poruchy vedomia vyvolané vlastným postihnutím mozgu. Nevhodnými sú antihypertenzíva s vazodilatačnými vlastnosťami pre možnosť zhoršovania mozgového edému. **J. Vítovec a J. Špinar (Brno) Súčasné postavenie alfablokátorov pri liečbe hypertenzie.** Vysoká aktivita sympatika, ktorej prejavom je zvýšenie frekvencie srdca v pokoji, sa vyskytuje asi u tretiny chorých s hypertenziou, ktorí predstavujú rizikovú skupinu pre KV postihnutie od náhlej smrti až po zlyhávanie srdca. Preto je potrebné venovať týmto pacientom zvýšenú pozornosť a voliť príslušnú liečbu, ktorá zníži prejavy sympatikovej aktivity. Budeme u nich preferovať liekové skupiny, ktoré priamo zasahujú do biochemických procesov v autonómnom systéme. Patria medzi nich BB, agonisti centrálnych imidazolínových receptorov a blokátory postsynaptických alfa-1-receptorov (stručne nazývané alfablokátory). Alfablokátory by sa mali používať v úplnej väčšine prípadov len v kombináčnej liečbe, nie ako antihypertenzíva prvej voľby. Podľa prvej mortalitnej štúdie s alfablokátormi (doxazosin v štúdiu ALHAT) pri hypertenzii vedie dlhodobé podávanie týchto látok k zvýšeniu KV rizika. Doxazosin by sa rozhodne nemal podávať pacientom s manifestným alebo latentným SZ bez súčasného podania diuretik. Vzhľadom na pomerne dobrú antihypertenznú účinnosť sú však alfablokátory vhodnými liekmi pre kombináčnú liečbu pri ťažších formách, či rezistentnú hypertenziu. Ak sa tieto lieky pri hypertenzii indikujú pre benignú hyperpláziu prostaty, mali by sa, pokiaľ je to možné, kombinovať s inými antihypertenzívami, napríklad s BB, prípadne s ACEi. Tiež sú vhodné pre chorých s výraznejšou poruchou lipidového metabolizmu, kde by diuretiká alebo BB mohli metabolickú situáciu zhoršovať. **M. Souček (Brno) Možnosti ovplyvnenia ranného zvýšenia tlaku krvi.** Cieľom liečby arteriovej hypertenzie je znížiť KV morbiditu a mortalitu, ktoré sa spájajú s týmto ochorením. Dosiachnutie a udržanie TK pod 140/90 mmHg je jedným zo spôsobov, ako dosiahnuť tento cieľ. Napriek dostupnosti mnohých účinných antihypertenzív má stále vyše 70 % pacientov nedostatočne kontrolovaný TK. Výskyt KV komplikácií závisí od cirkadiálneho rytmu s jeho vrcholom v skorých ranných hodinách s incidenciou KV príhod vyše 30 %. V ranných hodinách sa zaznamenali najvyššie hodnoty TK, bola vyslovená hypotéza závislosti rýchleho zvýšenia TK, spoločne s ďalšími faktormi, od zvýšenia incidencie KV príhod. Na diagnostiku ranného zvýšenia TK okrem kazuálnych hodnôt TK máme možnosť ambulantného monitorovania TK (AMTK) (umožňuje dokumentovať celú sériu parametrov). Medzi výhody AMTK oproti kazuálnemu TK patrí automaticita, reprodukovateľnosť, presnejšie posúdenie 24-hodinového TK, vrátane cirkadiálneho rytmu, posúdenie variability TK, tesnejšia korelácia s orgánovými zmenami a prognóza; umožňuje aj zmeranie TK v prípade vzniku subjektívnych ťažkostí. Vo vzťahu k rannému zvýšeniu TK nám AMTK prináša niekoľko významných momentov: 1. Presvedčivo potvrdzuje dĺžku trvania antihypertenzného účinku liekov a možnosť ovplyvnenia ranného zvýšenia TK. 2. Niektoré orgánové komplikácie, ako napríklad CMP či proteinúria sú častejšie u chorých s chýbaním nočného poklesu TK (tzv. non-diperi). 3. Niektorí autori zdôrazňujú, že okrem trvania a závažnosti hypertenzie sa na vzniku orgánových zmien pri hypertenzii tiež negatívnym spôsobom podieľa variabilita TK. Orgánové nálezy sa častejšie nachádzajú u pacientov s hypertenziou s väčšou variabilitou TK. Z uvedeného prehľadu vyplýva, že ak chceme dosiahnuť maximálnu účinnosť antihypertenznej terapie, je potrebné, aby bola účinná počas celých 24 hodín a osobitne v kritických skorých ranných hodinách. V súčasnosti je k dispozícii len veľmi málo klinických údajov o úrovni kontroly TK u liečených hypertenzných pacientov v tomto kritickom časovom intervale (len napríklad malé štúdie ACAMPA, SURGE a SURGE2). Autor na záver zdôraznil, že na ovplyvnenie ranného zvýšenia TK má vplyv antihypertenzná liečba s účinkom počas celých 24 hodín a osobitne v kritických ranných hodinách. Dôležitú úlohu môže mať

aj čas podania lieku. **J. Filipovský (Plzeň) Súčasné možnosti ovplyvnenia cievnej steny.** Autor pripomenul, že systém tepien plní dve základné úlohy: má nárazníkovú funkciu a funkciu vedenia krvi. Nárazníkovú funkciu majú predovšetkým centrálna tepna elastického typu, kým vedenie krvi je funkciou centrálnych i periférnych tepien. Mechanické vlastnosti steny centrálnych tepien sú určené predovšetkým obsahom väziva, t. j. elastínových a kolagénových vlákien. Na rozdiel od toho v stene periférnych tepien mechanické vlastnosti ovplyvňuje hladká svalovina, ktorá umožňuje meniť priemer tepien, a tým aj prietok krvi danou oblasťou podľa aktuálnych potrieb. Starnutie KV systému sa spája so zvyšovaním tuhosti predovšetkým centrálnych tepien, čím trpí ich nárazníková funkcia. Počas procesu starnutia nastáva defragmentácia a dezorganizácia mäkkých elastínových vlákien a tie sa nahrádzajú tuhšími vláknami kolagénu. Kolagén sa ďalej vystužuje vytváraním tzv. krížových väzieb (cross links), ktoré vznikajú ako dôsledok pokročilej glykácie bielkovín, čo je proces významný nielen u pacientov s DM pri vzniku špecifických komplikácií, ale uplatňuje sa tiež významne pri starnutí KV systému u nediabetických jedincov. Zmeny typické pre starnutie tepnového systému sú urýchlené pri arteriovej hypertenzii, kde sú tepny vystavené väčšiemu mechanickému stresu. Vlastnosti tepien môžeme merať rozličnými vyšetreniami. Vzhľadom na to, že ide o parametre dôležité pri primárnej prevencii a u chronicky chorých jedincov, má praktický význam predovšetkým také meranie, ktoré je neinvazívne a málo náročné pre vyšetruvaného. Najjednoduchším parametrom je *pulzný tlak*, t. j. systolicko-diastolická amplitúda, ktorá nás čiastočne informuje o nárazníkovej funkcii centrálného tepnového systému. Dôležitým parametrom je stuhnutosť tepien, pre ktorú je dnes uznávaným zlatým štandardom *meranie propagácie pulzovej vlny (PWV, pulse wave velocity)*; vyššia rýchlosť svedčí pre stuhnutosť tepien. Tento parameter meriame predovšetkým na aorte, t. j. medzi tepom na krčnej tepne a na stehennej tepne. Iným významným parametrom je *odhad centrálného systolického*, prípadne *pulzného tlaku*. Ten sa môže značne odlišovať od TK meraného na pazušnej tepne. Rozdielnosť centrálného TK od periférneho je daná jednak mierou tuhosti centrálnych tepien a jednak veľkosťou odrazenej tlakovej vlny. Tlaková vlna, ktorá sa šíri v periférii, sa odráža a stretáva s primárnou tepnou generovanou kontrakciou ľavej komory srdca. Ak dochádza k ich sumácii nevýhodným spôsobom, môže odrazená vlna značne navýšiť práve centrálny systolický TK. V súčasnosti je dokázané, že uvedené parametre vlastností tepien majú význam pre prognózu rôznych skupín pacientov, napríklad jedincov s arteriovou hypertenziou, chorých so zlyhaním obličiek a podobne. Táto prognostická informácia nezávisí od klasických rizikových faktorov aterosklerózy. Existuje mnoho liečebných postupov, pri ktorých sa zlepšujú vlastnosti tepien. Opísané bolo množstvo režimových opatrení, ktoré sú prospešné pre KV systém všeobecne a ktoré tiež znižujú rigiditu tepien (telesné cvičenie, zníženie hmotnosti, diéta s nízkym obsahom Na, mierna konzumácia alkoholu, používanie výťažkov z cesnaku, alfa-linolová kyselina, rybací olej). Veľká pozornosť sa venuje farmakologickému ovplyvneniu vlastností tepien. Typicky sa tak deje po antihypertenzívach. Možno zhrnúť, že sledovanie tepenných vlastností má nepochybný význam pre bližšiu stratifikáciu KV rizika chorých. Vplyv liekov, ktoré sú k dispozícii na trhu, nie je dostatočný. Zo základných antihypertenzív existuje najviac dôkazov o priaznivom vplyve ACEi na vlastnosti centrálnych tepien. Sartany (ARB) majú pravdepodobne podobný účinok, ale existuje málo dôkazov. Časť účinkov blokátorov RAAS na vlastnosti tepien je vysvetlená priaznivým pôsobením na metabolizmus väziva. Zmenšenie produkcie angiotenzínu II (Ang II) zapríčiňuje nielen zablokovanie jeho presorického účinku, ale tiež zabránenie jeho trofického vplyvu na hladké svalstvo cievnej steny a na produkciu väzivových vlákien. A tento efekt sa prejaví predovšetkým vtedy, ak organizmus nie je vystavený excesívnemu prírodu Na. Preto sa z tohto pohľadu javí ako veľmi výhodná kombinácia blokátora RAAS s diuretikom, ktorý zlepší sodíkovú bilanciáciu. Z nových látok, ktoré špecificky pôsobia na tuhosť tepien a málo ovplyvňujú TK, je nádejné použitie liekov prerušujúcich krížové väzby väzivových vlákien. Tieto lieky sa skúšajú na menších skupinách pacientov a až budúci vývoj ukáže, či sú vhodné na klinické použitie. Vlastnosti tepien sú potenciálnym terapeutickým cieľom v budúcnosti, podobne ako sú dnes TK alebo parametre lipidového

(a glycidového) metabolizmu. **A. Linhart (Praha) Funkcia ľavej komory srdca pri hypertenzii** sa venoval najmä klinickým parametrom systolickej funkcie a možnostiam ich klinickej detekcie. Zlyhávanie srdca (SZ) sa stáva závažným problémom. Prevalencia dysfunkcie ľavej komory (LK) je veľmi častým nálezom najmä u staršej populácie a môže byť aj dlho asymptomatická. Arteriálna hypertenzia pritom patrí medzi najväčšie rizikové faktory. Klasická paradigma vývoja zlyhávania srdca u chorých s arteriálnou hypertenziou sa chápe tak, že mu predchádza rozvoj hypertrofia LK. Adaptačný mechanizmus, ktorý hypertrofia predstavuje, je primárne schopný čeliť zvýšenému afterloadu a normalizovať napätie steny myokardu. Dlhodobo je však hypertrofia nevýhodná, pretože sa spája s rozvojom intersticiálnej fibrózy, so znížením koronárnej rezervy a s alteráciou diastolickej funkcie. Už v tomto štádiu môžu mať chorí symptómy SZ len na podklade poruchy plnenia LK, kým klasické parametre systolickej funkcie, akými sú ejekčná frakcia (EF) a frakčné skrátenie, sú normálne. Ak však na tejto úrovni hodnotíme ukazovatele kontraktility myokardu, zisťujeme konštantne ich pokles. Normálna EF u týchto chorých je daná skutočnosťou, že najmä koncentrická remodelácia a hypertrofia maskujú tento pokles kontraktility vďaka geometrickým zmenám komory. Preto je možná hypotéza obrátená, kedy zvýšený afterload vedie k alterácii kontraktility a až tieto deje vedú ku kompenzačnej hypertrofii LK, ktorá umožní potom udržanie normálnych hodnôt EF a tým aj výdaja srdca. Dlhodobo je však rovnováha medzi hypertrofiou a normalizáciou funkcie srdca ako pumpy veľmi krehká. V nedávnej epidemiologickej štúdií 3 042 chorých v Cardiovascular Health Study dokázali Drazner a spol. (J Am Coll Cardiol 2004), že u pacientov v najvyššom kvartile hmotnosti LK bola incidencia zníženej EF počas piatich rokov 14,8 %, kým v kvartile najnižšom len 4,8 %. Z tohto pohľadu sa ako podstatné javí hodnotiť u chorých s hypertenziou aj parametre, ktoré poukazujú na skryté poruchy kontraktility. Takými sú napríklad pokles longitudinálnej systolickej funkcie, pokles skrátenia stredného obvodového vlákna (MFS), a novšie hodnotenie deformácie a rýchlosti deformácie myokardu metódami strain a strain rate monitoringu. Ich hodnotenie má prognostický význam a je často okrem regresie hypertrofia LK jedinou dokázateľnou zmenou navodenou antihypertenznou liečbou. **J. Widimský Jr. Nové liečebné možnosti blokády systému renín-angiotenzín-aldosterón pri hypertenzii.** RAAS má hlavnú úlohu pri etiopatogenéze arteriálnej hypertenzie; blokáda RAAS je okrem toho dôležitou liečebnou stratégiou nielen pri liečbe vysokého TK, ale aj pri liečbe ďalších patologických stavov, ako je SZ a progresívne poškodenie obličiek. V súčasnosti existuje niekoľko tradičných farmakologických prístupov blokády RAAS (BB, ACEi, AT₁ blokátory, spironolaktón). Aké sú novšie farmakologické prístupy k blokáde RAAS vo vzťahu k liečbe arteriálnej hypertenzie? **Duálne inhibítory vazopeptidáz.** Medzi aktívnymi miestami dvoch enzýmov, neutrálnej endopeptidázy (NEP) a ACE existuje značná štrukturálna podobnosť; súčasná inhibícia týchto dvoch enzýmov sa preto stala lákavým cieľom pri vývoji nových farmák. Inhibícia RAAS vďaka blokáde ACE v kombinácii s potenciáciou natriuretických peptidov/kinínov v dôsledku súčasnej inhibície NEP vytvárala sľubné terapeutické perspektívy so zlepšením KV dynamiky, sodíkovej a vodnej homeostázy. Skúšalo sa viacero duálne pôsobiacich vazopeptidáz; najviac vyskúšaným liekom sa stal omapatrilát. Veľká štúdia tejto látky pri hypertenzii (OCTAVE) zahŕňala dokonca 25 302 pacientov s hypertenziou randomizovaných na enalapril 40 mg/deň alebo omapatrilát 80 mg/deň. Hoci podávanie omapatrilátu viedlo k väčšiemu poklesu TK, po tejto látke sa zaznamenal častejší vznik angioneurotického edému. V ďalšej štúdií OVERTURE sa porovnával enalapril v dávke 2 x 10 mg s omapatrilátom v dávke 40 mg/deň u chorých so SZ NYHA II – IV. Hoci v tejto štúdií omapatrilát znižoval riziko úmrtia a hospitalizácií, nebol viac účinný ako ACEi na ovplyvnenie rizika primár-

neho cieľa a znovu sa zaznamenal trend k častejšiemu výskytu angioedému (omapatrilát 0,8 % a enalapril 0,5 %). Zdá sa tak, že závažné vedľajšie účinky typu angioedému zatiaľ limitujú využitie inak sľubných duálnych inhibítov vazopeptidáz (VPI). Uvidíme, či nové látky zo skupiny VPI (M100240, Sanofi-Aventis), ktoré teraz vstupujú do klinického skúšania, budú mať lepší bezpečnostný profil. **Inhibítory renínu.** Hoci sú ACEi a ARB účinné pri liečbe hypertenzie, ich efekt môže ovplyvňovať reaktívny vzostup renínu a AII. Renín je nielen kľúčovým enzýmom pre vznik AII, ale súčasne i atraktívnym cieľom pre terapeutickú inhibíciu (pokusy o vývoj inhibítov renínu sa datujú už od roku 1970). Prechádzajúci vývoj ale limitovali vysoké náklady na syntézu a najmä nízka biologická dostupnosť jednotlivých látok (remikirén, analkirén). V ostatnom čase sa vyvinula nová látka – aliskirén, zo skupiny inhibítov renínu, ktorá je p. o. účinná vďaka nepeptidovej štruktúre. Aliskirén je vysoko účinným blokátorom renínu a má dlhý biologický polčas. Antihypertenzná účinnosť a tolerancia aliskirénu v dávke 150 mg/deň pri miernej a stredne závažnej hypertenzii bola porovnateľná so 150 mg irbesartanu a podľa predbežných správ sa usudzuje, že antihypertenzná účinnosť aliskirénu je porovnateľná so 160 mg valsartanu. V súčasnosti sa začína aliskirén skúšať v niekoľkých rozsiahlych mortalitných projektoch na posúdenie priaznivého ovplyvnenia KV morbidity a mortality. Z dostupných údajov je zrejmé, že podávanie renínových inhibítov by mohlo prispieť k zníženiu KV a renálnej morbidity u chorých s arteriálnou hypertenziou/vyšším KV rizikom. **Blokáda aldosterónu.** Spironolaktón, blokátor mineralokortikoidných receptorov sa používa pri liečbe mineralokortikoidnej hypertenzie, ascitu pri portálnej hypertenzii a pri chronickom už mnoho rokov. Používanie tohto lieku je však limitované jeho relatívne častejšími vedľajšími účinkami, najmä antiandrogénnym a proestrogénnym pôsobením (najčastejším klinickým prejavom býva gynekomastia). Tieto vedľajšie účinky spironolaktónu vyplývajú z jeho relatívne nižšej špecificity pre mineralokortikoidné receptory. Koncom 90. rokov bola preto vyvinutá látka s vyššou selektivitou pre mineralokortikoidné receptory, eplerenón. Doteraz sa prezentovalo viacero klinických štúdií, ktoré skúmali účinnosť eplerenónu nielen pri arteriálnej hypertenzii, ale aj pri SZ. Vyplýva z nich, že eplerenón sa javí ako sľubná látka nielen pri esenciálnej hypertenzii a pri SZ po IM, ale aj pri primárnom hyperaldosteronizme. **Nové výskumné farmakologické prístupy k blokáde RAAS.** V súčasnosti sa vyvíjajú a v preklinickom výskume skúšajú selektívne inhibítory aldosterón-syntázy (absencia reflexnej aktivácie RAAS pozorovaná po blokátoroch aldosterónových receptorov) a inhibítory rastových faktorov aktivovaných AII. Nedávno bol vyvinutý špecifický inhibít EGF receptor tyrozín-kinázy (PKI166, Novartis), ktorého podávanie v experimente znižuje renálne poškodenie pri krysom modeli diabetickej nefropatie. Medzi ďalšie vyvíjané experimentálne farmakologické prístupy k blokáde RAAS systému patrí zvýšenie aktivity enzýmu ACE2, ktorý konvertuje účinný oktapeptid AII na A1-7. Tento zaujímavý peptid má vazodilatačné, natriuretické a protizápalové pôsobenie. ACE2 a angiotenzín 1-7 by tak mohli hrať dôležitú úlohu pri modulácii zvýšenej aktivity RAAS pri rozličných patologických stavoch. V experimente sa skúšajú aj ďalšie možnosti, ako je implantácia špecifického génu blokujúceho niektorú z kľúčových častí RAAS, alebo vakcinácia proti systému renín-angiotenzín.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. Prof.
Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Košice
Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrickej
sv. Lukáša v Košiciach n. o., Košice