

# Cesty k redukcii rizika: starostlivosť o pacientov Kardio-metabolické a renálne riziká a naše možnosti – najnovší vývoj a trendy

## 2. medzinárodné sympóziu, 2. – 3. február 2008, Praha, Česká republika

V dňoch 2. – 3. februára 2008 privítalo české hlavné mesto Praha medzinárodné sympóziu, ktoré bolo pokračovaním veľmi úspešného stretnutia odborníkov z minulého roka v Turecku (Istanbul). Účasť odborníkov v Kongresovom centre bola početná, spolu vyše 1 700 účastníkov z celého sveta. Známi experti klinickej hypertenziológie, diabetológie, kardiovaskulárnych a obličkových ochorení sa sústreďili na moderné odporúčania prostredníctvom rôznych foriem a stupňov vysoko interaktívnych štúdií prípadov, vystúpení, diskusií. Ich prostredníctvom sa uvažovalo o možnostiach, ako redukovať poškodenia orgánov spojené s artériovou hypertenziou (AH), diabetes mellitus (DM) a koncovými stupňami poškodenia obličiek pomocou viacerých smerníc, odporúčaní, s odkazmi na najnovšie klinické údaje a kľúčové výsledky mienkotvorných štúdií. Sympóziu okrem toho prezentovalo aj príležitosť posúdiť rozdiely v manažmente stratégií medzi odlišnými špecializáciami a prediskutovať cesty k spolupráci, ktoré by mohli viesť k zlepšeniu našej odbornej starostlivosti v blízkej budúcnosti.

**T. MacDonald (Dundee, Veľká Británia): Zhodnotenie cesty – aká strmá je stráž?** Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) sú na celom svete na prvom mieste príčinou úmrtí. V roku 2005 zomrelo odhadom 17,5 milióna ľudí na KVO a predpokladá sa do roku 2015 nárast na 20 miliónov. Medzi hlavnými rizikovými faktormi (RF) je AH vedúcou modifikovateľnou príčinou KVO a predstavuje globálnu verejnú zdravotnícku výzvu. AH sa identifikovala ako hlavný RF mortality a tretí hlavný RF straty sebestačnosti. V roku 2000 sa zistilo, že viac ako štvrtina svetovej dospeléj populácie (972 miliónov) mala hypertenziu a toto číslo do roku 2025 pravdepodobne narastie na 60 % (1,56 miliardy). Chronické obličkové ochorenie sa tiež považuje za verejnú zdravotnícku problém, ktorého výskyt stále narastá. Všeobecne sa odhaduje, že jeden z desiatich dospelých v celkovej populácii má určitú formu tohto ochorenia. Chronické ochorenie obličiek nie je iba prekursorom konečného štádia obličkového zlyhania, je súčasne RF pre KVO a príčinou predčasného úmrtia. Etiológia zvýšeného rizika KVO pri chronickom ochorení obličiek nebola zatiaľ úplne vysvetlená, aj keď sa predpokladá, že je to v dôsledku spoločných RF. V longitudinálnej kohortovej štúdií boli AH, DM, obezita, fajčenie a nízke hladiny HDL cholesterolu označené za prediktorov novozisteného obličkového ochorenia. Následky KVO a renálnych ochorení presahujú zdravotnú problematiku jednotlivého pacienta. Nárast počtu hospitalizácií, spotreby

prostriedkov na zdravotníctvo, potencionálne komplikácie vyplývajúce z liečby a čas vymeškaný na pracovisku sa prejavujú ako ekonomická a sociálna záťaž. K dispozícii sú rôzne stratégie na ochranu pred KVO a renálnym ochorením. Jedným z týchto prístupov je aj prísna kontrola tlaku krvi (TK). Európske smernice (2007) pre manažment AH odporúčajú cieľovú hodnotu TK pre jedincov s nekomplikovanou hypertenziou < 140/90 mmHg, kým u pacientov s renálnym poškodením TK < 130/80 mmHg (a nižšie, ak je proteínúria > 1 g/deň). Dosahovanie kontroly TK je ale veľkou výzvou vzhľadom na to, že až 70 % pacientov v západnej Európe napriek liečbe nedosahuje hodnotu TK < 140/90 mmHg. Pri redukovaní TK a ostatných RF možno dosiahnuť zlepšenie v oblasti KV a renálneho zdravia. Napríklad kombinovaná redukcia hladiny cholesterolu, prevalence fajčenia a TK by viedla ročne vo Veľkej Británii k zníženiu počtu úmrtí o vyše 50 000 prípadov na podklade koronárnej srdcovej choroby (KCHS), čo znižuje mortalitu na KCHS o 50 %. Preto je potrebné liečiť RF KVO/chronické ochorenie obličiek agresívnejšie, či už z pohľadu zmeny životného štýlu a/alebo režimu farmakologickej liečby. Viac faktorov prispieva k malej úspešnosti pri dosahovaní cieľov ohľadne RF ako hypertenzia. Pacienti majú mnohokrát malú motiváciu zmeniť svoj životný štýl a/alebo dodržiavať farmakologickú liečbu. Mnohí si ani neuvedomujú riziko spojené s asymptomatickými stavmi, ako sú AH a hypercholesterolémia, ak nie sú dostatočne liečené. Ďalej lekári často podceňujú skorú a agresívnu liečbu pri dosahovaní cieľových hladín, osobitne u pacientov s viacerými RF. Na záver autor obrazne konštatoval, že musíme „šplhať po veľmi strmej stráni“. Avšak „sklon tejto stráne“ možno zmierniť globálnym populačným koordinovaným prístupom, ktorý zahŕňa: 1. skorú detekciu a liečbu rizikových pacientov, 2. kontrolu RF intervenciou životného štýlu, 3. agresívnym liečebným režimom a 4. edukáciou verejnosti a lekárov. **M. Eh Tan (Singapur): Zhodnotenie cesty – aké prostriedky máme k dispozícii na zorientovanie sa?** Biomarker (intermediárny klinický endpoint) je definovaný ako charakteristika, ktorá môže byť objektívne merateľná a považovaná za indikátor normálnych biologických alebo patologických dejov, alebo odráža mieru odpovede na terapeutickú intervenciu. Tradičné premenné, ako systolický a diastolický TK sa používali ako markery KV rizika u pacientov s artériovou hypertenziou. Okrem toho hladina glukózy v plazme je široko akceptovaným indikáto-

rom KV rizika u pacientov s DM 2. typu. KV zobrazovacie techniky sa používali roky na predikciu KV rizika meraním RF, ako je rozsah celkovej aterosklerózy a stenóz. KV zobrazovacia magnetická rezonancia a CT sú príkladom emergentných techník, ktoré môžu zlepšiť predikciu KV rizika. Aktuálne liečebné smernice zohľadňujú úlohu plazmatického kreatinínu, miery glomerulárnej filtrácie a pomeru albumín/kreatinín v moči pri odhade rizika orgánového poškodenia u pacientov s AH. Okrem toho zápalové biomarkery sú osobitne užitočné indikátory orgánového poškodenia u pacientov s AH a diabetes mellitus. Hladina vysokosenzitivného (hs) CRP a interleukínu-6 je dokázateľne prediktívna vzhľadom na budúcu KV príhodu, ako napríklad infarkt myokardu (IM) a náhlu cievnu mozgovú príhodu (NCMP). Na výsledkoch dlhodobých štúdií sa preukázala prognostická úloha biomarkerov, ktoré poskytujú skorý dôkaz orgánovej protekcie, ktorá vyplýva z liečby. Množstvo nových biomarkerov, ako napríklad prietok krvi obličkami, natriuretický peptid typu B, N-terminal pro BNP a PRA (plazmatická renínová aktivita) sa použili na zhodnotenie orgánovej protekcie pri antihypertenzívnej liečbe. Lepšie pochopenie biomarkerov môže zlepšiť našu schopnosť prispôsobiť liečbu individuálnym pacientovým potrebám a môže zlepšiť presnosť predvídania rizika pred a počas liečby. Tento prístup môže predísť vývoju poškodenia cieľových orgánov. **R. Koppensteiner (Viedeň, Rakúsko): Individualizácia cesty – inkorporácia pohlavia do našich plánov.** KVO sú primárnou príčinou smrti u mužov a žien v európskych krajinách: podľa údajov WHO 55 % žien a 43 % mužov umiera na KV choroby. Koronárna srdcová choroba je príčinou 23 % úmrtí u žien a 21 % úmrtí u mužov a NCMP sú zodpovedné za 18 % úmrtí u žien a 11 % úmrtí u mužov (WHO, 2004). Napriek týmto údajom prevláda nesprávny názor, že KVO je prevažne ochorením mužov a že KVO nemá u žien až taký význam ako karcinóm prsníkov (aj keď rakovina prsníkov je príčinou iba 3 % úmrtí u žien). Prevalencia KCHS a periférnej artériovej choroby sa zvyšuje vekom u oboch pohlaví a je nižšia u premenopauzálnych žien v porovnaní s rovnako starými mužmi. S pribúdajúcim vekom sa ale rozdiely medzi pohlaviami strácajú, aj čo sa týka výskytu početných RF. Klinická symptomatológia KVO je rozdielna u mužov a žien: akútny infarkt myokardu (AIM) je u žien často klinicky nemý, alebo sa prezentuje atypickou bolesťou na hrudi; periférna artériová choroba je často asymptomatická, alebo sa prezentuje atypickou bolesťou nôh v porovnaní s mužmi. Z tohto dôvodu sú ženy v čase diagnózy a začiatku liečby už v pokročilejšom štádiu KCHS/periférnej artériovej choroby. Prežívanie pacientov s periférnou artériovou chorobou je redukované pri zvýšenom riziku hlavných KV príhod, a preto je dôležitá skorá implementácia stanovenia redukcie rizika. U žien s KCHS sa pravdepodobne menej vykonáva koronárna angiografia a koronárna revascularizácia. Pri periférnej artériovej chorobe je u žien takisto menej častá revascularizácia a ženy dostávajú zriedkavejšie štandardnú medicínsku liečbu podľa platných smerníc. Dôvod rozdielného klinického príznaku a odpovede na liečbu pri KCHS u oboch pohlaví nie sú úplne pochopené; faktory, ktoré môžu zohrávať úlohu, sú rozdiely v hladinách endogénnych hormónov, menší rozmer ciev, nižšia telesná hmotnosť a väčšie množstvo tukov u žien. Európska kardiologická spoločnosť (EKS) iniciovala program „Ženy v srdci“, ktorý má za úlohu zvýšiť pozornosť KCHS v klinickej praxi u žien a zlepšiť kvalitu medicínskej starostlivosti. Ďalším cieľom tohto programu je podporiť výskum KCHS pre obidve pohlavia osobitne. **F. Messerli (New York, USA): Individualizovaná cesta – dôvody pre hromadný prístup v manažmente hypertenzie.** AH je hlavným modifikovateľným RF KVO a jednou z hlavných príčin celkovej mortality. Kontrola TK ostáva hlavnou výzvou; vyše 70 % pacientov nedosahuje cieľovú hodnotu TK < 140/90 mmHg. Z dlhodobého hľadiska veľa pacientov nedodržiava zmenu životného štýlu, ako napríklad cvičenie, alebo diétu, napriek ich dokázateľne priaznivým účinkom. Pacienti nedosahujú cieľové hodnoty TK z viacerých dôvodov, napríklad pre nesúlad s medikamentóznou liečbou a neochotu lekára zvyšovať dávky liekov a používať kombinovanú liečbu. Väčšina pacientov s AH vyžaduje viac ako len jeden liek na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK. Smernice pre manažment hypertenzie odporúčajú začať liečbu monoterapiou s postupným zvyšovaním dávky, alebo s kom-

binovanou liečbou, ak je AH 2. stupňa (STK od 160 – 179 mmHg, respektíve DTK 100 – 109 mmHg), ďalej 3. stupňa (STK  $\geq$  180 mmHg alebo DTK  $\geq$  110 mmHg), alebo ak celkové KV riziko je vysoké alebo veľmi vysoké. Kombinovaná liečba sa často spája so zlepšením kontroly TK v porovnaní s monoterapiou s jedným mechanizmom účinku. Táto liečba nie je schopná doplnkovo ovplyvniť regulačné mechanizmy TK a/alebo rozporovať kontraregulačné mechanizmy. V aktuálnych smerniciach EHS/EKS 2007 je preferovaná kombinácia blokátora receptorov pre angiotenzín II (typ AT-1) s tiazidovým diuretikom alebo kalciovým antagonistom (BKK). Okrem zvýšenia účinnosti kombinovanej terapie treba spomenúť aj zlepšenú tolerabilitu liečby v porovnaní s monoterapiou, ak vezmeme do úvahy určité charakteristické nežiaduce účinky pre jednotlivé skupiny. Napríklad straty kália spôsobené diuretikami, alebo BKK spôsobené vazodilatačné edémy možno potlačiť blokátormi RAAS. Vzhľadom na zjednodušenie liečby a zníženie záťaže pacienta početnou farmakoterapiou môže kombinovaná liečba vo forme jednej tabletky denne optimalizovať nesúlad a trvanie v porovnaní s ekvivalentnou liečbou, napríklad dvoma osobitnými tabletkami. Tento aspekt má veľký význam, pretože zlepšenie nesúladu zlepšuje kontrolu TK a redukuje počet hospitalizácií a nákladov na liečebnú starostlivosť. Z liečebných prístupov v manažmente hypertenzie stratégia, ktorá využíva jednotabletkovú formu môže snáď najviac pomôcť optimalizovať kontrolu TK. **W. Hsueh (Kalifornia, USA): Individualizovaná cesta – redukcia záťaže diabetom.** Aktuálna celosvetová prevalencia DM (1. a 2. typ) vo vekovej skupine 20 – 79-ročných jedincov sa odhaduje na 6 % a očakáva sa jej rast na 7,3 % do roku 2025. Globálna mortalita spôsobená DM v roku 2007 sa odhaduje na 3,8 milióna úmrtí, čo je 9,6 % všetkých úmrtí. Alterované metabolické stavy, ako napríklad porucha glukózovej tolerancie (PGT) a inzulínová rezistencia (IR) obvykle predchádzajú rozvoju DM 2. typu. Nie u všetkých pacientov s týmito metabolickými abnormalitami sa objaví DM 2. typu. Avšak ak sú tieto abnormality prítomné, je riziko vzniku DM 4 – 6-krát zvýšené. Známych je niekoľko farmakologických intervencií, ktoré odďaľujú začiatok DM 2. typu. Patria sem inhibítory alfa-glukozidázy, biguanidy, tiazolidín-dióny a antihypertenzíva, ktoré suprimujú renínový systém. Doteraz nie je jasné, či prevencia DM by sa prejavila pri prevencii KV príhod. Prebiehajúca štúdia NAVIGATOR (Nateglimide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) chce preskúmať, či valsartan sám, alebo v kombinácii s nateglimidom pôsobí preventívne na KV morbiditu a mortalitu u pacientov s PGT. Odtedy sa dokázalo, že hladina glukózy dve hodiny postprandiálne je prediktorom KV príhod (štúdia DECODE, Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), vynorila sa otázka, či zníženie hladiny postprandiálnej glukózy má vplyv na prevalenciu KV príhod. Liečba založená na inkretíne zvyšuje hladinu aktívneho inkretínu, čo následne zlepšuje funkciu beta- a alfa-buniek slinivky brušnej (a teda zvyšuje hladinu inzulínu a znižuje hladinu glukagónu). Poskytuje tiež trvalú redukciu HbA<sub>1c</sub>, čo je spôsobené zlepšením funkcie beta-buniek a takisto potencijným zvýšením ich masy, čo potvrdili animálne štúdie. Na základe týchto pozorovaní možno predpokladať, že terapia založená na inkretíne má potenciál poskytnúť trvalejšiu kontrolu glykémie. Aktuálne sa dokázalo, že inhibítory dipeptyl peptidázy 4 (DPP-4) vildagliptin a sitagliptin zlepšujú funkciu beta-buniek, čo sa prejavilo zlepšením sekrécie inzulínu a lepšou reguláciou postprandiálnych hladín glukózy u pacientov s IGT. Pri týchto liekoch sa tiež predpokladá, že spomalí nástup DM 2. typu. Statíny sú dôležitým liekom vzhľadom na redukciu KV chorôb u pacientov s DM a metabolickými abnormalitami. Lieky suprimujúce renínový systém (napríklad irbesartan a aliskiren) redukujú albuminúriu u pacientov s DM a hypertenziou. Aktívacia PPAR-gamma tiež redukuje albuminúriu, ale jej účinok na KV choroby je kontroverzný. Väčšina pacientov s DM 2. typu nedodržiava zodpovedajúcu kontrolu glykémie a teda majú vyššie riziko mikro- a makrovaskulárnych komplikácií. Ak DM 2. typu postupuje, pacienti ktorí používajú orálnu hypoglykemickú monoterapiu (deriváty sulfonylurey a metformín) väčšinou nedosahujú kontrolu glykémie: tri roky od diagnózy približne 50 % pacientov potrebuje kombinovanú liečbu na dosiahnu-

tie HbA1c < 7,0 %. Preto sa preskúmalo množstvo kombinácií s cieľom zlepšiť kontrolu glykémie. Kombinácie vildagliptín a sitagliptín s metformínom sú sľubné a poskytujú aditívnu redukciu HbA1c v porovnaní s komponentnou monoterapiou, alebo placebo. **Z. Kobalava (Moskva, Rusko): Riadenie správneho smeru cesty – použitie ARB pri liečbe hypertenzie.** Európske hypertenziologické odporúčania poukazujú na to, že redukcia TK redukuje riziko KV príhod. Podľa odporúčaní by sa mal liečbou kontrolovať TK celých 24 hodín. Viacero blokátorov receptorov pre angiotenzín II typ AT-1 (ARB), ako napríklad telmisartan a valsartan poskytujú efektívnu 24-hodinovú kontrolu TK. Pacienti s AH potrebujú liečbu, ktorou dosiahneme rýchlo cieľové hodnoty TK. U mnohých pacientov to môžeme dosiahnuť použitím vyšších iniciálnych dávok alebo použitím kombinovanej liečby. Metaanalýzy deviatich štúdií ukázali, že pacienti oveľa častejšie dosahujú cieľové hodnoty TK, ak dostávajú vyššie dávky valsartanu (160 alebo 320 mg) v porovnaní s nižšou dávkou (80 mg). Vyššie dávky valsartanu (až do 640 mg) majú vyššiu účinnosť u Afroameričanov s DM 2. typu. Štúdia s pacientmi s AH preukázala, že valsartanom 160 mg/den sa dosiahne rýchlejšie kontrola TK ako valsartanom 80 mg/den. Non-kompliancia s liečbou zapríčňuje vyššie riziko KV príhod. Viacero štúdií ukázalo, že ARB majú vyššiu mieru compliance a perzistencie ako ostatné skupiny antihypertenzív. V 16-týždňovej štúdií pacienti, ktorí neboli predtým liečení antihypertenzívom, boli randomizovaní na liečbu valsartanom 160 mg/deň alebo enalapril 20 mg/deň. Pacienti mali možnosť zmeniť liečbu na druhý deň počas dvoch dní dynamického snímania TK (ABPM). Zaznamenal sa vyšší pokles účinnosti pri enalapri (5,5/3,8 mmHg v porovnaní s predchádzajúcim dňom) než pri valsartane (2,1/1,4 mmHg). Viacero štúdií poskytlo dôkaz o protektívnom účinku za hranicou kontroly TK pri liečbe s ARB. V štúdií VALUE poskytla monoterapia valsartanom signifikantne vyššiu protekciu pred zlyhávaním srdca než amlodipín. Okrem toho valsartan signifikantne redukuje riziko novovzniknutého DM a novovzniknutej atriálnej fibrilácie v porovnaní s amlodipínom. Štúdia JIKEI HEART dokázala, že liečba založená na valsartane redukuje KV morbiditu a mortalitu (kombinovaný endpoint) vo väčšej miere ako pri non-ARB liečbe u Japoncov s AH, KCHS alebo so srdcovým zlyhávaním, a to vo vyššej miere, ako by vyplývalo so zmien TK. Valsartan poskytuje tiež väčšiu renoprotekciu než amlodipín u pacientov s DM 2. typu napriek podobnej redukcii TK. Ostatné ARB tiež poskytujú protekciu za hranicou znižovania TK. V štúdií LIFE bol TK redukovaný na rovnaké hodnoty pri liečebnom použití losartanu a atenololu. Po päťročnej sledovacej perióde sa liečba losartanom spájala s význačnejšou redukciou veľkých KV príhod v porovnaní s atenololom. Európske odporúčania uznali, že veľa pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK kombinovanú liečbu. Viaceré štúdie ukázali, že antihypertenzívnu účinnosť možno zlepšiť kombináciou valsartanu s diuretikom a preukázateľne efektívna je tiež kombinácia valsartanu s BKK. Navyše sa dokázalo, že duálna intervencia renínového systému valsartanom a aliskirénom v porovnaní s monoterapiou zlepšuje kontrolu TK. Efektívne 24-hodinové kontrolovanie TK, rýchle dosiahnutie cieľových hodnôt TK a selekcia lieku s dokázateľným kardioprotektívnym a renoprotektívnym účinkom je dôležitá, ak je potrebné znížiť riziko u pacientov s hypertenziou. **M. R. Weir (New York, USA): Využitie kombinovanej liečby BKK/ARB – duálneho mechanizmu pri liečbe hypertenzie.** Blokátory vstupu kalcia do bunky (kalciové blokátory – BKK) a blokátory receptorov angiotenzínu II typu AT-1 (sartany, ARB) majú odlišný, ale komplementárny spôsob účinku pri regulácii TK. Táto kombinácia sa uprednostňuje pri liečbe AH v rámci odporúčaní EHS/EKS 2007. BKK potvrdili svoju účinnosť bez zretela na vek, pohlavie, etnikum, príjem solí a užívanie nesteroidných antireumatík (NSA), kým liečba s blokátormi RAAS sa rutinne odporúča u všetkých pacientov s vysokým rizikom. Amlodipín a valsartan sa široko využívali ako antihypertenzíva v monoterapii a obe látky sa spájajú s množstvom KV údajov z početných štúdií, ako napríklad ASCOT-BPLA, PREVENT, VALUE, Val-HeFT, VALIANT a nedávnej JIKEI HEART. V aktuálnej osemtyždňovej štúdií s 646 pacientmi s AH 2. stupňa preukázala kombinácia amlodipín/valsar-

tan (10/160 mg) vyššiu účinnosť pri znižovaní TK v porovnaní s amlodipínom (10 mg) v monoterapii. Po štyroch týždňoch liečby sa zaznamenal pokles stredného STK v sede o 30,1 mmHg pri kombinácii amlodipín/valsartan, v porovnaní s poklesom 23,5 mmHg pri monoterapii s amlodipínom ( $p < 0,0001$ ). Okrem toho u pacientov so stredným STK  $\geq 180$  mmHg v sede bola redukcia stredného STK o 40,1 mmHg pri kombinácii amlodipín/valsartan a 31,7 mmHg pri monoterapii amlodipín ( $p = 0,0018$ ). Kombinácia amlodipín/valsartan je efektívnejšia v porovnaní s inými kombináciami. V ďalšej aktuálnej štúdií so šesťtyždňovou liečebnou periódou kombinácia amlodipín/valsartan 5 – 10/160 mg ( $n = 15$ ) bola spojená s poklesom stredného STK/DTK v sede o 43/26,1 mmHg ( $p < 0,001$  vs štartovacia čiara), čo je numericky väčší pokles ako pri kombinácii lisinopril/ hydrochlórtiazid 10 – 20/12,5 mg (31,2/21,7 mmHg;  $p < 0,002$  a  $p < 0,001$  vs štartovacia čiara pre stredný STK a DTK v sede;  $n = 11$ ). Čiastočná redukcia TK sa zistila pri vyšších dávkach kombinácie amlodipín/valsartan. V 16-týždňovej štúdií pacienti s nekontrolovaným TK pri monoterapii začali používať kombináciu amlodipín/valsartan 5/160 mg ( $n = 443$ ) alebo 10/160 mg ( $n = 451$ ). Na konci štúdie sa dosiahol TK < 140/90 mmHg u pacientov bez DM a < 130/80 mmHg u pacientov s DM v 72,7 % u pacientov, ktorí dostávali kombináciu amlodipín/valsartan 5/160 mg a u 74,8 % pri dávke 10/160 mg. Kombinácia amlodipín/valsartan 10/160 mg bola účinná aj u non-respondérov na monoterapiu a účinnejšia v porovnaní s kombináciou ramipril/felodipín 5/5 mg. Použitie kombinácie amlodipín/valsartan sa spájalo s redukciou TK 31/15 mmHg oproti štartovacej čiare aj u non-respondérov na liečbu ramipril/felodipín ( $p < 0,0001$ ). Výsledky štúdií naznačujú, že kombinácie amlodipín/valsartan 5 – 10/160 mg účinne znižujú TK vo všetkých stupňoch AH, čo sa prejavuje poklesom stredného STK v sede o 20, 30, respektíve 36 – 43 mmHg u pacientov s miernou, strednou a ťažkou AH. Vzhľadom na tolerabilitu kombinácia amlodipín/valsartan znižuje zadržanie tekutiny v porovnaní s monoterapiou amlodipínu. V štúdií Fogariho a spol. (2007) sa kombinácia amlodipín/valsartan 10/160 mg spájala so 6,8 % zvýšením objemu členok-chodidla v porovnaní s 23 % pri monoterapii amlodipínom v dávke 10 mg ( $p < 0,01$ ). Pri tejto kombinácii sa pozorovala menšia frekvencia nežiaducich účinkov spojených so znížením TK u starších ( $\leq 0,3$  %) a aj u mladších ( $\leq 0,4$  %). Na záver autor prednášky konštatoval, že uvedené okolnosti podporujú používanie liečby s duálnym mechanizmom v jednej tabletke (amlodipín/valsartan) pri manažmente arteriovej hypertenzie. **Ch. Mathieu (Leuven, Belgicko): Zlepšenie funkcie buniek ostrovčiek prostredníctvom DPP-4 inhibície na zlepšenie kontroly diabetes mellitus.** DM 2. typu je progresívnym ochorením, ktoré sa spája so značnou morbiditou a mortalitou. Výsledky štúdií UKPDS a ADOPT dokazovali, že u mnohých pacientov nie je monoterapia dostatočne účinná na dlhodobú kontrolu glykémie. Potrebný je väčší počet prostriedkov, ktoré by bolo možné využiť v kombinácii s aktuálnymi terapeutickými možnosťami. Inkretíny, ako napríklad peptid podobný glukagónu (glucagon-like peptide, GLP-1) a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) stimulujú sekréciu inzulínu po absorpcii živín. Avšak tieto hormóny sú rýchlo degradované ubiquitárnym enzýmom DPP-4 (dipeptyl peptidase 4). U pacientov s DM 2. typu sú aktívne hladiny GLP-1 postprandiálne znížené napriek tomu, že inzulínová odpoveď na GLP-1 je intaktná. Boli vyvinuté inhibítory DPP-4, ktoré patria do skupiny perorálnych hypoglykemík a zlepšujú glykemickú kontrolu predĺžením aktívneho času inkretínov. Vildagliptín je silný selektívny inhibítor DPP-4, ktorý zlepšuje kontrolu glykémie u pacientov s DM 2. typu tým, že zvyšuje odpoveď alfa-aj beta-buniek na glukózu prostredníctvom zvýšenia hladiny aktívnych inkretínov. Vildagliptín znižuje hladinu glukózy prostredníctvom zvýšenia inzulínovej sekrécie a zníženia sekrécie glukagónu. V 24-týždňovej dvojitej slepej štúdií s paralelnými skupinami sa porovnávala účinnosť troch dávok vildagliptínu s placebo u pacientov s DM 2. typu. Na konci štúdie všetky tri režimy s vildagliptínom významne znížili koncentráciu HbA1c o 0,5 % ( $p = 0,011$ ), 0,7 % ( $p < 0,001$ ), respektíve 0,9 % ( $p < 0,001$ ). Telesná hmotnosť sa výrazne nezmenila v žiadnom ramene s aktívnou liečbou a nežiaduce účinky, ako napríklad hypoglykémia sa vyskytli s rovnakou

frekvenciou ako u pacientov liečených placebom. V štúdií s rozigitazónom u pacientov s DM 2. typu bol vildagliptín 50 mg rovnako účinný ako rozigitazón 8 mg/deň počas 24 týždňov. Telesná hmotnosť sa nezmenila u pacientov liečených vildagliptínom, ale sa zvýšila u pacientov liečených rozigitazónom. Incidencia edémov bola vyššia pri rozigitazóne (4,1 %) ako pri vildagliptíne (2,1 %). Zlepšenie kontroly glykémie zlepšením inzulínovej senzitivity a funkcie beta-buniek sa pozorovala pri monoterapii vildagliptínom u pacientov s poruchou tolerancie glukózy alebo vysokou hladinou glukózy na lačno. Zlepšenia pri kontrole glykémie sa zistili aj v štúdiách, kde sa vildagliptín podával ako dodatočná liečba. U pacientov, ktorí dostávali stabilnú dávku metformínu ( $\geq 1\,500$  mg/deň), ale nedosiahli zodpovedajúcu kontrolu glykémie (HbA1c 7,5 – 11 %), viedla dodatočná liečba vildagliptínom 50 alebo 100 mg/deň po 24 týždňoch k redukcii koncentrácie HbA1c o 0,7 % a 1,1 % ( $p < 0,001$ ) oproti placebo. V ďalšej komparatívnej štúdií bol vildagliptín 50 mg rovnako efektívny ako pioglitazón 30 mg/deň v kombinácii s metformínom bez prírastku hmotnosti, s redukciou HbA1c až do 1,5 %. Vildagliptín je účinný, ak sa kombinuje s glimepiridom, pioglitazónom a inzulínom. V závere príspevku bolo vyslovené presvedčenie, že vildagliptín je efektívny a dobre tolerovaný liek, ktorý nespôsobuje prírastok hmotnosti, nezvyšuje riziko hypoglykémie a je správnym riešením pri kontrole DM. **M. Weber (New York, USA): Nové cesty – priamy inhibítor renínu.** Napriek širokému výberu konvenčných antihypertenzív nie je kontrola TK u mnohých pacientov dostatočná. Až 75 % jedincov s AH nedosahuje cieľové hodnoty TK a teda majú zvýšené riziko KV morbidít a mortality. Renínový systém má vedúcu úlohu pri kontrole TK. Enzým renín katalyzuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I (AI). Aliskirén – prvý priamy inhibítor renínu je schválený a odporúčaný na liečbu hypertenzie v USA a EÚ. Keď sa naviaže na aktívne miesto renínu, kontroluje aliskirén aktivitu renínového systému, redukuje plazmatickú renínovú aktivitu a hladinu A I a A II. Pri monoterapii poskytuje aliskirén 300 mg silnú účinnosť pri znižovaní TK, ktorá je silnejšia ako hydrochlórtiazid (HCTZ) 25 mg a ramipril 10 mg. Redukcia TK pri aliskiréne pretrváva celých 24 hodín a perzistuje viac ako jeden týždeň po prerušení liečby. Trvalá kontrola TK počas celých 24 hodín môže poskytnúť pacientovi ochranu pred fluktuáciou TK, ktorá sa spája s KV príhodami. Väčšina pacientov s AH potrebuje dva a viac antihypertenzných liekov na dosiahnutie odporúčaného TK. Aliskirén poskytuje pridanú redukciu TK, ak sa kombinuje s HCTZ v porovnaní s monoterapiou. Duálna supresia renínového systému aliskirénom v kombinácii s ramiprilom alebo valsartanom poskytuje lepší účinok ako monoterapia. Tolerabilita aliskirénu 150 a 300 mg/deň buď samotného, alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami, je podobná placebo. U starších pacientov nie je potrebné iniciálne nastavovanie dávky, čo platí aj pre pacientov s renálnym a hepatálnym zlyhaním, alebo u pacientov s početnou farmakoterapiou. Priamy inhibítor renínu aliskirén teda poskytuje efektívnu a trvalú kontrolu TK buď samotný, alebo v kombinácii. Tým, že poskytuje komplexnejšiu kontrolu renínového systému, má aliskirén potenciál poskytnúť benefit za hranicou znižovania TK. **H. H. Parving (Kodaň, Dánsko): Orgánová protekcia priamym inhibítorom renínu.** Supresia renínového systému je akceptovanou stratégiou pri poskytovaní orgánovej protekcie u pacientov s rizikom hypertenzného orgánového poškodenia. Štúdie RENAAL a IDNT ukázali, že lieky, ktoré potláčajú renínový systém, poskytujú orgánovú protekciu za hranicou znižovania TK. Priame inhibítory renínu zasahujú renínový systém v mieste jeho aktivácie a poskytujú komplexnejšiu kontrolu, ako konvenčné antihypertenzíva. Klinický študijný program ASPIRE HIGHER určí efektivitu priamej inhibície renínu aliskirénom pri poskytovaní orgánovej protekcie. Pri zlepšovaní kontroly renínového systému môže aliskirén poskytnúť lepšiu orgánovú protekciu v porovnaní s ACEi alebo ARB. Štúdie už preukázali, že duálna renínová supresia aliskirénom v kombinácii s valsartanom je účinnejšia pri znižovaní TK ako monoterapia a stanovila pravidlá na posudzovanie orgánovej protekitivity tejto kombinácie. Prvými štúdiami, ktoré vyplynuli z programu ASPIRE HIGHER, sú štúdie AVOID a ALOFT. Štúdia AVOID (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes) skúmala účinok aliskirénu v kombinácii s losartanom a optimálnou antihypertenzívnou liečbou na pomer albumín v moči/kreatinín (UACR)

u pacientov s AH, DM 2. typu a proteinúriou. Po 24 týždňoch redukoval aliskirén 300 mg v porovnaní s placebom ( $p < 0,001$ ) signifikantne UACR. Štúdia ALOFT (ALiskiren Observation of heart Failure Treatment) skúmala bezpečnosť a tolerabilitu aliskirénu, keď sa pridal k optimálnej liečbe stabilizovaného srdcového zlyhania, ktorá zahŕňala ACEi a ARB. Aliskirén vykazoval profil tolerability porovnateľný s placebom a významne redukoval hladinu natriuretického peptidu B (sekundárny endpoint) v porovnaní s placebom ( $p = 0,016$ ). Štúdia ALLAY (ALiskiren in Left ventricular hypertrophY) bude skúmať účinok aliskirénu v kombinácii s losartanom na hypertrofiu ľavej komory u obéznych pacientov s AH. Štúdia ALTITUDE (ALiskiren Trial In Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints) bude hodnotiť účinok aliskirénu v kombinácii s ACEi a ARB na združený KV a renálny endpoint. Budúť v nej zahrnuté tri kategórie vysoko rizikových pacientov: s albuminúriou (UACR  $> 200$  mg/g), s mikroalbuminúriou (UACR  $\geq 20$  a  $< 200$  mg/g) a odhadovanou GF  $\geq 30$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; alebo s anamnézou KV ochorenia a GF  $\geq 30$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Program ASPIRE HIGHER je tak vzrušujúcou klinickou štúdiou, ktorá by mala demonštrovať potenciál aliskirénu pri orgánovej protekcii za hranicou znižovania TK. Výsledky prebiehajúcich štúdií poskytnú lepšie pochopenie pozície aliskirénu pri orgánovej protekcii. **B. Dahlöf (Göteborg, Švédsko): Mílnikové štúdie.** V priebehu posledných niekoľkých dekád informácie z významných klinických a patofyziologických štúdií viedli k zlepšeniu pochopenia KV a metabolických ochorení. Tak, ako pre mnoho rizikových faktorov platí, že aj vzťah medzi TK a rizikom KV príhod je kontinuálny: vyšší TK – vyššie KV riziko. Početné klinické štúdie potvrdili, že redukcia zvýšeného TK môže redukovat riziko KV príhod. Pacienti s najvyšším rizikom získavajú najvyšší benefit v absolútnych číslach. V ostatných rokoch pribúdajú stále viac aj dôkazy o prínosoch za horizontom znižovania a kontroly TK, výsledkoch zlepšovania antihypertenzívnej liečby a prostredníctvom lepšej kontroly prispievajúcich RF, osobitne u pacientov s DM. Všeobecne sa uznáva, že veľké randomizované štúdie, ktoré hodnotia počet fatálnych a nefatálnych príhod, reprezentujú najvyšší typ dostupných dôkazov. Štúdia HOT potvrdila trend zvýšenia KV benefitov so znižovaním TK. Tento prínos bol významným v podskupine pacientov s DM. Podobne v štúdií UKPDS sa zistilo, že počas sledovania asi 8,4 roka redukované riziko veľkých príhod je bližšie k zníženiu TK, ako kontrola glykémie. Randomizované štúdie dokázali, že inhibícia RAAS zohráva dôležitú úlohu pri dosahovaní cieľov TK; stabilizuje a spomaľuje progresiu KVO pozdĺž celého KV kontinua a poskytuje prínosy za horizontom zníženia TK. Výsledky z viac než 20 klinických štúdií demonštrovali, že okrem zníženia TK antihypertenzívna liečba znižuje riziko pacientov za vzniku nového DM. Osobitne sa prejavuje u pacientov, ktorí používajú ARB. Údaje, získané zo štúdie LIFE poukázali, že regresia hypertrofiu ľavej komory srdca (HLK) a mikroalbuminúrie (MAU) poskytli nezávislú pridanú redukciu KV rizika. Klinické štúdie, ako napríklad MARVAL a RENAAL ukázali, že blokáda RAAS spomaľuje progresiu renálnych ochorení. Nový vznik fibrilácie predsiení (FiP) sa spája s nárastom počtu KV príhod. Údaje zo štúdií, ako napríklad Val-HeFT, LIFE a CHARM potvrdili, že liečba ARB (sartanmi) sa spája s redukciou incidence fibrilácie predsiení. Nedávne výsledky štúdií najmä pacientov kaukazskej rasy (Val-HeFT, VALUE, VALIANT, CHARM a LIFE), ktoré potvrdili redukciu celkovej KV morbidít a mortality pozdĺž celého KV kontinua, sa potvrdili v štúdií JIKEI HEART, ktorá zahrnuje japonskú populáciu.

S veľkým záujmom sa očakávajú aj výsledky z ďalších štúdií, napríklad NAVIGATOR, ONTARGET a ACCOMPLISH, ktoré ďalej objasnia naše chápanie KV a metabolických ochorení a zlepšia liečebné stratégie.

doc. MUDr. Marian Sninčák, CSC., mimoriadny profesor  
MUDr. Kamil Pahuli  
MUDr. Mohamed H. Zain El Abdin  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Košice  
Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša  
v Košiciach, n. o., Košice  
Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Košice