

Artériová hypertenzia – váha dôkazov nových štúdií, prebudovanie budúcnosti manažmentu atriálnej fibrilácie, nastavenie štandardu liečby betablokátorom, nové vzory liečby dyslipoproteinémií

Svetový kardiologický kongres (WCC), Buenos Aires, Argentína, 18. – 21. máj 2008

V Buenos Aires, hlavnom meste Argentíny, sa v dňoch 18. – 21. mája 2008 konal 16. svetový kardiologický kongres, na ktorom sa zúčastnilo vyše 16 000 kardiológov a lekárov – špecialistov z oblastí kardiológie z vyše 100 krajín celého sveta. Podujatie organizovala Svetová kardiologická federácia (WHF); mimovládna organizácia, ktorá sa venuje prevencii a kontrole ochorení srdca a cievnych mozgových príhod v málo- a stredne rozvinutých krajinách sveta, v spolupráci s Argentínskou kardiologickou spoločnosťou (Sociedad Argentina De Cardiología) a Argentínskou kardiologickou federáciou (Federacion Argentina De Cardiologia). V roku 2008 je ich programom platforma: „Od pacientov k populáciám“, teda snaha zabrániť ďalšiemu nárastu kardiovaskulárnych ochorení (KVO) prostredníctvom individuálnych, komunitných a ďalších intervencií v starostlivosti o pacienta v rozvíjajúcich sa krajinách. Vlastný vedecký program prebiehal v štyroch pavilónoch a 21 prednáškových sálach (všetky pomenované po svetových riekach) počas troch dní trvania kongresu, a to jednak ako sympóziá, ďalej vo forme diskusií, workshopov či klinických seminárov, mnohé s odborným partnerstvom a patronáciou spoločných výborov odborných medzinárodných spoločností či organizácií a niektoré len v španielskom jazyku. Počas celého konania kongresu mala experimentálna a klinická hypertenziológia svoje zastúpenie s významnými témami: nové koncepty pri liečbe hypertenzie, liečba hypertenzie v špeciálnych situáciách, „up-date“ liečba hypertenzie, hypertenzia a poškodenie cieľových orgánov, manažment prehypertenzie a metabolický syndróm, hemodynamika – srdce a hypertenzia, manažment hypertenzie. Ako „horúce“ témy boli označené kapitoly bloku prezentácií: Domáce meranie tlaku krvi – robíme to?, Obštrukčný spánkový syndróm – kde sme?, Silentné lézie bielej hmoty, variabilita tlaku krvi a kognitívna deteriorácia u dospelých hypertenzných pacientov a Ambulantné meranie tlaku krvi pre všetkých?

Z programu tohto rozsiahleho podujatia ponúkame niekoľko poznatkov zo sympózií a prednášok, ktoré sme vzhľadom na odborný záujem a časový priestor mohli navštíviť.

Nový dôkaz v celkovej kardiovaskulárnej protekcii (štúdia ONTARGET). G. Mancía (Miláno – Bicocca, Monza, Taliansko): **Znižovanie krvného tlaku alebo kardiovaskulárna protekcia – na čo sa zamerať?** Kontrola tlaku krvi (TK) a účinná redukcia TK sú rozhodujúce pre manažment artériovej hypertenzie. Avšak cieľom nie je samotné znižovanie TK *per se*, ale skôr redukcia kardiovaskulárneho (KV) rizika. Preto výber terapeutickú stratégiu (najmä cieľového TK) závisí od aditívnych rizikových faktorov (RF). Napriek dobre známej dôležitosti kontroly TK, mnoho pacientov s artériovou hypertenziou nie je adekvátne liečených. Dôvody sú multifaktoriálne a je potrebné spojiť úsilie lekárov a iných zúčastnených na dosiahnutie potrebnej kontroly TK u väčšiny pacientov. Osobitný dôraz by sa mal klásť na 24-hodinovú kontrolu TK, lebo je nezávislým a silným prediktorom KV rizika. Skorý ranný nárast

TK je spojený s nárastom rizika. Pri blokátore receptorov angiotenzínu II (AII) telmisartan v ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial (štúdia ONTARGET) sa zistilo veľké množstvo údajov pri ambulantnom monitorovaní TK (ABPM), ktoré dokazovali účinnú a trvalú (24 hodín pretrvávajúcu) kontrolu TK. Stredná redukcia TK počas 24 hodín je lepšia ako pri losartane a ramiprile a ďalšie zníženie TK možno dosiahnuť kombináciou s hydrochlorotiazidom alebo amlopidínom. V štúdiu ONTARGET obidve ramená, s telmisartanom aj ramiprilové, redukovali TK a incidenciu KV príhod. Telmisartanový antihypertenzný a profil tolerability v kombinácii s výsledkami štúdie ONTARGET dokazujú, že je veľmi užitočnou voľbou u pacientov s hypertenziou. **T. Unger (Berlín, Nemecko): Kardiovaskulárna protekcia – význam ARB a ACEI.** Renín-angiotenzínový systém (RAS) je zapojený do patofyziologických procesov, ktoré vedú k nežiaducim efektom dvoma spôsobmi: 1. zvyšujú TK, 2. aktivácia RAS zvyšuje oxidačný stres osobitne na vaskulárnej úrovni, čo vedie k vzniku endotelovej dysfunkcie a aterosklerózy. Blokádou RAS pomocou blokátorov receptorov angiotenzínu II (sartanmi, ARB, AIIA) alebo inhibítormi konvertázy AI (ACEI) možno redukovať TK, a tiež prerušiť progresiu vaskulárneho poškodenia spojenú s aktiváciou receptora pre AII. Pretože tieto lieky pôsobia odlišným mechanizmom, ide tu o potenciál účinkov, ktoré môžu byť odlišné alebo dokonca aditívne. Obidve skupiny majú aditívne účinky (ako blokáda degradácie bradykinínu v prípade ACEI a parciálny agonizmus PPAR? pri telmisartane), čo môže mať vplyv na účinok lieku. V rámci skupiny existujú rozdiely vo farmakokinetických parametroch. Ideálny ARB by mal dlhý polčas v plazme, vysokú väzbovú afinitu k receptoru a vysokú lipofíliu. Telmisartan, ARB zo štúdie ONTARGET má unikátny farmakokinetický profil, ktorý zvyšuje jeho potenciál pri poskytovaní KV protekcie. Unikátny profil môže mať vplyv na interpretáciu výsledkov štúdie ONTARGET. **R. Díaz (Rosario, Santa Fe, Argentína): Výsledky štúdie ONTARGET.** Štúdia ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) je jednou z najdôležitejších štúdií za posledné roky nielen pre jej rozsah (viac ako 25 000 pacientov s vysokým KV rizikom bolo liečených šesť rokov), ale aj pre porovnanie ARB s ACEI ramiprilom, ktorý sa skúmal v štúdiu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) a preukázateľne redukoval KV riziko o viac ako 20 % u podobnej populácie pacientov. Pozoruhodnou vlastnosťou tejto štúdie bola šírka RF pri inklúzii [koronárna choroba, periférna artériová okluzívna choroba, cievná mozgová príhoda (CMP) alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), diabetes mellitus (DM) s poškodením cieľových orgánov] a široký rozsah primárneho endpointu (úmrtie pre KV chorobu, infarkt myokardu – IM, CMP a hospitalizácia pre kongestívne zlyhávanie srdca). Telmisartan bol rovnako efektívny ako ramipril pri redukcii KV príhod (16,5 % v ramiprilovej skupine a 16,7 % pri telmisartane). Telmisartan však

bol lepšie tolerovaný s nižším počtom nežiaducich účinkov (kašeľ, angioedém) a mal väčšiu liečebnú komplianciu. Tieto výsledky boli pozoruhodné, pretože pacienti s intoleranciou ACEI boli vylúčení zo štúdie. Počet KV príhod v kombinovanom ramene (16,3 %) bol podobný ako v monoterapeutických ramenách a počet nežiaducich účinkov bol vyšší. Preto kombinovaná liečba nie je vhodná pre túto populáciu pacientov. Štúdia VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarction Trial) tiež zistila, že kombinovaná liečba neposkytuje pridanú redukciu KV rizika pri populácii po IM. Aj keď viac detailov o špecifických skupinách pacientov a príhodách poskytnú ďalšie analýzy, do teraz prístupné údaje preukázali účinnosť telmisartanu, ktorá bola ekvivalentná s ramiprilom vo všetkých skupinách pacientov. Výsledky štúdie ONTARGET jasne potvrdili, že telmisartan poskytuje alternatívu k ramiprilu pri redukcii KV príhod u vysokorizikových pacientov. **M. Böhm (Hamburg, Nemecko): Uvedenie výsledkov štúdie ONTARGET do klinickej praxe.** Štúdia ONTARGET poskytla jednoznačný výsledok: telmisartan je rovnako efektívny ako ramipril na prevenciu KV príhod u vysokorizikovej populácie, ale je lepšie tolerovaný. V súčasnosti však ostáva výzvou pochopiť klinické implikácie týchto výsledkov, osobitne v súvislosti, komu adresovať túto liečbu. Predchádzajúce štúdie s ARB u pacientov s aditívnym rizikom zahŕňali iba niektoré skupiny pacientov, napríklad po IM (VALIANT) alebo so zlyhaním srdca (SZ) (Candesartan Heart failure Assessment of Reduction in mortality and Morbidity, štúdia CHARM). To ale predstavuje minoritu pacientov s rizikom KV choroby. Približne trikrát väčšou skupinou ako pacienti po IM a so SZ sú pacienti s vysokým KV rizikom, čo štúdia ONTARGET zohľadnila. Z výsledkov štúdie ONTARGET môžeme implikovať, že približne 28 miliónov pacientov len v USA by mohlo profitovať z liečby telmisartanom alebo ramiprilom. Pre pacientov, ktorí netolerujú ACEI (20 % a ešte viac u ázijskej populácie), je voľba jednoznačná. Avšak skutočnosť, že telmisartan poskytuje lepšiu 24-hodinovú kontrolu TK ako ramipril znamená, že by mal byť preferovaným liekom pri liečbe arteriovej hypertenzie (AH). Okrem toho u novodiagnostikovaných pacientov, u ktorých tolerabilita k ACEI je neznáma, by mal ošetrojúci lekár brať do úvahy potenciál pre nežiaduce účinky.

Prebudovanie budúcnosti v manažmente atriálnej fibrilácie. Mnoho rokov bolo jedinou liečebnou možnosťou pre pacientov s atriálnou fibriláciou (AFi) pokúsiť sa dosiahnuť sínusový rytmus použitím výberu antiarytmických látok s nízkou tolerabilitou a bezpečnosťou alebo jednoduchým limitovaním frekvencie ventrikulárnej odpovede pomocou stratégie kontroly frekvencie. S výrazným pokrokom v ablatívnej chirurgii a vývojom nových nadradených antiarytmik aktuálne vstupujeme do novej éry v manažmente tohto ochorenia, ktoré umožňujú dosiahnuť u pacientov dlhšiu kontrolu sínusového rytmu. Po prvýkrát je na dosah efektívna, dobre tolerovaná dlhodobá liečba AFi. Túto problematiku na sympóziu detailne prediskutovali traja vedúci experti v tejto oblasti. Skúmal sa aj dopad AFi na prognózu KV ochorenia, pretože sú potrebné veľké výsledkové štúdie na potvrdenie rôznych prístupov. Napokon boli prezentované aj výsledky štúdie ATHENA, najväčšej výsledkovej štúdie s AFi vedenej antiarytmikami. **G. Naccarelli (Pensylvánia, USA): Odôvodnenosť výsledkových štúdií s atriálnou fibriláciou.** Väčšina údajov z minulosti posudzuje účinnosť terapie AFi vzhľadom na schopnosť antiarytmik zabrániť rekurencii AFi. Kontrola frekvencie vs. kontrola rytmu sa posudzovala v štúdiách za účelom zistenia, ktorá liečba je lepšia pri redukcii endpointov, ako napríklad mortality alebo vzhľadom na zlepšenie kvality života. Väčšina antikoagulačných štúdií dokázala benefit warfarínu na tvrdý endpoint NCMP. Niekoľko prebiehajúcich štúdií sa zameriava na dôležité ciele. Štúdia ACTIVE-I skúma, či ARB irbesartan redukuje primárny kompozitný endpoint – NCMP, IM, úmrtie z vaskulárnych príčin a počet hospitalizácií pre chronické kardiálne zlyhávanie. Štúdia ATHENA skúma, či multikanálové antiarytmikum dronedaron predchádza KV hospitalizáciám alebo úmrtiam z akejkoľvek príčiny v staršej populácii a/alebo u vysokorizikových pacientov s AFi/a flutterom predsiení. Prospektívna štúdia CABANA porovnáva katéetrovú abláciu s antiarytmickou liečbou pri AFi; vzhľadom na primárny endpoint sa dokázala nadradenosť katéetrovej ablácie pri redukcii mortality a rovnako aj vzhľadom na kompozitný kardiálny endpoint, ako napríklad smrť z kardiálnych príčin a pre ťažkú NCMP. Vzhľadom na to, že pri katéetrovej, antiarytmickej a up-streamovej liečbe je pr-

tomná frekventná rekurencia tichej AFi, rozhodujúcim faktorom pri rozhodovaní ošetrojúceho lekára pre voľbu najlepšej terapie pre svojich pacientov je výskyt tvrdých endpointov, ako NCMP, úmrtie a rekurentná hospitalizácia. **M. Elizari (Buenos Aires, Argentína): Dopad atriálnej fibrilácie na prognózu kardiovaskulárnych chorôb.** Vo všeobecnej populácii je prevalencia AFi asi 0,5 %; s narastajúcim vekom sa pohybuje od 5 do 9 % u jedincov starších ako 65 rokov a nad 10 % u starších ako 80 rokov. Prevalencia AFi bude progresívne narastať so starnutím populácie. Spektrum pacientov s AFi siaha od pacientov so samostatnou AFi až po formy asociované so srdcovým ochorením, najmä s arteriovou hypertenziou (AH, koronárnou chorobou srdca, kardiomyopatiou a SZ). V posledných dvoch dekádoch bol nárast hospitalizácií pre AFi približne 60 %, čo zahŕňa aj hospitalizáciu pre NCMP a SZ. Starnutím je prevalencia a závažnosť AFi podobná ako pri SZ NYHA II – IV: od 10 do 40 %. SZ môže byť spôsobené tiež nekontrolovanou rýchlou komorovou frekvenciou v súvislosti s dysrytmiou. Dôkazy ukazujú, že AFi spôsobuje dvojnásobný nárast mortality, ale stále nie je jasné, či tu existuje priamy kauzálny vzťah. Náklady na zdravotnú starostlivosť spojené s AFi majú nezanedbateľný význam. Analýzou údajov troch federálnych databáz v USA sa zistilo, že každoročné náklady spojené s AFi sú približne 6,5 miliárd US dolárov. Napriek expozívnemu nárastu rádiofrekvenčnej ablácie zostáva farmakologická liečba najčastejšou liečbou. Štúdie porovnávajúce stratégie, ktoré kontrolujú frekvenciu a rytmus, nepreukázali nadradenosť stratégie kontroľujúcej rytmus v rámci morbidity a mortality, ale znova posilnili význam antikoagulačnej liečby pri prítomnosti RF pre NCMP. Aj keď výsledky týchto štúdií nemôžu byť úplne zavedené do praxe, existuje dôležitá podskupina pacientov, ktorí by mohli profitovať z kontroly rytmu. Aby bolo možné znížiť náklady na zdravotnú starostlivosť, mali by sme sa zamerať na prevenciu AFi a ovplyvniteľných RF. **J. Calm (Londýn, Veľká Británia): ATHENA – významná štúdia o atriálnej fibrilácii.** Predchádzajúce štúdie o AFi boli zamerané na malý počet definovaných klinických endpointov, ako napríklad prvú rekurenciu AFi. Avšak z perspektívy pacienta a kardiológa to nie je jediný faktor, ktorý definuje celkovú úspešnosť liečby – rovnako dôležitá je aj závažnosť symptómov, trvanie rekurencie a vplyv na funkčnú kapacitu. Placebom kontrolovaná, dvojito slepá štúdia ATHENA (A placebo-controlled, double-blind, paralel arm Trial to Access the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular Hospitalization or death from any cause in patiENTS with Atrial fibrillation/atrial flutter) s paralelnými ramenami na posúdenie účinnosti liečby dronedaronom 400 mg pri prevencii kardiovaskulárnej hospitalizácie alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny u pacientov s AFi alebo flutterom predsiení (AFI) je najväčšou štúdiou vedenou jedným antiarytmikom. Viac ako 4 600 pacientov s anamnézou AFi alebo AFI bolo randomizovaných na dronedaron 400 mg alebo placebo. Primárnym endpointom štúdie bol čas do prvej kardiovaskulárnej hospitalizácie alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny. Registrácia pacientov bola ukončená v decembri 2006 a prvé výsledky sú dostupné od mája 2008. Rovnako ako veľkosť štúdie, významná je aj skutočnosť, že sa uskutočnila u starších pacientov, z ktorých mnohí mali pridané KV rizikové faktory. Pre prijatie do štúdie bol minimálny vek 75 rokov alebo 70 rokov u pacientov s aspoň jedným RF, ako napríklad arteriovou hypertenziou, DM, NCMP, TIA alebo systémovou embolizáciou. Ďalšími RF pre inklúziu mohli byť atriálna hypertrofia a ejekčná frakcia pod 40 %.

Štúdia ATHENA zaviedie nové štandardy pri posudzovaní antiarytmik tým, že sa zamerala nielen na prevenciu rekurencie AFi, ale aj na klinické endpointy, ktoré ovplyvňujú prognózu.

doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mimoriadny profesor
MUDr. Kamil Pahulí
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