

Nový progres v odporúčaniach. Pohľad do budúcnosti – kam by sme sa mali uberať v antihypertenzívnej liečbe?

**Spoločný 18. kongres Európskej hypertenziologickej spoločnosti (EHS) a 22. kongres Medzinárodnej hypertenziologickej spoločnosti (ISH)
14. – 19. jún 2008, Berlín, Nemecko**

L. Ruilope (Madrid, Španielsko): Nový progres v smerniciach. Nedávno publikované odporúčania EHS/EKS venujú veľkú pozornosť diabetickým pacientom s vysokým kardiovaskulárnym (KV) a renálnym rizikom. Odporúčania uznali relevanciu prediabetického stavu spolu s metabolickým syndrómom, ktorý, ak je spojený s hladinou tlaku krvi (TK) nad 130/80 mmHg, predstavuje zvýšené aditívne riziko. Ďalej podporujú potrebu totálnej protekcie KV a renálneho systému pomocou prísnej kontroly TK s cieľovou hladinou < 130/80 mmHg, glukózy a lipidov; často sa tiež odporúča kyselina acetylsalicylová. Na dosiahnutie adekvátneho TK a kardioresenálneho uprednostnenia by mala liečba inhibovať renín-angiotenzínový systém. Táto inhibícia spolu v kombinácii s ďalšími antihypertenzívnymi látkami značne pomáha dosahovať prísnu kontrolu TK spolu s protekciou KV a renálneho systému cestou účinkov za hranicu znížovania TK. Niekoľko mesiacov po vydaní smerníc oznámili výsledky štúdie ADVANCE. Medzi najzávažnejšie výsledky tejto štúdie patrilo zistenie, že pridanie kombinácie perindopril/indapamid do liečby pacientom s diabetom mellitus (DM) a širokým rozpätím úrovni TK (s normotenziou aj s arteriovou hypertenziou) viedlo okrem zníženia TK aj k významnému poklesu mortality a k protekcii KV a renálneho systému voči škodlivému vplyvu DM a vysokého TK. Štúdia ADVANCE významne prispela k dosahovaniu cieľovej hladiny TK 130/80 mmHg u chorých s DM jednoduchým pridaním fixnej kombinácie testovanej v štúdií. Štúdia ADVANCE priniesla dôkazy podporujúce liečbu diabetických pacientov podľa smerníc EHS/EKS a taktiež stratégiu fixnej kombinácie perindopril/indapamid, ktorá je schopná pomôcť pri dosahovaní cieľa.

Definícia základov antihypertenzívnej liečby. Čo nám hovoria posledné štúdie? Spolupredsedia sympózia **T. Unger** a **B. Dahlöf** v úvode podujatia konštatovali, že napriek neustálym pokrokom v manažmente arteriovej hypertenzie približne dve tretiny liečených pacientov nedosahuje cieľové hodnoty TK. Preto aj toto stretnutie odborníkov malo za cieľ zvažovať, prečo výsledky kontroly TK zostávajú stále suboptimálne a ktorá antihypertenzívna liečba je najefektívnejšia. Početné klinické štúdie dokazovali znížovanie TK a schopnosť orgánovej protekcie ARB v rozličných populáciách pacientov. Väčšina pacientov však vyžaduje dve alebo viac antihypertenzívnych látok na dosiahnutie cieľových hladín. Sympóziu tak malo aj cieľ diskutovať o dôvodoch na využitie ARB ako základne antihypertenzívneho manažmentu. Jednotliví významní medzinárodní odborníci pripomenuli posledné klinické údaje, hľadali cesty k ďalšiemu zlepšeniu kontroly TK kombináciou ARB s ďalšími antihypertenzívnymi látkami, ako napríklad BKK a zvažovali sa budúce postupy pre starostlivosť o pacientov z kľúčových poznatkov posledných a prebiehajúcich megaštúdií. **B. Dahlöf (Göteborg, Švédsko): Položenie základov: znížovanie TK a viac.** Celosvetovo je arteriálna hypertenzia príčinou úmrtí približne 8 miliónov ľudí ročne.

ne. Napriek neustálym pokrokom v manažmente arteriovej hypertenzie približne dve tretiny liečených pacientov nedosahuje cieľové hodnoty TK. To je osobitne znepokojujúce, pretože pacienti s vysokým TK majú zvýšené riziko KV príhod v porovnaní s normotenzívnymi jedincami. Je to dané existenciou kontinuálneho a konzistentného vzťahu medzi TK a KV rizikom. Potrebná je preto liečba, ktorá znižuje TK a zlepšuje KV výsledky. Inhibícia RAAS má dôležitú úlohu pri dosahovaní cieľových hodnôt TK a zastavuje alebo spomaľuje progresiu KV ochorenia. Lieky blokujúce RAAS, vrátane blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB), poskytujú logickú cestu na kontrolu TK u vysokorizikových pacientov. Odporúčania liečby navrhujú antihypertenzíva s 24-hodinovou účinnosťou podávané jedenkrát denne, pretože zlepšujú adhérenciu k liečbe a poskytujú konzistentnejšiu kontrolu TK. Niekoľko ARB vykazuje silnú redukciu TK počas 24 hodín, napríklad valsartan, pri ktorom sa prejavuje konzistentná antihypertenzívna účinnosť aj po náhodnom vynechaní dávky. Viacero štúdií poskytlo dôkazy o kardio- a renoprotektívnom účinku ARB v širokej škále pacientov. Údaje zo štúdií LIFE (the Losartan Intervention For Endpoint reduction), JIKEI HEART (the Japanese Investigation of Kinetic Evaluation in Hypertensive Event and Remodelling Treatment) a CHARM (the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) ukázali, že liečba založená na ARB redukuje riziko KV morbidity a mortality u pacientov s vysokým KV rizikom. Výsledky štúdie LIFE a VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) dokazovali, že ARB redukuje riziko novovzniknutého DM a novovzniknutej atrialnej fibrilácie u pacientov s hypertenziou a aditívnymi KV rizikovými faktormi. V súčasnosti nie je známe, či sa prevencia DM prejavuje preventívnym účinkom aj na KV príhody. Prebiehajúca štúdia NAVIGATOR (Nateglinid And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) môže poskytnúť viac informácií na túto tému. Prínos ARB u pacientov s renálnou dysfunkciou doložili aj štúdie MARVAL II (Microalbuminuria Reduction with Valsartan II) a RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan). V štúdií MARVAL II valsartan významnejšie redukoval rýchlosť pulzovej vlny v aorte a albuminúriu v porovnaní s amlodipínom u pacientov s DM 2. typu, hypertenziou a mikroalbuminúriou. V štúdií RENAAL losartan vykazoval renoprotektívne účinky u pacientov s DM 2. typu a nefropatiou. Účinné znížovanie TK a orgánová protekcia poskytnutá ARB z nich robí logickú základňu, na ktorej by mal byť postavený manažment arteriovej hypertenzie. Ak väčšina pacientov potrebuje dve alebo viac antihypertenzív na dosiahnutie cieľového TK, sú logickými kombináciami ARB/diuretikum alebo ARB/BKK. Predbežné údaje zo štúdie ACCOMPLISH (the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) napovedajú, že kombinácia blokátora

rov RAAS a BKK by mala byť lepšia ako kombinácia blokátora RAAS s diuretikom na redukovanie KV morbiditu a mortality u vysokorizikových pacientov s hypertenziou. **M. Weir (Baltimore, USA): Stavanie na základoch na dosiahnutie lepšej miery kontroly tlaku krvi a zlepšenie výsledkov.** Väčšina pacientov s artériovou hypertenziou potrebuje dve alebo viac antihypertenzív na dosiahnutie cieľového TK. Preto sa odporúča iniciovať liečbu dvojkombináciou u pacientov s hypertenziou 2. a 3. stupňa a s vysokým KV rizikom. ARB poskytujú silný základ pre kombinovanú liečbu pre ich schopnosť znižovať TK a kardiovaskulárne protektívny účinok. Kombinácie založené na ARB a BKK alebo ARB a diuretikum majú široké použitie a patria medzi preferované kombinácie v liečebných odporúčaniach. Kombinovaná liečba sa často spája s väčším poklesom TK v porovnaní s monoterapiou, pretože pôsobí komplementárne a má potenciál neutralizovať kontraregulačné mechanizmy. Napríklad vyššia redukcia TK sa dosahuje použitím kombinácie valsartanu s hydrochlorotiazidom než použitím monoterapie týmito liekmi. Kombinácia amlodipín/valsartan účinkuje v jednej tablete s duálnym mechanizmom účinku, ktorá redukuje TK cez komplementárnu blokádu kalciového kanála a receptora pre angiotenzín II. Zistilo sa, že kombinácia amlodipín/valsartan 5 – 10/160 mg je efektívna pri redukovani TK pri všetkých stupňoch hypertenzie s poklesom stredného systolického TK v sede (MSSBP) o 20, 30 a 36 – 43 mmHg u pacientov s miernou, respektíve strednou a ťažkou artériovou hypertenziou. Lepšia schopnosť kombinácie amlodipín/valsartan (10/160 mg) znižovať TK v porovnaní s monoterapiou amlodipínom (10 mg) sa dokázala v osemtyždňovej štúdií s pacientmi s hypertenziou 2. stupňa. Po štyroch týždňoch liečby klesol MSSBP o 30,1 mmHg u pacientov na kombinácii (n = 318) a o 23,5 mmHg u pacientov na monoterapii amlodipínom (n = 321) (p < 0,0001). V 16-týždňovej štúdií Allemana a spol. sa dokázala účinnosť kombinácie amlodipín/valsartan u pacientov so zlou kontrolou TK pri monoterapii. U pacientov, ktorí boli prestavení priamo z monoterapie na kombináciu amlodipín/valsartan 5/160 mg (n = 443) a 10/160 mg (n = 451), klesol TK nezávisle od predchádzajúcej triedy antihypertenzíva. Kombinácia amlodipín/valsartan môže byť prínosom aj z hľadiska na tolerabilitu. Vo Fogariho štúdií sa kombinácia amlodipín/valsartan (10/160 mg) spájala s menšími edémami meranými metódou členok-noha v porovnaní s monoterapiou amlodipínom (10 mg) u pacientov s esenciálnou hypertenziou 1. a 2. stupňa. **T. Unger (Berlín, Nemecko): Pohľad do budúcnosti: Ako pokračovať ďalej?** Aktuálne liečebné odporúčania poznajú dôležitosť znižovania TK na redukcii rizika KV príhod. K dispozícii máme viacero tried antihypertenzív, preto potrebujú lekári návod, ktorý terapeutický postup zvolí a kedy. Výsledky veľkých randomizovaných prípadových klinických štúdií môžu pomôcť nájsť najlepší klinický postup a stanoviť optimálnu liečebnú stratégiu. Údaje získané zo štúdií ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) môžu ovplyvniť podobu budúcich liečebných odporúčaní. Viacero klinických štúdií, ako napríklad HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation) ukázalo, že ACEI zlepšujú KV výsledok u širokej škály pacientov s vysokým KV rizikom. Až donedávna ale bol vplyv ARB samotných alebo v kombinácii s ACEI na KV morbiditu a mortality u podobnej skupiny pacientov neznámy. Štúdia ONTARGET porovnávala vplyv ARB telmisartanu (80 mg/deň), ACEI ramiprilu (10 mg/deň) a kombinácie oboch na prevenciu KV príhod u pacientov s vaskulárnym ochorením alebo s vysokorizikovým DM. Po priemernom čase sledovania 56 mesiacov bol telmisartan sám alebo v kombinácii rovnocenný s monoterapiou ramiprilom pri redukcii primárneho výsledku – úmrtí z KV príčin, infarktu myokardu (IM), náhlej cievnnej mozgovej príhody (NCMP), alebo hospitalizácie pre kardiálne zlyhávanie. Výsledky štúdie ONTARGET ukázali, že ARB sú rovnako efektívne ako ACEI pri redukovani KV udalostí u širokej škály vysokorizikových pacientov. Výsledky dokázali, že pridanie ARB k ACEI má malý aditívny benefit na redukcii KV morbiditu a mortality u týchto pacientov. Kombinovaná liečba je efektívnejšia pri redukcii TK a KV rizika, čo je obsiahnuté aj v liečebných odporúčaní. Štúdia ACCOPLISH bola

upravovaná na porovnanie klinického benefitu dvoch fixných kombinácií – benazepril/HCTZ a benazepril/amlodipín besylát na KV mortalitu a morbiditu u vysokorizikových pacientov s artériovou hypertenziou. Predbežné výsledky ukázali, že po priemernom čase sledovania 39 mesiacov kombinácia benazepril/amlodipín besylát redukovala riziko kompozitného end-pointu KV morbiditu a mortality (definovaného ako KV úmrtie, nefatálny IM, nefatálna NCMP, hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris, koronárna revaskularizácia a resuscitácia pre náhlu smrť) o 20 % viac v porovnaní s kombináciou benazepril/HCTZ (p = 0,0002). Po 30 mesiacoch miera kontroly TK (< 140/90 mmHg) v oboch skupinách bola vyššia, ako sa dosiahla v multinárodných hypertenzných štúdiách. Predbežné údaje zo štúdie ACCOPLISH naznačujú, že kombinácia ACEI a BKK je lepšia ako kombinácia ACEI s diuretikom na redukcii KV morbiditu a mortality u vysokorizikových pacientov s hypertenziou. Zostáva počkať, ako štúdie ONTARGET a ACCOPLISH ovplyvnia budúce smernice klinickej praxe.

R. Düsing (Bonn, Nemecko): Priama inhibícia renínu – znižovanie tlaku a viac. Aliskirén, prvý priamy inhibitor renínu, zasahuje renínový systém (RS) v mieste jeho aktivácie. Na rozdiel od ACEI a ARB, aliskirén redukuje A I, A II, plazmatickú renínovú aktivitu (PRA) a neutralizuje nárast PRA spojený s ostatnými triedami antihypertenzív. Prostredníctvom unikátneho mechanizmu účinku poskytuje aliskirén komplexnejšiu kontrolu RS ako ACEI a ARB. Účinnosť aliskirénu pri znižovaní TK či už v monoterapii alebo v kombinácii s ostatnými antihypertenzívami skúmali viaceré klinické štúdie. Aliskirén v monoterapii znižuje tlak účinnejšie ako hydrochlorotiazid (HCTZ) a ACEI ramipril. V randomizovanej dvojitej slepej štúdií pacienti dostávali aliskirén 150 mg alebo HCTZ 12,5 mg jedenkrát denne s postupnou titráciou na 300 mg, respektívne 25 mg po troch týždňoch liečby. Po 12 týždňoch liečby poskytol aliskirén 300 mg signifikantne vyššiu redukciiu TK v porovnaní s HCTZ 25 mg (p < 0,001). V inej randomizovanej dvojitej slepej štúdií poskytol aliskirén 150 a 300 mg v monoterapii signifikantne vyššiu redukciiu STK a DTK po 12 týždňoch liečby v porovnaní s ramiprilom 5 a 10 mg v monoterapii: východiskový TK sa redukoval signifikantnejšie pri monoterapii aliskirénom (-14,0/-11,3 mmHg) v porovnaní s monoterapiou ramiprilom (-11,3/-9,7 mmHg); p < 0,01 pre STK aj DTK). Iné štúdie sledovali 24-hodinový TK pri monoterapii aliskirénom. ABPM ukázalo, že redukcia TK pri aliskiréne pretrváva celých 24 hodín. Aliskirén poskytuje prolongované efektívne zníženie TK aj po náhodnom vynechaní dávky alebo po ukončení liečby. Vzhľadom na pretrvávanie účinku aj po 24 hodinách má aliskirén potenciál zlepšiť kontrolu TK u pacientov so zlou komplianciou na antihypertenznú liečbu. Podľa platných liečebných odporúčaní potrebuje väčšina pacientov kombinovanú liečbu. V kombinovanej liečebnej štúdií sa pri pridaní aliskirénu k HCTZ zistil signifikantnejší aditívny efekt pri znižovaní TK ako pri jednotlivých monokomponentných terapiách (p < 0,05). Kombinácia aliskirén 300 mg s HCTZ 25 mg mala o 50 % vyšší účinok pri znižovaní TK ako sám HCTZ. Ďalšie štúdie skúmali účinnosť aliskirénu v kombinácii s ACEI a ARB. Kombináciu aliskirénu 300 mg s ramiprilom 10 mg a valsartanom 320 mg sa dosiahla približne 40 % a 35 % vyššia účinnosť pri znižovaní TK ako pri ramiprile 10 mg a valsartane 320 mg v monoterapii. Aliskirén v monoterapii má tolerabilitu porovnateľnú s placebom a je spojený s nižšou incidenciou kašľa ako ramipril v monoterapii. Incidencia kašľa spojená s používaním kombinovanej liečby aliskirén/ramipril bola nižšia než pri liečbe samotným ramiprilom. Monoterapia aliskirénom teda poskytuje efektívne zníženie TK, ktoré pretrváva vyše 24 hodín. Ak sa podáva v kombinácii s diuretikom, ACEI alebo s ARB má aliskirén signifikantný aditívny efekt na znižovanie TK, preto vzniká dôvod na ďalšie skúmanie jeho potenciálu pri zlepšovaní orgánovej protekcie cestou priamej inhibície renínu (PRI).

doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mimoriadny profesor
MUDr. Kamil Pahulí
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a VŠOÚG
sv. Lukáša v Košiciach, n. o.
Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie
Košice-Staré Mesto