

# SPRÁVA ZO XVII. KONGRESU EURÓPSKEJ HYPERTENZIOLÓGICKEJ SPOLOČNOSTI (EHS), MILÁNO, TALIANSKO, 15. – 19. JÚNA 2007 (1. časť)

Marián Sninčák, Kamil Pahuli, Zuzana Solárová

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ a VŠOÚG sv. Lukáša, Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Košice

Via pract., 2007, roč. 4 (9): 426–430

## Znižovanie tlaku krvi a kardiovaskulárna prevencia

**Dr. G. London a spol. (Paríž, Francúzsko):**  
Znižovanie centrálneho a brachiálneho TK – prečo je dôležitý výber liečiva

Nedávne prospektívne epidemiologické štúdie zamerali pozornosť na systolický TK (STK) ako na lepšieho sprievodcu na hodnotenie KV mortality a poškodenia cieľových orgánov (PCO). Navyše tieto štúdie podčiarkli dôležitosť pulzového tlaku (PP) ako nezávislého kardiovaskulárneho rizikového faktora (RF) v staršej populácii. STK a PP sú výslednicami interakcií troch základných faktorov: ľavokomorová ejekčná frakcia, tuhosť steny aorty a intenzita a časový priebeh odrazovej vlny. Za fyziologických podmienok interakcia medzi tuhosťou artérií a odrazovou vlnou je zodpovedná za amplifikáciu STK a PP z aorty smerom k periférnym artériám, so STK v aorte a pulzovým tlakom nižším než brachiálne artériové tlaky. Ľavokomorová funkcia je principiálne ovplyvnená tlakovým režimom v aorte. Nedávno publikované intervenčné štúdie (REASON, ASCOT/CAFE) dokumentovali, že antihypertenzná liečba, ktorá zahŕňala inhibítory ACE (ACE-i) perindopril bola schopná efektívne redukovať STK a PP. Normalizácia bola spojená s prominentnejším poklesom aortového a centrálneho artériového STK a PP, než bolo pozorované v brachiálnych artériách. Vyjadrennejší efekt na STK v aorte a PP v spojitosti s väčšou redukciou hypertrofie ľavej komory srdca (HLK) znamená signifikantne lepší klinický výstup, so zníženým relatívnym rizikom rozvoja kardiovaskulárnych komplikácií. Tieto výsledky zamerali pozornosť na úlohu liečiv alebo režimov, ktoré môžu selektívne redukovať tuhosť artérií a odrazovú vlnu s preferenčným poklesom aortového a centrálneho artériového tlaku.

**Prof. B. Williams (Leicester, Veľká Británia):**  
Znižovanie centrálneho tlaku krvi – implikácie pre klinické výsledky

TK je konvenčne meraný nad brachiálnou artériou a predpokladá sa, že presne odráža centrálny

tlak v aorte. Mnohé štúdie potvrdili tento koncept a poukázali na potenciál liečiv, ktoré znižujú TK s rozdielnym vplyvom na centrálny tlak v aorte a hemodynamiku. Štúdia CAFE (*The Conduit Artery Function Evaluation*) bola prvou široko-škálovou prospektívnou randomizovanou štúdiou, ktorá zisťovala, či rôzne liečebné stratégie znižovania TK majú odlišný efekt na centrálny tlak v aorte, a tým na kardiovaskulárne príhody napriek podobným efektom na brachiálny TK. CAFE bola podštúdiou, ktorá rekrutovala 2 073 pacientov s AH a boli randomizovaní do dvoch rôznych stratégií znižovania TK v rámci štúdie ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*). Novší liečebný režim amlodipín±perindopril bol signifikantne efektívnejší v redukcii centrálneho tlaku v aorte než konvenčný liečebný režim atenolol±tiazid (centrálny systolický TK v aorte: rozdiel 4,3 mm Hg,  $P < 0,0001$ ; centrálny PP v aorte: rozdiel 3,0 mm Hg,  $P < 0,0001$ ) napriek podobnému brachiálnemu poklesu TK (rozdiel 0,7 mm Hg,  $P = 0,2$ ). Pri použití Coxovho proporcionálneho modelu boli oba, centrálny systolický TK v aorte a centrálny PP v aorte determinantami klinických príhod. Centrálny STK v aorte bol signifikantne asociovaný so združeným ukazovateľom klinických KV príhod (postup a rozvoj renálneho zhoršenia;  $P < 0,0001$ ) a zostal kľúčovým faktorom determinujúcim klinické príhody po adjustácii pre početné premenné ( $P < 0,05$ ). Podobné asociácie medzi centrálnymi tlakmi v aorte a klinickými príhodami boli nedávno publikované v štúdiu *US Strong Heart Study*. Autor konštatoval, že priaznivejší efekt amlodipín±perindopril na centrálny tlak v aorte v porovnaní s betablokátorom±tiazidové diuretikum boli potencionálnym vysvetlením rôznych klinických udalostí medzi dvoma ramenami antihypertenznej liečby TK v štúdiu ASCOT. Vyššie spomínané údaje spolu s ostatnými štúdiami ovplyvnili národné liečebné odporúčenia. Smernice pre manažment hypertenzie Národného inštitútu klinickej excelencie/Britská hypertenziologická spoločnosť (NICE/BHS) v roku 2006 neuvádzajú beta-blokátory (BB) ako preferovanú iniciálnu terapiu hypertenzie a odporu-

čili, že ACE-i majú byť používané ako liečivá prvej línie u pacientov mladších než 55-ročných a blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK) alebo diuretiká (D) ako liečivá prvej voľby u pacientov starších ako 55 rokov. Za účelom dosiahnutia cieľových hodnôt TK sa odporúča kombinácia ACE-i s BKK a/alebo diuretikami.

**Prof. J. Cruickshank (Manchester, Veľká Británia):**  
Prečo je centrálny tlak v aorte chýbajúcim spojením?

Koncepcne sa ukazuje myšlienka, že centrálny TK, ktorý je cyklicky sa rozširujúcim tlakom od koreňa aorty smerom k jej bifurkácii, predstavuje silnejšiu prognostickú záťaž než periférny TK (zvyčajne hodnovernejšiu). Je to tak preto, že ho možno presnejšie merať ako kardiálne bremeno, ale centrálny TK môže poukázať okrem toho tiež na celkový stav ciev a hoci nepriamo, aj na ich tuhosť a poddajnosť. Dve techniky, dlhšie používaný Sphygmocor® a nedávne zariadenie Omron sú vhodné na odhad centrálneho TK. Je to vykonávané patentovanou deriváciou veľkosti znižujúceho sa ramena systolickej tlakovej vlny detekovanej na radiálnej artérii tonometrom, alebo podobným senzorom umiestneným kontrolovaným spôsobom nad túto artériu. Kľúčovým záverom je, či toto odvodenie je validné, zvlášť nad rozsah (periférnych) tlakov a podmienok za ktorých bol brachiálny TK meraný tak zoširoka. To sa využíva pri raritnom ateromatóznom ochorení v brachio-radiálnom segmente. V prezentácii bola ďalej vedená diskusia o validite tohto záveru a jeho dôsledku v rámci limitácie dostupných dát, čo je všeobecne založené na katéetrových štúdiách u pacientov so suspektnou koronárnou chorobou. Máme právo zovšeobecniť tieto štúdie a použiť túto metódu v klinickej praxi? Autori vyslovili isté obavy (pochybnosti) z výsledkov v ich štúdiu CAFE, diskutované v niektorých podskupinách pacientov, pretože v týchto vekových skupinách pacientov rozdiely v centrálnom tlaku krvi paralelne s hlavnými vý-

stupmi štúdie ASCOT sú lepšie než pri periférnom meraní TK. V súčasnosti sú potrebné oveľa širšie vzorky týchto štúdií s väčšou možnosťou porovnania periférneho a centrálného TK v rámci rozsahu TK a veku, od včasného detstva, až k vysokému veku. Rozličné liečivá, prinajmenšom nielen kombinácia amlodipín/perindopril použitá v štúdií ASCOT môžu mať odlišné schopnosti znižovania TK, čo evidentne sťažuje prieskum. Či ostatné merania, ako je tuhosť pulzovej vlny v aorte, môžu byť presnejším ukazovateľom výsledkov, potrebuje testovanie v budúcich štúdiách.

**Prof. S. Laurent (Paríž, Francúzsko):  
Coversyl® – správna voľba ochrany cez  
artériový strom**

Štrukturálne a funkčné zmeny vo veľkých a malých artériách pri hypertenzii, dokonca vo včasných štádiách, môžu postihnúť jeden, ba dokonca viac cieľových orgánov ako mozog, srdce a obličky a tak prispievať ku kardiovaskulárnej morbidite a mortalite. Práve preto moderné liečebné stratégie, by sa mali zamerať nielen na znižovanie TK, ale tiež normalizovať cievnú štruktúru a funkciu. Tento príspevok sa prehľadne zamerá na randomizované, dvojito-slepé klinické štúdie s použitím ACE-i perindoprilu, ktoré demonštrujú jeho účinnosť v redukcii TK a vedú k zvratu abnormality vaskulárnej štruktúry a funkcie u pacientov s esenciálnou hypertenziou (EH) a v konečnom dôsledku prevencii KV príhod. V oblasti malých rezistenčných artérií dlhodobá liečba perindoprilom redukuje hypertrofiu artériovej steny pri danej redukcii TK. Perindopril zvyšuje prietok krvi cez koronárne riečiško a koronárnu rezervu súbežne s regresiou periarteriolárneho a intestinálneho kolagénu v koronárnych arteriolách. V oblasti veľkých artérií dlhodobá liečba perindoprilom redukuje hypertrofiu steny hypertrofickej karotickej a radiálnej artérie, zvyšuje vnútorný priemer karotickej artérie a redukuje tuhosť karotíd aorty a konečne, redukuje centrálny pulzový tlak. Naopak, atenolol nemá vazodilatačný efekt, neredukuje artériovú tuhosť a tým ani neznižuje centrálny pulzový tlak. V štúdií ASCOT sa liečba amlodipín/perindopril ukázala byť účinnejšia než liečba atenolol/tiazid pri redukcii kardiovaskulárnych príhod. Súbežná štúdia CAFE potvrdila, že redukcia centrálného systolického TK a PP bola vyššia v skupine amlodipín/perindopril než pri liečbe atenolol/tiazid, napriek podobnej redukcii systolického TK a PP na brachiálnej úrovni. Tieto údaje poskytujú silné argumenty pre to, že priaznivé účinky perindoprilu v primárnej a sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod v štúdiách EUROPA, PROGRESS a ASCOT sú spojené s ich efektom na veľké a malé artérie a vyúsťujú do redukcii centrálného systolického TK a PP.

**ADVANCE v prevencii  
kardiovaskulárnych ochorení  
u pacientov s diabetes mellitus**

**Prof. G. Mancia (Miláno, Taliansko):  
TK a kontrola glykémie u pacientov  
s diabetom**

DM 2. typu a hypertenzia sú súbežné klinické podmienky, ktoré spolupôsobia na tvorbu cievného prostredia a významne zvyšujú riziko makrovaskulárnych ochorení (napr. infarktu myokardu – IM, cievnych mozgových príhod – CMP a kardiovaskulárnej mortality) a mikrovaskulárnych ochorení (napr. nefropatie a retinopatie). Vzhľadom na prevalenciu tejto komorbidity asociácie veľké množstvo pacientov s novodiagnostikovaným DM 2. typu má hypertenziu. V súčasnom manažmente diabetes mellitus prostredníctvom kontroly hladiny glukózy v krvi (cieľové hodnoty glykozylovaného hemoglobínu v krvi, HbA1c < 7 % v súčasných klinických smerniciach v praxi) a hypertenzie prostredníctvom kontroly TK (STK/DTK < 130/80 mm Hg) sa tieto postupy stali hlavnými v liečbe mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií u pacientov s diabetes mellitus. Tieto cieľové hodnoty TK sú však u týchto chorých len zriedka dosahované a väčšinou je potrebná terapia kombináciou dvoch alebo viacerých liečiv. S cieľom sledovania a dosiahnutia synergického benefitu znižovania glykozylovaného hemoglobínu a TK sa vyvíjajú liečebné stratégie, ktoré kombinujú viaceré antihypertenzné látky a antidiabetiká. Liečba, ktorá zahŕňa ACE-i a blokátory angiotenzínu II na receptoroch AT-1 (sartány, ARB) môže byť jednou z možností, pretože tieto triedy liekov inhibujú renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), ktorý sa podieľa na zvyšovaní renovaskulárnej rezistencie a intraglomerulárneho tlaku pozorovaného v obličkách pri DM.

Inhibícia RAAS, ktorá chráni obličku prostredníctvom množstva mechanizmov môže tiež poskytovať renálny a kardiovaskulárny benefit rozširujúci sa za vlastnú hodnotu TK. Práve preto súčasný efektívny manažment diabetes mellitus a hypertenzie kombinovanou kontrolou metabolizmu glukózy a TK zostáva neuspokojenou medicínskou potrebou, pre ktorú je potrebné rozvíjať stále nové stratégie.

**Prof. F. Zannad (Nancy, Francúzsko):  
Výhody kombinácie prvej línie u pacientov  
s diabetes mellitus v klinickej praxi**

Rýchle dosiahnutia tesnej kontroly TK je veľmi dôležité a smernice odporúčajú v liečbe prístup v rámci rizikovej stratifikácie, vrátane kombinácie prvotných farmakologických liečebných možností. Monoterapia sa u mnohých pacientov ukázala neefektívna a oneskorenie v kontrole TK významne

zvyšuje riziko kardiálnych komplikácií, CMP a úmrtí. U pacientov s DM, u ktorých je zvlášť ťažké dosiahnuť kontrolu TK, odporúča sa používanie ACE-i, ktoré inhibujú RAAS. Porovnávacie klinické štúdie potvrdili hodnotu kombinovanej terapie ACE-i/diuretikum (perindopril/indapamid) u pacientov s hypertenziou a DM a u pacientov s nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou, mnohopočetnými rizikovými faktormi a asociovanými klinickými stavmi. Ukázalo sa, že kombinácia perindopril/indapamid má včasný a trvalý efekt na systolický TK a špecifický a pozitívny efekt na hemodynamiku. Liečba oslabuje odrazy karotickej vlny a rýchlosť pulzovej vlny, ktoré sú komponentami pulzného tlaku a sú determinantami ľavokomorového afterloadu, myokardiálnej hypertrofie a spotreby kyslíka v myokarde. U pacientov s DM a albuminúriou liečba kombináciou perindopril/indapamid významne znižuje TK, exkréciu albumínu a pomer albumín/kreatinín v moči. Nefroprotektívne účinky perindoprilu/indapamidu zostávajú po prispôbení sa zmenám v TK významné. Tieto údaje spolu naznačujú, že kombinácia perindopril/indapamid cez jej efekt na znižovanie TK a ochranu cieľových orgánov je prispôbená na medicínske potreby širokého spektra pacientov s AH, vrátane pacientov s DM.

**Prof. H. Struijker Boudier  
(Maastricht, Holandsko):  
Od makro- k mikrocirkulácii: výhody  
Preteraxu®**

Podpora vaskulárneho zdravia sa stala dôležitým cieľom v manažmente KVO a poškodenia orgánov vo vzťahu k hypertenzii. Mikrovaskulatúra, ktorá je cieľom a determinantom hypertenzie, prispieva k patologickým zmenám v makrocirkulácii a následne k poškodeniu cieľových orgánov. Najdôležitejšie zmeny v mikrocirkulácii u jedincov s AH zahŕňajú: a) nárast pomeru stena/lúmen v malých artériách, b) zníženie počtu arteriol a kapilár a c) zvýšenú mikrovaskulárnu permeabilitu. Prevencia alebo regresia vaskulárnych alterácií spôsobených hypertenziou sú žiaducim cieľom farmakologickej liečby. Bolo potvrdené, že kombinovaná liečba ACE-i/diuretikum, perindopril/indapamid, pozitívne ovplyvňuje mikro- a makrocirkuláciu a následné KVO. V jednoročnej štúdií REASON liečba perindopril/indapamid znížila rýchlosť pulzovej vlny a augmentačný index v aorte (obe sú meradlami arteriálneho stuhnutia a makrovaskulárneho zdravia). Okrem toho údaje zo zvieracích štúdií preukázali, že kombinácia perindopril/indapamid priaznivo vplyva na kapilárnu štruktúru, endotel a angiogézu. U potkaních modelov s renálnou insuficienciou liečba perindopril/indapamid zabránila rozvoju glomerulárnej hyalinózy a tubulointerstiálneho poškodenia, redukovala hypertrofiu superficiálnych glomerulov a expanziu mezangia

hlbšie uložených glomerulov a pozitívne ovplyvnila proteinúriu a poškodenie glomerulov. Z týchto poznatkov vyplýva, že mikro- a makrovaskulárne hypertenzné poškodenie sa dá farmakologicky ovplyvniť napr. fixnou kombináciu liekov perindopril/indapamid.

**Prof. N. Poulter (Londýn, Veľká Británia):  
Zlepšenie prognózy pacientov s diabetes mellitus: aké je poslanstvo štúdie ADVANCE?**

Nárast výskytu diabetes mellitus a epidémia obezity sú varujúce, zvlášť s ohľadom na očakávaný nárast KV morbidity a mortality spojených s týmito

zmenami v budúcnosti. Je potrebné neodkladne predísť tomuto predpokladanému nárastu KV príhod zlepšením pochopenia dôležitosti prínosov kontroly glykémie a TK i využitia početných rizikových intervencií u pacientov s DM. V súčasnosti je známy prínos viacerých intervencií ako kontrola glykémie, zníženie TK, zníženie hladín lipidov v krvi a iných. Bolo ale identifikovaných niekoľko nevyriešených otázok v súvislosti s optimalizáciou manažmentu DM 2. typu. Na zodpovedanie niektorých z týchto otázok budú využité výsledky štúdie ADVANCE (*PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation*).

Štúdia ADVANCE je veľká multicentrická randomizovaná kontrolovaná štúdia, využívajúca

faktoriálny dizajn 2 x 2 na určenie efektu zníženia krvného tlaku kombináciou ACE-i/diuretikum a intenzívnej kontroly glykémie gliklazidom MR na makro- a mikrovaskulárne komplikácie. Bolo randomizovaných 11 140 pacientov, u ktorých sa 5,5 rokov sledoval výskyt dvoch kombinovaných primárnych endpointov: a) nefatálny IM, nefatálna NCMP a KV úmrtie a b) novovzniknutá alebo zhoršená nefropatia a mikrovaskulárne očné poškodenie. Na záver autor uviedol, že štúdia ADVANCE pravdepodobne poskytne ucelené dáta ohľadne benefitu zníženia TK bez ohľadu na iniciálnu úroveň a intenzívnej kontroly glykémie za horizontom glykemických cieľov, a tým zodpovie niektoré dnešné



## Trandolapril-ratiopharm®

...molekula ktorú poznáte, od firmy ktorej veríte

**ratiopharm**

**Názov lieku:** Trandolapril-ratiopharm 2 mg, Trandolapril-ratiopharm 4 mg. **Zloženie lieku:** 2 mg a 4 mg trandolaprilu v jednej kapsule. Trandolapril-ratiopharm 2 mg: 24 mg monohydrátu laktózy, 1,26 mg poma- rančovožltá S (E110), Trandolapril-ratiopharm 4 mg: 24 mg monohydrátu laktózy. **Indikácie:** mierna až stredne závažná hypertenzia, porucha funkcie ľavej komory po infarkte myokardu. Symptomatická liečba kongestívneho zlyhania srdca. **Dávkovanie a spôsob podávania:** kapsuly Trandolapril-ratiopharm nie sú určené na úvodnú alebo titračnú fázu liečby a ani pre pacientov, ktorí majú závažné obličkové alebo pečeno- vé problémy. Kapsuly Trandolapril-ratiopharm sa majú používať len po titračnej fáze, a to u pacientov s dobre stanovenou udržiavacou dávkou predstavujúcou 2 mg alebo 4 mg trandolaprilu. Zvyčajná udržiavacia dávka pri hypertenzii je 1 – 2 mg jedenkrát denne. Pacienti s poruchou funkcie ľavej komory po infarkte myokardu: dávka sa postupne zvyšuje až po maximálnu dennú dávku 4 mg jedenkrát denne. Kongestívne zlyhanie srdca: dávka sa postupne zvyšuje na 1 – 2 mg, maximálne na 4 mg jedenkrát denne. **Kontraindikácie:** známa precitlivosť na liečivo trandolapril alebo na iné ACE inhibítory, predchádzajúci výskyt angioneurotického edému (napr. Quinceho edém) súvisiaceho s predchádzajúcim podávaním ACE inhibítora, hereditárny/idiopatický angioneurotický edém, gravidita a laktácia, pre nedostatok skúseností s lieč- bou sa Trandolapril-ratiopharm nemá podávať deťom. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** riziko hypotenzie a/alebo renálneho zlyhania, riziko hyperkaliémie, riziko hypoglykémie, angioneurotický edém (Quinceho edém), neutropénia/agranulocytóza, kašeľ, renálne zlyhanie, renovaskulárna hypertenzia, zlyhanie pečene, hypertrofická aorto- stenóza, hemodialýza, chirurgický zákrok/anestézia. **Liekové a iné interakcie:** medzi jedlom a trandolaprilom sa nezaznamenali žiadne interakcie. V štúdiách na zdravých dobrovoľníkoch sa nezaznamenali žiadne farmakokinetické interakcie s digoxínom, furosemidom, nifedipínom SR, glibenklamidom, propranololom a cimetidínom. Nezaznamenali sa žiadne zmeny v prípade simultánneho podávania trandolaprilu a warfarínu. U pacientov s dysfunkciou ľavej komory po infarkte myokardu sa tiež nezaznamenali interakcie v prípade simultánneho podávania trandolaprilu a trombolýtik, kyseliny acetylsalicylovej, betablokátorov, antagonistov kalcia, hydrátov, antikoagulancií, diuretik alebo digoxínu. **Gravidita a laktácia:** ACE inhibítory sú u tehotných žien kontraindikované. Pre nedostatok podrobných údajov je trandolapril u dojčiacich matiek kontraindikovaný. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** v priebehu liečby trandolaprilom sa môžu objaviť rôzne reakcie, v závislosti od citlivosti každého pacienta. Preto liečba trandolaprilom môže viesť k zníženiu schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** nežiaduce účinky, ktoré sa zistili, sú zvyčajne len mierne. V dlhodobých štúdiách s trandolaprilom sa najčastejšie zaznamenali tieto vedľajšie účinky: kašeľ, bolesti hlavy, slabosť, závraty. **Balenia:** Trandolapril-ratiopharm 2 mg: 28 kapsúl, Trandolapril-ratiopharm 4 mg: 28 kapsúl. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** ratiopharm International GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Spolková republika Nemecko, adresa v SR: ratiopharm Slovensko, s.r.o., Karadžičova 8, 821 08 Bratislava. **Dátum registrácie:** marec 2007. **Spô- sob vydávania lieku:** liek je viazaný na lekársky pred- pis. Pre podrobnejšie informácie o lieku čítajte prosím súhrnnú informáciu o lieku (SPC) dostupnú aj na adrese firmy. 10/2007

ratiopharm Slovensko, s.r.o.  
Karadžičova 8, 821 08 Bratislava  
tel.: 02/57 200 300, fax 02/57 200 301  
e-mail: info@ratiopharm.sk  
www.ratiopharm.sk, www.generika.sk



otázky týkajúce sa komplexnosti benefitu týchto dvoch intervencií.

## Priama renínová inhibícia – nový prístup ku kontrole TK a orgánovej protekcii

**Prof. M. Weber (New York, USA):**

### Inhibícia renínového systému na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení – je potrebná komplexnejšia stratégia?

Renínový systém je kľúčom k pochopeniu patofyziológie hypertenzie a hrá dôležitú úlohu pri regulácii TK. Nárast hladiny angiotenzínu II (All), spôsobený up-reguláciou renínového systému je spojený u väčšiny pacientov so srdcovým zlyhaním (SZ) a infarktomyokardu (IM). ACE-i a ARB sú efektívne a dobre tolerované antihypertenzíva. Avšak napriek tomu, že poskytujú významnú orgánovú protekciu u pacientov s komorbiditami ako sú srdcové zlyhávanie a nefropatia, zlyhali v očakávanej redukcii KVO a pri zastavení úbytku renálnych funkcií. Napr. v štúdií RENAAL (*the Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan study*) a v štúdií IDNT (*the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*) liečba ARB významne spomalila zhoršovanie renálnych funkcií u pacientov s diabetickou nefropatiou. Glomerulárna filtrácia ale nedosiahla normálne hodnoty a u pacientov pretrvávala makroalbuminúria. Zlyhanie ACE-i a ARB pri dosahovaní predpokladanej redukcii mortality a morbidít môže byť výsledkom kompenzačného nárastu aktivity renínového systému (RS) spôsobeného (indukovaného) týmito látkami. Uvoľňovanie renínu je inhibované spätnou väzbou ako odpoveď na stimuláciu AT1 receptora. ACE-i a ARB prerušujú túto spätnú väzbu, čo vedie k nárastu aktivity renínového systému a následne teda neposkytujú komplexnú supresiu renínového systému. Súčasné stratégie na zlepšenie supresie renínového systému u pacientov liečených ACE-i alebo ARB sú limitované na liečbu vysokými dávkami ARB alebo na duálne ovplyvnenie RS kombinovanou liečbou ACE-i/ARB. Vývojom perorálnych priamych inhibítorov renínu, ktoré suprimujú renínový systém v bode jeho aktivácie je k dispozícii nový prístup na zlepšenie kontroly renínového systému.

Na zlepšenie manažmentu KV chorôb je dôležité, aby liečebné stratégie boli optimalizované na zlepšenie kompliance a na 24-hodinovú kontrolu TK. Závažným problémom v manažmente hypertenzie je compliance; štúdie monitorujúce medikáciu zistili, že adherencia k antihypertenznej liečbe je neadekvátna u 47 % pacientov. Zlá compliance vedie

k nedostatočnej kontrole TK a predstavuje významnú záťaž pre zdravotnícku starostlivosť vzhľadom na nárast rizika vzniku NCMP, IM a renálneho zlyhania. Kolísanie 24-hodinového TK prispieva k nárastu rizika vzniku orgánového poškodenia – skoré ranné výstupy TK sú spojené s nárastom incidencie KV príhod. Smernice pre liečbu preto odporúčajú používať dlhodobo účinkujúce medikamenty podávané jedenkrát denne, schopné kontrolovať zníženie TK počas 24 hodín, pretože len tie poskytujú orgánovú protekciu. V závere autor zdôraznil, že ACE-i a ARB poskytujú určitý benefit v rámci KV a renálnej protekcie, ale komplexnejšia kontrola renínového systému využívajúca nové liečebné stratégie má potenciál k ďalšiemu zlepšovaniu KV a renálnych endpointov.

**Prof. A. Danser (Rotterdam, Holandsko):**

### Priama renínová inhibícia – nová éra v manažmente hypertenzie

Aktívny renín katalyzuje prvý a rýchlosť limitujúci krok v renínovom systéme, generuje AI zo substrátu angiotenzinogénu. AI je následne konvertovaný angiotenzín konvertujúcim enzýmom (ACE) na All. Naviazanie All na AT-1 receptor spôsobuje vazokonstrikciu a retenciu tekutín, a teda aj nárast TK. Chronická aktivácia renínového systému vedie k perzistujúcej elevácii TK, hypertenzii a orgánovému poškodeniu.

Naše súčasné chápanie dôležitosti renínového systému pri poškodení orgánov bolo nedávno posilnené objavením (pro)renínových receptorov. Úloha týchto receptorov nie je ešte úplne pochopená, z iniciálnych údajov sa ale predpokladá, že renín pôsobí na týchto receptoroch ako agonista, väzbou renínu sa môže aktivovať signálny mechanizmus nezávislý na All. Aliskirén, priamy inhibítor renínu (PRI), blokuje aktívne miesto renínu, a teda inhibuje aj štiepenie angiotenzinogénu. Kontrola aktivity renínu týmto spôsobom znižuje hladiny AI a All a následne redukuje stimuláciu AT-1 receptorov. ACE-i, ARB a PRI zvyšujú uvoľňovanie renínu. PRI sú ale jedinečné v tom, že inhibujú aktivitu renínu. Tento efekt sa odráža v znížení plazmatickej renínovej aktivity (PRA) a indikuje komplexnejšiu kontrolu renínového systému. PRI efektívne znižujú TK a môžu mať tiež potenciál zlepšiť orgánovú protekciu. U hypertenzných potkanov produkujúcich humánny renín a angiotenzinogén bolo zistené, že podávaním aliskirénu došlo k zmierneniu kardiálneho a renálneho poškodenia. Vývoj aliskirénu má významné dôsledky pre manažment hypertenzie. Okrem komplexnej kontroly renínového systému majú PRI potenciál účinne znižovať TK a poskytovať orgánovú protekciu.

## Prof. H. Parving (Kodaň, Dánsko): Výhody zlepšenej kontroly renínového systému

Predpokladá sa, že lepšia kontrola renínového systému ako je dosahovaná v súčasnej dobe liečbou konvenčnými antihypertenzívmi, poskytuje lepšiu orgánovú protekciu. Kombinovaná liečba zameraná na supresiu renínového systému môže zefektívniť stratégiu na zlepšovanie orgánovej protekcie. Duálna blokáda renínového systému pri kombinácii ACE-i a ARB poskytuje renálnu protekciu u pacientov s hypertenziou. Avšak aditívny pokles TK je limitovaný v porovnaní s komponentnou monoterapiou. PRI kontrolujú TK ovplyvnením renínového systému v mieste jeho aktivácie. PRI predstavujú novú stratégiu pre duálnu intervenciu renínového systému. V dvoch dvojito slepých randomizovaných štúdiách bol skúmaný antihypertenzívny efekt pri kombinácii PRI s ACE-i alebo ARB. U pacientov s hypertenziou a diabetom bola kombinácia aliskiren 300 mg s ramiprilom 10 mg účinnejšia pri znižovaní TK ako monoterapia ramiprilom 10 mg ( $p < 0,05$ ). Ďalej benefit zníženia TK pri kombináčnej liečbe bol pozorovaný bez ohľadu na mieru kontroly glykémie. U pacientov s miernou a stredne ťažkou artériovou hypertenziou poskytuje kombinácia aliskiren 300 mg s valsartanom 320 mg významne väčšiu redukciiu TK nameraného v ambulancii a pri ABPM (obe  $p < 0,0001$  v 8. týždni) v porovnaní s komponentnou monoterapiou. Ak má teda kombinovaná liečba aditívny efekt pri znižovaní TK, je potrebné zistiť, či táto liečba zabezpečuje lepšiu orgánovú protekciu ako konvenčná liečba. Stupeň renálnej protekcie pri liečbe aliskirenom bude skúmaný v dvoch blížiacich sa štúdiách: AVOID (*Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes*) a ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 diabetes Using cardio-renal Disease Endpoints*). V štúdií AVOID budú pacienti s artériovou hypertenziou, diabetom 2. typu a s proteinúriou randomizovaní v dvoch ramenách a) na aliskiren (dávka 150 mg postupne titrovaná na 300 mg) alebo b) placebo, obe v kombinácii s losartanom 100 mg. Štúdia chce skúmať renálnu protekciu poskytovanú losartanom v kombinácii s aliskirenom sledovaním zmien pomeru albumín/kreatinín v moči. V štúdií ALTITUDE budú pacienti s DM 2. typu a nefropatiou dostávať aliskiren alebo placebo ku konvenčnej liečbe, ktorá zahŕňa ACE-i alebo ARB.

**doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.**  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ  
a VŠOUĽ sv. Lukáša, n.o., Centrum pre výskum,  
diagnostiku a liečbu hypertenzie  
Strojárska 13, 040 01 Košice  
e-mail: msnincak@lf.upjs.sk