

Novšie možnosti farmakoterapie primárnej hypertenzie

MUDr. Viera Smetanová, PhD.

Katedra vnútorného lekárstva SZU, Limbová 12, Bratislava

Zvládnutie problému hypertenzie si vyžaduje okrem účinných celospoločenských opatrení, osvety, zmeny životossprávy aj vývoj nových účinných a bezpečných antihypertenzívnych farmák. Okrem nových reprezentantov klasických základných skupín antihypertenzív (nové antagonizy angiotenzínu II, blokátory kalciových kanálov) sa do popredia v súlade s odporúčaniami dostávajú nové fixné dvoj- a trojkom- binácie antihypertenzív, sú snahy vyvinúť antihypertenzíva s inovatívnym mechanizmom účinku (modulátory endotelínového systému, inhibítory neutrálnej endopeptidázy, vakcína proti angiotenzínu II) a rozšíriť skupinu priamych renínových inhibítorov o ďalšie molekuly.

Kľúčové slová: hypertenzia, antihypertenzíva, farmakoterapia, fixné kombinácie.

New possibilities in the pharmacotherapy of primary hypertension

To manage the issue of hypertension requires besides the all-society measures, further education, lifestyle changes also the development of new effective and safe antihypertensive drugs. Besides the new members of the basic classes of antihypertensive drugs (new angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers) the focus is put more on the new fixed dose (single pill) combinations of two or even three antihypertensive drugs and there are attempts to develop innovative mode of action antihypertensive drugs (endothelin system modulating agents, neutral endopeptidase inhibitors, vaccine against the angiotensin II) and to broaden the class of direct renin inhibitors by additional molecules.

Key words: hypertension, antihypertensive drugs, pharmacotherapy, fixed dose combinations.

Via pract., 2010, roč. 7 (2): 57–61

Úvod

Vysoký krvný tlak je celosvetovo **najčas- tejší rizikový faktor kardiovaskulárnych a ce- rebrovaskulárnych chorôb**. Napriek všetkým snahám zrejme stále **viac-menej platí pravidlo polovic:** len asi u polovice skutočných hypertoni- kov sa stanoví diagnóza artériovej hypertenzie, z nich asi len polovica sa lieči a z podielu lieče- ných **len malá časť** dosiahne **cieľové hodnoty krvného tlaku**. Podľa štatistiky Európskej hyper- tenziologickej spoločnosti z roku 2007 sa podiel pacientov s hypertenziou, ktorí dosiahli normo- tenziu (TK < 140/90 mm Hg) kolísal od 12 – 17 % (Poľsko, Česká republika) po 30 – 36 % (Nemecko, Francúzsko, Grécko, Španielsko). Napriek tomu, že slovenská analýza KESHRSR (1) zistila normoten- ziu (< 140/90 mm Hg) u 30,4 % farmakologicky liečených hypertoni- kov, možno sa oprávnene domnievať že **v slovenských podmienkach** dosiahne cieľové hodnoty krvného tlaku nie oveľa viac než **15 % pacientov s diagnózou hypertenzie**. Kľúčom **k zlepšeniu prognózy** pacienta s hypertenziou je dôsledná komplexná **zmena životossprávy** a v indikovaných prípadoch **antihypertenzívna farmakoterapia**.

V súčasnosti používané antihypertenzíva

Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoloč-

nosti pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2007 (2), ktoré v plnom rozsahu prevzala aj Slovenská hypertenziologická a Slovenská kardiologická spoločnosť (3), uvádzajú **6 sku- pín základných antihypertenzív**. **Diuretiká** (tiazidové a tiazidom podobné) sa dostali do šir- šieho klinického používania v liečbe hyperten- zie len v 50. rokoch 20. storočia, **α -blokátory** a **β -blokátory** boli zavedené do praxe asi o 10 rokov neskôr a potom približne každú dekádu pribudla ďalšia, z hľadiska mechanizmu účinku nová skupina antihypertenzív: **blokátory kalcio- vých kanálov** (BKK), **inhibítory enzýmu kon- vertujúceho angiotenzín** (ACEI), **antagonizy angiotenzínu II** (ARB) a napokon na prelome tisícročí prvý **priamy renínový inhibítor** (PRI).

Vývoj nových antihypertenzív

Napriek tomu, že farmakoterapia je len jed- ným z komplexu opatrení na zvládnutie problé- mu hypertenzie, vzhľadom na rozsah epidémie vysokého krvného tlaku a celospoločenský do- pad jeho následkov, pretrváva dopyt po ino- vatívnych antihypertenzívach a **predklinický výskum a klinický vývoj nových antihyper- tenzív** intenzívne pokračuje. Snahy farmaceu- tického priemyslu sa tu realizujú v niekoľkých oblastiach:

- **úsilie vyvinúť dokonalejšie** (účinnnejšie a/ alebo bezpečnejšie) **účinné látky súčas-**

ných základných skupín antihyperten- zív – napríklad ARB (azilsartan, prazosartan, fimasartan) alebo BKK (pranidipín);

- **vývoj nových fixných kombinácií** (single pill combination) dvoch alebo dokonca až troch antihypertenzívnych liečiv;
- **vývoj liečiv s inovatívnym nechanizmom účinku**, z ktorých niektoré by mali byť určene- né na osobitné indikácie;
- **netradičné metódy farmakoterapie** – **vakcinácia proti angiotenzínu II**;
- **ovplyvnenie degradácie angiotenzínu II rekombinantným ACE2**;
- **vývoj ďalších priamych renínových inhi- bítorov**.

Nové fixné kombinácie

Vývoj nových fixných kombinácií („single pill combination“) dvoch alebo dokonca až troch antihypertenzívnych liečiv je v súlade s odporú- čaním používania fixných kombinácií antihyper- tenzív podľa nedávno publikovaného stanoviska Európskej hypertenziologickej spoločnosti, ktoré dopĺňa a čiastočne prehodnocuje platné odpo- rúčania z roku 2007 (4). V tomto dokumente sa okrem iného konštatuje, že

- **prevažná väčšina hypertoni- kov bude na účinné zníženie krvného tlaku (dosiah- nutie cieľovej hodnoty TK) potrebovať naj- menej 2 antihypertenzíva;**

- kombinácia dvoch antihypertenzív môže byť výhodnejšia ako iniciálna liečba, zvlášť u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ktorí potrebujú dosiahnuť cieľový TK skôr;
- u nie menej ako 15 – 20% pacientov bude na zvládnutie hypertenzie treba najmenej tri antihypertenzíva;
- kedykoľvek je to možné, treba preferovať použitie fixnej kombinácie antihypertenzív, ktorá zjednodušením liečby môže zlepšiť dodržiavanie režimu liečby (dávk a intervalu podávania – angl. compliance), a tak celkový efekt liečby.

Ako **príklady** novovyvíjaných fixných kombinácií možno uviesť kombináciu **PRI/ARB** (aliskiren/valsartan), **PRI/BKK** (aliskiren/amlodipín), **PRI/BKK/diuretikum** (aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid), **ARB/BKK** (olmesartan/azelnidipín), **ARB/BKK/diuretikum** (v Európe aj USA už registrovaná fixná trojkombinácia valsartan/amlodipín/hydrochlórotiazid alebo olmesartan/amlodipín/hydrochlórotiazid) a ďalšie. Pri týchto kombináciách možno predpokladať známy **synergický účinok inhibítora systému renín-angiotenzín-aldosterón** (RAAS) a **zlepšenie znášanlivosti** (nižšie riziko hyperkaliémie alebo hypokaliémie) v kombinácii s tiazidovým diuretikom, v porovnaní s monoterapiou jednotlivými liečivami. Podobne možno očakávať **lepší anti-hypertenzívny účinok** pri lepšej znášanlivosti (nižší výskyt opuchov) v kombinácii s dihydropirydínovým BKK, oproti monoterapii BKK. V prípade kombinácie s PRI možno navyše očakávať **pokles plazmatickej reninovej aktivity** (PRA) aj napriek súčasnému podávaniu diuretika či BKK, ktoré PRA zvyšujú, čo by mohlo znamenať účinnejšie potlačenie aktivity RAAS. PRA sa javí byť nezávislý kardiovaskulárny rizikový faktor a zníženie PRA by sa mohlo spájať so zlepšením kardiovaskulárnej morbidita a mortality, no priame dôkazy o tom sa zatiaľ nie sú (5). Kombinácia inhibítora RAAS, BKK a tiazidového diuretika sa považuje za najvhodnejšiu trojkombináciu pre väčšinu pacientov, ktorí nedosiahnu cieľové hodnoty krvného tlaku kombináciou dvoch antihypertenzív (4).

Osobitnou sa javí **kombinácia PRI/ARB** (aliskiren/valsartan), ktorá je **prvou kombináciou dvoch liečiv, inhibujúcich RAAS**, schválenou na liečbu hypertenzie, zatiaľ v USA (6). Dostupné dôkazy a najmä výsledky štúdie ONTARGET nepodporujú použitie kombinácie ACEI/ARB v liečbe hypertenzie, vzhľadom na pomerne malý antihypertenzívny synergizmus, sprevádzaný vyšším výskytom nežiaducich

udalostí (hyperkaliémia, renálna dysfunkcia) (4). Výsledky viacerých štúdií, ktoré porovnali monoterapiu aliskirenom (300 mg), ACEI (ramipril 10 mg) a ich kombináciu, poukázali na významne väčší antihypertenzívny účinok kombinácie pri dobrej bezpečnosti liečby, porovnateľnej (vrátane výskytu hyperkaliémie) s jednotlivými monoterapiami (5). Podobné účinky sa zistili v štúdiu, ktorá porovnávala monoterapiu aliskirenom (až 300 mg), valsartanom (až 320 mg) a ich kombináciou (až 300/320 mg) (7). V týchto štúdiách sa navyše potvrdil pokles PRA pri kombinovanej liečbe, na rozdiel od vzostupu PRA pri liečbe samotným ACEI alebo ARB. Zdá sa, že miesto účinku farmák v kaskáde RAAS (1. inhibícia renínu, 2. inhibícia ACE, 3. antagonizmus angiotenzínu II na receptore AT1) určuje výsledný efekt ich kombinácie a že liečivá s rozdielnym miestom a mechanizmom účinku na RAAS aj vzhľadom na rozdiely farmakodynamiky ich kombinácií nemožno zoskupiť (*clustering*) do jednej spoločnej skupiny.

Liečivá s inovatívnym mechanizmom účinku

Medzi **vyvíjané liečivá s inovatívnym mechanizmom účinku**, z ktorých by mali byť niektoré určené na osobitné indikácie (napr. hypertenziu rezistentnú na liečbu), patrí napríklad antagonistu endotelínových receptorov typu A, inhibítora neutrálnej endopeptidázy (NEPI) v kombinácii s inhibítorm enzýmu konvertujúceho endotelín (ECEI) alebo s ARB, agonista receptora AT2 pre angiotenzín II, ktoré donedávna patrili k najperspektívnejším, ale aj inhibítora fosfodiesterázy V, aktivátor syntázy alebo donor oxidu dusnatého, antagonistu vazopresínu, antagonistu ouabaínu podobného faktora a ďalšie.

Možnosti ovplyvnenia endotelínového systému

Endotelíny (ET-1, ET-2, ET-3) sú **účinné vazokonstričné peptidy**, ktoré sa tvoria **v endotelových bunkách**. Najrozšírenejší a najdôležitejší je endotelín 1 (ET-1), ktorý sa tvorí z proendotelínu 1 (proET-1) a „veľkého endotelínu 1“ (39 amino-

kyselín, bigET-1), z ktorého enzým konvertujúci endotelín (intracelulárna izoforma ECE-1_o alebo izoformy pôsobiace na povrchu endotelových buniek ECE-1_{a-d}) odštiepi reťazec 21 aminokyselín – samotný ET-1. Isoforma ECE-2 pôsobí na rovnaký substrát na povrchu hladkej svalovej bunky cievy (8). Väzba ET-1 na receptor ET_B na povrchu endotelovej bunky spôsobí produkciu vazodilatačných látok (NO, PGI₂). Ak ET-1 stimuluje receptory ET_A alebo ET_B na povrchu hladkej svalovej bunky, následkom je vazokonstrikcia a stimulácia proliferácie hladkej svaloviny cievy (9). Skúmajú sa najmä **dve cesty ovplyvnenia endotelínového systému**:

- **antagonisty účinku ET-1 na receptore ET_A**,
- **inhibícia ECE.**

Spomedzi **antagonistov receptorov ET-1** sa najviac skúmal **darusentan** na použitie v liečbe hypertenzie rezistentnej na liečbu. Výsledky prvých randomizovaných klinických štúdií (tabuľka 2) boli z hľadiska účinnosti sľubné. Hlavnými problémami z hľadiska znášanlivosti a bezpečnosti boli bolesti hlavy, flush, opuchy a retencia tekutín, zjavne v súvisi s výrazným vazodilatačným účinkom darusentanu. V ďalšej štúdiu fázy 3 (DORADO-AC), porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť darusentanu (50, 100 alebo 300 mg raz denne), guanfacínu (1 mg denne) a placebo počas 14 týždňov sa nepodarilo preukázať štatisticky významne lepšiu účinnosť oproti komparátorom a farmaceutická spoločnosť pozastavila ďalší vývoj lieku v tejto indikácii (14).

Druhou cestou ovplyvnenia endotelínového systému je **inhibícia ECE alebo antagonizmus angiotenzínu II na receptoroch AT1 v spojení s inhibíciou neutrálnej endopeptidázy (NEP)**. Vyvíjajú sa látky s duálnym účinkom inhibítora ECE (ECEI) a inhibítora NEP (NEPI). Výhodou môže byť okrem mitigovania vazokonstričného účinku ET (znížením jeho tvorby) aj zvýšenie koncentrácie (účinku) vazodilatačného bradykinínu a nátriuretického ANP inhibíciou NEP (schéma 1). Môže sa však znížiť aj tvorba angiotenzínu 1-7, ktorý antagonizuje účinok angiotenzínu II na receptore

Tabuľka 1. Antagonisty ET-1 receptorov (10).

Liečivo	Selektivita ET-A/B	Ki (nM)		Biologická dostupnosť	Eliminačný polčas (h)
		ETA	ETB		
Darusentan	130	1,4	184	p. o.	12,5 (potkan)
Ambrisentan	200	1	195	p. o.	9 – 15 (pacienti s pľúcnou hypertenziou)
Sitaxsentan	7 000	1,4	9 800	p. o.	5,9 – 7,5 (potkan)
TBC-3711	440 000	0,08		p. o.	5,3 (potkan)
Bosentan	20	4,7	95	p. o.	3,7 – 7,5 (človek)

Tabuľka 2. Účinnosť darusentanu v randomizovaných kontrolovaných štúdiách u pacientov s hypertenziou (11, 12, 13).

Populácia, citácia	Východiskový TK (mmHg)	Komparátor	Zmena TK oproti východiskovej hodnote (mmHg; *oproti placebo)	p (oproti placebo)	Podiel pacientov s cieľovým TK (%)	p
Hypertenzia 2. stupňa, neliečená (n = 387) ¹¹	172/104	darusentan 10 mg	*-6,0/-3,7	0,02/0,009	37,2	0,238
	169/104	darusentan 30 mg	*-7,3/-4,9	0,004/0,0005	38,8	0,125
	166/103	darusentan 100 mg	*-11,3/-8,3	0,0001/0,0001	55,8	0,001
	166/103	placebo	-	-	26,3	-
Rezistentná hypertenzia (> 3 antihypertenzíva vrátane diuretika v max. tolerovaných dávkach) (n = 115) ¹²	150/82	darusentan 300 mg	*-11,5/-6,3	0,015/0,002	51	0,054
	149/80	placebo	-	-	33	-
Rezistentná hypertenzia (> 3 antihypertenzíva vrátane diuretika v max. tolerovaných dávkach) (n = 379) ¹³	150/87	darusentan 50 mg	-17,0/-10,0	< 0,0001	53	0,0002
	152/86	darusentan 100 mg	-18,0/-10,0	< 0,0001	53	< 0,0001
	152/86	darusentan 300 mg	-18,0/-11,0	< 0,0001	48	0,0007
	151/87	placebo	-9,0/-5,0	-	27	-

AT1. Problémom pri NEPI (omapatrilát) bol v minulosti častý angioedém. Z tohto dôvodu je snaha vyvinúť účinné „duálne pôsobiaci“ látky (NEPI + ECEI, NEPI + antagonistu angiotenzínu II) s lepšou znášanlivosťou. Duálny inhibítor ECE a NEP **daglutril** (SLV-306) znížil proteinúriu a exkréciu albumínu močom v experimentálnom modeli (15). Bola ukončená monocentrická štúdia fázy II, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť daglutrilu 300 mg raz denne v porovnaní s placebo po pridaní k losartanu u pacientov s diabetes

mellitus 2. typu a nefropatiou a dobre liečenou hypertenziou (16). Ďalšia ukončená štúdia fázy II hodnotila účinnosť a bezpečnosť SLV-306 v dávkach 150, 300, 600 mg raz denne, 150 – 300 mg 2-krát denne a amlodipínu 5 – 10 mg raz denne u pacientov s hypertenziou (16). Výsledky týchto štúdií neboli publikované a zatiaľ nie sú informácie o ďalšom vývoji tejto účinnej látky.

Ďalšou možnosťou je inhibícia NEP (nepriľyzínu) a súčasný antagonizmus angiotenzínu II na receptoroch AT1 s pomocou ARB („duálna in-

hibícia angiotenzínového receptora a nepriľyzínu“; ARNI). Príkladom je účinná látka LCZ696, pri ktorej sa v jednej molekule kombinuje ARB valsartan a inhibítor nepriľyzínu AHU377. V nedávno publikovanej štúdii sa preukázal štatisticky významne lepší antihypertenzívny účinok LCZ696 (200 a 400 mg) po 8 týždňoch liečby v porovnaní s monoterapiou valsartanom (160 a 320 mg) u pacientov (n = 1215) s primárnou hypertenziou 1. a 2. stupňa pri dobrej znášanlivosť. Prípady angioedému neboli hlásené (17).

Kalium chloratum Biomedica

100 x 500 mg,
obalené tablety

Výdaj lieku je viazaný na
lekársky predpis a je hradený
z prostriedkov verejného
zdravotného poistenia.



Osvedčený liek opäť v lekárňach



Skrátené SPC Kalium chloratum Biomedica

Názov lieku: KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA 100x500mg, obalené tablety

Terapeutické indikácie: Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka pri zvýšených stratách draslíka močom, vrátane iatrogénne indukovaných: polyurická fáza renálnej insuficiencie, forsírovaná diuréza, podávanie kaluretických diuretík najmä v kombinácii s digitalisovými glykosidmi, pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami kortikosteroidov, primárny a sekundárny hyperaldosteronizmus, katabolické stavy. Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka spôsobených stratami draslíka v tráviacom trakte: znížený prírus draslíka potravou, dávanie a hnačky, dlhodobé podávanie preháňadiel, odsávanie žalúdočného obsahu. Nedostatočný prírus draslíka potravou, prechodné hladovanie, nevhodné redukčné diéty a pod. Hypokaliémia pri presunoch kálie z extracelulárnej tekutiny do intracelulárneho priestoru: hypochloremická alkalóza, neuromuskulárna dysfunkcia (svalová slabosť, parestézia, periodická familiárna hypokaliemická alebo normokaliemická obrna). Na udržanie optimálnej koncentrácie draslíka v sére u pacientov s kardiálnym ochorením (poruchy srdcového rytmu) a rizikom cievnnej mozgovej príhody, pri hypertenzii. Liek môže byť podávaný dospelým aj deťom od 6 rokov.

Dávkovanie a spôsob podávania:

Dávkovanie je individuálne podľa hladiny kálie v plazme. Jedna tableta odpovedá 6,75 mmol draslíka.

Dospelí užívajú obvykle 2-3krát denne 1-2 tablety, deti od 6 do 15 rokov 1-2krát denne 1 tabletu.

Spôsob podávania: *Tablety sa užívajú počas jedla alebo po jedle, prehltnú sa celé, nerozhryzené a zapijajú sa väčším množstvom vody.* Zvláštnu pozornosť je treba venovať pacientom s renálnou dysfunkciou vzhľadom k riziku vzniku hypokaliémie. Pri dlhodobej liečbe hypokaliémie je vhodná pravidelná kontrola hladiny kálie v plazme.

Kontraindikácie: Známa precitlivosť na niektorú zložku lieku.

Poškodenie sliznice tráviaceho traktu (erózie a ulcerácie). Hyperkaliémia a všetky stavy vrátane iatrogénne vyvolaných, ktoré ju môžu spôsobiť, predovšetkým veľký pokles renálnych funkcií (najmä akútna renálna insuficiencia v anurickej fáze, oligurická fáza chronickej renálnej insuficiencie), insuficiencia nadobličiek (neliečená Addisonova choroba), ochorenia sprevádzané nadmernou deštrukciou tkanív (trauma, crush-syndrom, popáleniny, hemolýza, chemoterapia), gastrointestinálne obštrukcie a iné poruchy pasáže (znížená motilita GIT), systémová acidóza (napr. diabetická), akútna dehydratácia, súčasná liečba s diuretikami, ktoré zadržávajú v organizme draslík, ACE inhibítormi, nesteroidnými anti-flogistikami, niektorými beta-blokátormi. Liek sa nepodáva deťom do 6 rokov.

Nežiaduce účinky: Precitlivosť na ktorúkoľvek zložku lieku.

Dráždenie sliznice tráviaceho ústrojenstva, prejavujúce sa nauzeou, vracaním, flatulenciou a bolesťami brucha. V ojedinelých prípadoch môže dôjsť až ku krvácaniu a ulcerácii, preto pri súčasnom podávaní iných ulcerogénov možnosť aditívneho ulcerogénneho účinku. Hyperkaliémia sa môže vyvinúť najmä v prípade obmedzenej renálnej funkcie a pri nadmernom prívode draslíka. Liek sa musí podávať veľmi opatrne pri súčasnej terapii liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v plazme.

Dátum poslednej revízie textu: december 2005

Pred predpísaním lieku si prečítajte SPC. Podrobné informácie o lieku sú dostupné u výrobcu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: BIOMEDICA, spol. s r. o., Pekařská 8, 155 00 Praha 5, ČR.

Vakcinácia proti angiotenzínu II

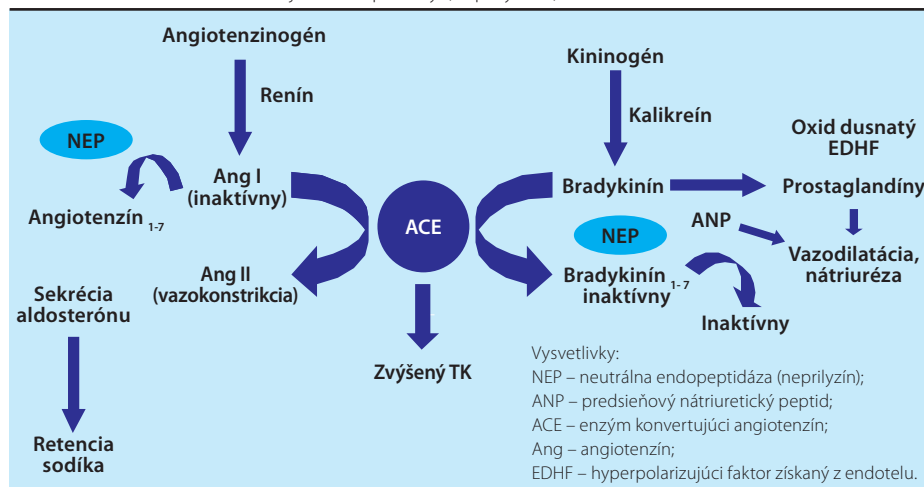
Medzi netradičné metódy farmakoterapie sa zaraďuje **vakcinácia proti angiotenzínu II**. **Cyt006-AngQb** je konjugovaná vakcína, schopná indukovať tvorbu protilátok proti endogénemu angiotenzínu II. Konjugovaná vakcína znamená, že angiotenzín II je chemicky viazaný na rekombinantnú, vírusu podobnú časticu, odvodenú od RNA bakteriofága Q β . Imunogénnosť a antihypertenzívny účinok sa preukázal v predklinických štúdiách u spontánne hypertenzných potkanov.

Vo fáze I klinického vývoja zo 16 zdravých dobrovoľníkov 12 dostalo Cyt006-AngQb a 4 placebo. Potvrdil sa vzostup titra protilátok IgG proti angiotenzínu II (nie po placebe) a dobrá znášanlivosť. Vyskytol sa erytém a bolesť v mieste s. c. injekcie (n = 14), neboli zmeny TK (zdraví dobrovoľníci), ani zmeny EKG a nezažnamenala sa tvorba imunokomplexov alebo známky aktivácie zápalu (18).

V 14-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií fázy IIa (štúdia 01) sa hodnotila bezpečnosť, znášanlivosť, a účinnosť dvoch dávok (100 μ g a 300 μ g) vakcíny CYT006-AngQb a placebo, podávaných v intervaloch 0, 4 a 12 týždňov u pacientov s hypertenziou 1. a 2. stupňa. Účinnosť sa hodnotila zmenou TK oproti východiskovej hodnote po liečbe (po 14. týždni) oproti východiskovej hodnote pomocou 24-hodinového ambulantného monitorovania TK. Zaznamenal sa štatisticky významný pokles priemerného TK počas dňa (STK -5,5; p = 0,012/DTK -2,9 mmHg; p = 0,024) a systolického TK počas 24 hodín (-9,0 mmHg; p = 0,015). Zaujímavým zistením bolo významné potlačenie včasného ranného vzostupu TK, ktorý bol od 5. hodiny ráno významne potlačený: o 8. hodine bola zmena oproti východiskovej hodnote -25/-13 mmHg v porovnaní s placebom (STK / DTK, p < 0,0001; p = 0,0035). Znášanlivosť liečby bola dobrá a nevyskytli sa závažné nežiaduce udalosti vo vzťahu k liečbe (19).

V štúdií 02 sa vakcína podávala častejšie (v intervaloch 0, 2, 4, 6 a 10 týždňov) a dosiahli sa vyššie titry protilátok, no pokles TK bol menší, než v štúdií 01. Ukázalo sa, že pri tomto režime podávania mali protilátky nižšiu afinitu k angiotenzínu II, čo vysvetľuje nižšiu účinnosť. V štúdií 03, s dizajnom identickým so štúdiou 02, sa skúšali vyššie celkové dávky vakcíny ako v štúdií 02 (2,7 mg oproti 1,5 mg), no opäť sa potvrdili zistenia zo štúdie 02 a nižšia afinita protilátok k antigénu. Tieto štúdie so zmeneným režimom vakcinácie však nezrušili platnosť záverov štúdie

Schéma 1. Inhibícia neutrálnej endopeptidázy (neprilyzín).



01, v ktorej bola vakcinácia účinná a bezpečná, a ďalší vývoj vakcíny proti angiotenzínu II pokračuje (20).

Rekombinantný ACE2

Ovplyvnenie degradácie angiotenzínu II rekombinantným ACE2 predstavuje atraktívnu možnosť stimulovať konverziu angiotenzínu II na angiotenzín1-7, ktorý antagonizuje účinky stimulácie receptorov AT1 angiotenzínom II. Angiotenzín1-7 má vazodilatačný aj anti-diuretický účinok a inhibuje bunkový rast. Jeho účinky sú pravdepodobne sprostredkované stimuláciou receptora, ktorým je onkogén mas. Rekombinantný ACE2 by mohol znižovať krvný tlak aj nezávisle od účinkov angiotenzínu1-7, vďaka urýchlenej degradácii angiotenzínu II. Podávanie rekombinantného ACE2 infúziou myšiam zabránilo hypertenzii indukovanej infúziou angiotenzínu II a účinok bol závislý od aktivity ACE2. Nemožno vylúčiť, že v patogenéze niektorých foriem hypertenzie hrá úlohu absolútny alebo relatívny deficit ACE2 (21).

Ďalšie priame renínové inhibítory

Prvý zástupca najnovšej skupiny antihypertenzív – **priamych renínových inhibítov, aliskiren**, sa na základe doterajších skúseností považuje za účinné a bezpečné antihypertenzívum vhodné na liečbu hypertenzie predovšetkým v kombinácii s inými antihypertenzívami (4). Aliskiren na rozdiel od iných inhibítov RAAS (ACEI, ARB) a ďalších základných antihypertenzív (diuretiká, dihydropyridínové BKK) znižuje PRA a neutralizuje vzostup PRA indikovaný týmito liečivami. Aj vzhľadom na svoje ďalšie špecifické vlastnosti (pretrvávanie účinku počas 24 hodín, pomer T/P pri dávke 300 mg až 98%, dlhodobá účinnosť a pretrvávanie účinku po vynechaní dávky), široký potenciál kombinácie s inými

antihypertenzívami, bezpečnosť a znášanlivosť podobnú placebo (5) a organoprotektívny potenciál potvrdený v prvých pilotných štúdiách (22, 23) stimuluje aj záujem o vývoj nových molekúl s rovnakým mechanizmom účinku.

V súčasnosti je vo fáze I – II klinických skúšaní a v predklinickom výskume niekoľko **ďalších potenciálnych renínových inhibítov**.

Záver

Možnosti farmakoterapie primárnej hypertenzie v budúcnosti rozšíria najmä nové fixné dvoj- a trojkombinácie antihypertenzív s obsahom priameho renínového inhibítora, antagonistov angiotenzínu II, blokátorov kalciových kanálov a diuretik, ďalej farmaká modulujúce aktivitu systému RAAS netradičným spôsobom (vakcinácia proti angiotenzínu II), farmaká zasahujúce do endotelinového systému a aktivity neutrálnej endopeptidázy, ako aj nové priame renínové inhibítory.

Literatúra

1. Sninčák M, Balazhovej I, Macháčová E et al. Tlak krvi na Slovensku. Prevalencia hypertenzie, povedomie, liečba a jej efektívnosť v reprezentatívnom súbore KESHRSR 2004. Vnitř Lék 2005; 51: 1184–1185.
2. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
3. Odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment artériovej hypertenzie z roku 2007. Cardiol 2008; 17(Suppl 1): 25–48S.
4. Mancia G, Laurentis S, Agabi-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document. J Hypertens 2009; 27(11): 2121–2158.
5. Pinto R, Gradman AH. Direct Renin Inhibition: An Update. Current Hypertension Reports 2009; 11: 456–462.
6. Novartis receives FDA approval for Valtorna®, a single pill combination of valsartan and aliskiren, to treat high blood pressure. Tlačová správa 17.09.2009, Novartis Pharmaceutical Corporation, East Hanover, NJ, USA, <http://www.novartis.com>

7. Oparil S, Yarows SA, Patel S et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 221–229.
8. Schriiffin EL. Vascular endothelin in hypertension. *Vascular Pharmacol* 2005; 43: 19–29.
9. Dhaun N, Goddard J, Kohan DE et al. Role of Endothelin-1 in Clinical Hypertension. 20 Years On. *Hypertension* 2008; 52: 452–459.
10. Enseleit F, Lüscher T, Ruschitzka F. Darusentan: a new perspective for treatment of resistant hypertension? *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17(8): 1255–1263.
11. Nakov R, Pfarr E, Eberle S. Darusentan: An Effective EndothelinA Receptor Antagonist for Treatment of Hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15(7): 583–589.
12. Black HR, Bakris GL, Weber MA et al. Efficacy and safety of Darusentan in Patients With Resistant Hypertension: results From a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Dose Ranging Study. *J Clin Hypertens* 2007; 9: 760–769.
13. Weber MA, Black H, Bakris G et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423–1431.
14. Second pivotal phase II study of Gilead's darusentan for resistant hypertension misses primary endpoint. Tlačová správa, 14.12.2009, Gilead Sciences, <http://www.gilead.com.pr1365747>.
15. Thöne-Reinke C, Simon K, Richter C-M et al. Inhibition of Both Neutral Endopeptidase and Endothelin-Converting Enzyme by SLV306 Reduces Proteinuria and Urinary Albumin Excretion in Diabetic Rats. *J Cardiovascular Pharmacol* 2004; 44(Suppl 1): S76–S79.
16. *ClinicalTrials.gov*, <http://clinicaltrials.gov>.
17. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*, Published Online March 16, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
18. Miller SA, Accadi JR, Onge ELSt. Angiotensin II vaccine: a novel approach in the treatment of hypertension. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(11): 1669–1673.
19. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double blind, randomised, placebo controlled study. *Lancet* 2008; 371: 821–827.
20. Cytos Biotechnology updates on the development of the angiotensin vaccine CYT006-AngQb. Tlačová správa 10.11.2009, Cytos Biotechnology, <http://www.cytos.com>.
21. Wysocki J, Ye M, Rodriguez E et al. Targeting the Degradation of Angiotensin II With Recombinant Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Hypertension* 2010; 55: 90–98.
22. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2433–2446.
23. McMurray J, Pitt B, Latini R et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circulation: Heart Failure* 2008; 1: 17–24.

MUDr. Viera Smetanová, PhD.
Katedra vnútorného lekárstva SZU
Limbová 12, 833 12 Bratislava
v.smetanova@chello.sk



Renata Podstatová: Hygiena a epidemiologie pro ambulantní praxi

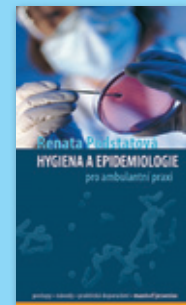
V publikaci jsou uvedeny možnosti vzniku a šíření infekčních onemocnění v ambulantní praxi a základní zásady hygienicko-epidemiologických opatření v ambulancích, včetně stomatologických pracovišť. Dále jsou v ní shrnuta nejdůležitější opatření v ordinacích týkající se příjmu pacientů, dezinfekce, sterilizace, manipulace s biologickým materiálem a s prádlem, likvidace odpadu, používání osobních ochranných prostředků, používání bariérové ošetrovací techniky, očkování, úklidu, kvality vody a ovzduší.

Mezi nejvýznamnější kroky v prevenci nozokomiálních i profesionálních nákaz v ordinaci patří také dezinfekce rukou vždy před a po zdravotnických výkonech u pacientů, po manipulaci s biologickým materiálem a vždy při uplatňování bariérového ošetrovacího režimu, aby se zabránilo vzniku a šíření infekce.

Všechny tyto zásady musejí být popsány v provozních řádech a také důsledně dodržovány ve všech ambulancích. Součástí publikace je i vzorový provozní řád všeobecné ambulance.

Publikace je určena lékařům všech specializací, hygienikům a epidemiologům v terénu.

Maxdorf 2010, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-212-4, 142 s.



Martin Vokurka, Jan Hugo a kolektiv: Velký lékařský slovník, 9. vyd.

Deváté rozšířené a aktualizované vydání obsahuje 41 000 hesel ze všech klinických i teoretických oborů současné medicíny. Slovník je svou odbornou úrovní vhodný pro lékaře, zdravotníky a studenty medicíny, svou srozumitelností pak vychází vstříc tradičnímu zájmu české veřejnosti o medicínu. Lékařům slovník umožňuje držet krok se závratným tempem vědeckého pokroku. Molekulární a buněčná biologie mění medicínu prakticky před očima, lékařská terminologie se ročně rozšiřuje o 30 až 60 nových pojmů, které jsou často spojeny také s novými mechanismy a principy. Vydání obsahuje i rozsáhlou přílohu normálních laboratorních hodnot.

Maxdorf 2009, ISBN: 978-80-7345-202-5, 1160 s.



Anna Jedličková: Antimikrobiální terapie v každodenní praxi 3. rozšířené vydání

Od zavedení prvního a dodnes neznámějšího antibiotika – penicilinu – uplynulo více než 50 let. Počet běžně užívaných antibiotik dnes dosáhl několika set a je možné bez nadsázky říci, že lze najít antibiotikum proti každé bakterii. Z velkého počtu dostupných antibiotik však pro lékaře vyplývají zvýšené nároky na výběr, neboť užití nesprávného antibiotika přináší značná rizika. Již třetí vydání publikace naší přední odbornice v oblasti antimikrobiální terapie klade důraz na praktičnost a rychlou orientaci.

Maxdorf 2009, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-208-7, 664 s.



Objednávejte: písemně – Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 00 Praha 4, telefonicky – 004202 4101 1681, e-mailom – knihy@maxdorf.cz.

www.maxdorf.cz