

# Hypertenzné krízy. Základné liečebné postupy v rutínnej klinickej praxi a intenzívnej starostlivosti

doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mim. prof.

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VŠOÚG sv. Lukáša v Košiciach, n.o., Košice

Hypertenzné krízy sú potenciálne život ohrozujúce stavy, ktoré vyžadujú bezprostrednú zdravotnícku starostlivosť na prevenciu alebo obmedzenie poškodenia cieľových orgánov. Orgány rizikové z hľadiska poškodenia sú: mozog (vrátane zmien na očnom pozadí), srdce, veľké cievy a obličky. Uvedené stavy sa líšia stupňom nutnosti úpravy tlaku krvi. V prístupe k uvedeným klinickým situáciám sa z praktických dôvodov, účelne odlišujú hypertenzné emergentné a urgentné stavy. Liečba je individuálna, po zhodnotení veku, formy, celkového stavu pacienta, s klinickým a laboratórnym monitorovaním. Veľmi zraniteľné je obdobie medzi ústupom prejavov hypertenznej krízy a ustálením stavu. Cieľom liečby po zvládnutí akútneho stavu zostáva nastavenie pacienta na dlhodobú chronickú antihypertenzívnu liečbu.

**Kľúčové slová:** artériová hypertenzia, hypertenzné krízy, liečebné postupy.

## *Hypertensive crises. Basic therapeutic procedures in routine clinical practice and intensive care*

Hypertensive crises are potential life endangering situations, which require immediate medical intervention to prevent or limit target organ damage. Organs at risk from the point of view of damage are: brain (including changes on eye background), heart, big vessels and kidneys. These states differ according to degree of blood pressure correction necessity. As for approach to clinical situations mentioned above there are practical differences made between emergent and urgent hypertension situations. Treatment is individual following evaluation of age, form, overall state of patient, in correlation with clinical and laboratory monitoring. Period between regression of hypertension crises symptoms and status balancing is particularly fragile. Setting patient to long-term chronic antihypertension treatment remains target after patient's acute state management.

**Key words:** arterial hypertension, hypertension crises, therapeutic procedures.

Via pract., 2014, 11(6): 210–216

**Hypertenzné krízy** sú akútne, veľmi závažné potenciálne život ohrozujúce stavy, ktoré vyžadujú bezprostrednú zdravotnícku starostlivosť na prevenciu alebo obmedzenie poškodenia cieľových orgánov (2). Pod pojem hypertenzná kríza patria viaceré klinické stavy, ktoré sú dôsledkom náhlych, prudkých vzostupov systémového artériového krvného tlaku (TK) (1). Hoci úroveň krvného tlaku je determinantom závažnosti stavu, v určitých situáciách rýchlosť vzostupu krvného tlaku a prítomnosť sprievodných príznakov akútneho poškodenia cieľového orgánu (neurologických, kardiovaskulárnych a renálnych) sú dôležitejšie v klinickom obraze hypertenzných kríz než absolútna výška TK. Samotná výška TK nie je teda rozhodujúcim ukazovateľom. Orgány, ktoré sú rizikové z hľadiska poškodenia sú: mozog (vrátane zmien na očnom pozadí), srdce, veľké cievy a obličky. Uvedené stavy sa líšia stupňom nutnosti úpravy tlaku krvi. Hoci sa hypertenzné krízy môžu objaviť v každom veku a reprezentujú prítomnú manifestáciu náhleho rozvoja hypertenzie z mnohých príčin, najčastejšie odrážajú nedostatočné zvládnutie dlhodobu známej

primárnej (esenciálnej) artériovej hypertenzie. Vznikajú najčastejšie ako komplikácia neliečenej alebo nedostatočne liečenej dlhodobej hypertenzie, event. po prerušení jej liečby (13, 16). Môže však ísť tiež o prvý prejav ochorenia, napr. u nerozpoznaného feochromocytómu, stenózy renálnej tepny – renovaskulárnej hypertenzie, tehotenskej gestózy, akútnej glomerulonefritídy, atď. (4). Napriek intenzívne- mu výskumu zostávajú bezprostredné príčiny vzniku hypertenznej krízy (tabuľka 1) nejasné. Pre vznik hypertenznej krízy je rozhodujúca absolútna hodnota zvýšenia TK (mnohokrát presahuje hodnoty 130 – 140 mm Hg diastolického TK), rýchlosť vzostupu a predchádzajúce hodnoty TK. Pri náhlom zvýšení TK u pacienta, predovšetkým normotenzného, môže byť hypertenzná kríza vyvolaná podstatne nižšími hodnotami (napr. u detí s akútnou glomerulonefritídou alebo u žien s neskorou gestózou už hodnotami 110 – 115 mm Hg diastolického TK). Pri diastolickom TK vyššom než 130 – 140 mm Hg zlyháva autoregulácia mozgovej cirkulácie. Hypertenzné krízy postihnú za život zhruba 1 % pacientov s artériovou hypertenziou (15).

V prístupe k uvedeným klinickým situáciám sa z praktických dôvodov (na základe klinickej manifestácie), účelne odlišujú hypertenzné **emergentné** a **urgentné** stavy. Podľa americkej štúdie na internú časť „Emergency“ prichádza zhruba 8 % chorých pre emergentnú a 16 % pre urgentnú hypertenznú situáciu (16); na kardio JIP III. internej kliniky VFN v Prahe je prijímaných zhruba 5 % chorých so stavmi nejako podmienenými ťažkou hypertenziou (14); na pracovisku autora príspevku v r. 1995 – 2000 na JIS urgentné a emergentné hypertenzné stavy (3,75 : 1) reprezentovali vo veľkomestskej populácii až 27 % všetkých náhlych interných príhod, s pomalým medziročným poklesom frekvencie emergentných hypertenzných kríz (11).

## **Emergentné (neodkladné) hypertenzné stavy**

Sú situácie charakterizované náhlým prudkým vzostupom systolického a/alebo diastolického TK z normálnej alebo zvýšenej úrovne, združené so závažnou symptomatológiou akútneho alebo postupujúceho poškodenia cieľových orgánov zaťažených artériovou hypertenziou, až zlyhaním

**Tabuľka 1.** Príčiny hypertenzných kríz (6, adapt.)

<b>Primárna hypertenzia</b>
<b>Sekundárne formy hypertenzie</b>
– renovaskulárna hypertenzia
– renoparenchymatózna hypertenzia
– feochromocytóm
– primárny aldosteronizmus (vzácné)
– eklampsia
<b>Náhle vysadenie antihypertenzívnej terapie</b>
<b>Diéta</b> (prívod tyramínu počas terapie inhibítormi MAO)

funkcie životne dôležitých orgánov (tabuľka 2). Vyžadujú okamžité zníženie krvného tlaku (nie nevyhnutne na normálne hodnoty) na prevenciu alebo obmedzenie orgánového poškodenia. Väčšina neodkladných hypertenzných stavov sa lieči spočiatku parenterálnym podávaním vhodnej látky s antihypertenzívnym účinkom za kontroly hemodynamických parametrov, monitorovania životných funkcií počas okamžitej hospitalizácie, najlepšie na jednotkách intenzívnej starostlivosti.

V popredí bývajú prejavy hypertenznej encefalopatie, ktoré sa prejavujú bolesťami hlavy, zmätenosťou, poruchami vedomia až kómou. Niekedy sa objavuje nauzea, vracanie a kŕče. Častými sú zrakové poruchy pri zmenách na očnom pozadí (hypertenzná retinopatia až neuroretinopatia s vatovitými ložiskami, krvácaním do sietnice a edémom papily). Väčšinou rýchlo sa vyvíjajú i srdcovo-cievne prejavy, charakterizované ľavokomorovým zlyhaním srdca, až obrazom pľúcneho edému. Hrozí aj možnosť disekcie aorty alebo akútneho infarktu myokardu. Je nebezpečenstvo vzniku náhlych cievnych mozgových príhod typu subarachnoidálneho alebo intracerebrálneho krvácania (hemoragický typ iktu). Renálne postihnutie spočíva v rozvoji akútneho obličkového zlyhania s oligúriou až anúriou a narastajúcou koncentráciou plazmatického kreatinínu a urey v dôsledku fibrinoidnej nekrózy, postihujúcej i obličkové cievne riečisko (tabuľka 3).

## Liečba hypertenzných emergencií

### Všeobecné princípy

Cieľom liečby u pacientov s hypertenznou emergenciou je limitovať postup poškodenia cieľového orgánu. Základnou požiadavkou, obecnou prijímanou liečebnou zásadou u týchto chorých, je riadené zníženie TK do bezpečných hodnôt a tak, aby nedošlo k narušeniu perfúzie vitálne dôležitých orgánov, predovšetkým mozgu, srdca a obličiek. Súčasťou liečebného plánu je pozitívne ovplyvnenie orgánových poškodení, ktoré sú dôsledkom artériovej hypertenzie i hypertenznej krízy. Ako prvú pomoc v ambulancii

**Tabuľka 2.** Hypertenzné emergencie (obvykle s diastolickým tlakom krvi > 120 mm Hg), (5, adapt.)

<b>Akcelerovaná – malígna hypertenzia s edémom papily</b>	<b>Eklampsia</b>
<b>Mozgovocievne</b> hypertenzná encefalopatia aterotrombotický mozgový infarkt, ischemická CMP – s ťažkou hypertenziou intracerebrálne krvácanie subarachnoidálne krvácanie úraz hlavy	<b>Prebytok cirkulujúcich katecholamínov</b> feochromocytómová kríza strava alebo lieky v interakcii s MAO inhibítormi sympatikomimetické látky (amfetamín, kokaín, LSD, tzv. extáza) rebound hypertenzia po náhlom vysadení antihypertenzívnej liečby hyperreflexia po poranení miechy
<b>Kardiálne</b> akútna disekcia aorty akútne zlyhanie ľavej komory srdca akútny koronárny syndróm po operácii koronárneho bypass-u	<b>Chirurgické</b> ťažká hypertenzia u pacientov vyžadujúcich okamžitý chirurgický výkon pooperačná hypertenzia
<b>Obličkové</b> akútna glomerulonefritída ťažká hypertenzia po transplantácii obličiek	<b>Ťažké popáleniny</b>
	<b>Ťažká epistaxa</b>

**Tabuľka 3.** Komplikácie a symptómy hypertenzných kríz (6)

Orgánové poškodenie	Klinické príznaky
<b>Mozog</b> hypertenzná encefalopatia	bolesti hlavy nauzea / vomitus vizuálne poruchy nepokoj, kŕče tranzitórne neurologické príhody zmätenosť/ospalosť
<b>Srdce</b> akútna ľavokomorová nedostatočnosť edém pľúc myokardiálna ischemia infarkt myokardu	dyspnoe stenokardie
<b>Obličky</b> akútne obličkové zlyhanie	oligúria/anúria hematúria/proteinúria
<b>Cievny systém</b> disekujúca aorta ruptúra malých artérií	náhla, prudká, extrémne krutá bolesť na hrudníku

praxi môžeme použiť podanie krátkodobo pôsobiacoho inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI) kaptoprilu v dávke 25 – 50 mg sublinguálne (s. l.) alebo p. o., ktorý obvykle zníži TK do 20 – 30 minút, nutných na prevoz na hospitalizáciu. Vzhľadom na závažné nežiaduce účinky krátkodobo účinkujúcich dihydropyridínov sa v súčasnej dobe podanie predtým veľmi obľúbeného nifedipínu ani v tejto indikácii neodporúča s výnimkou mladistvých a prípadne hypertenznej krízy v gestóze.

### Úvod liečby

U pacientov s hypertenznou encefalopatiou alebo prítomnou progresívnou ischemiou myokardu (a zvlášť pri klinických situáciách uvedených v tabuľke 2 a 3) by nemal príjem, zavedenie venózneho prístupu, začiatok častého merania (monitorovania) TK a u pacientov v kritickom

stave i intraartériovým prístupom, trvať viac než pár minút.

Okrem pravidelných kontrol klinického stavu pacienta sústavne monitorujeme TK, frekvenciu srdca, EKG. Vzhľadom na postihnutie obličiek je nutné sledovanie príjmu tekutín a diurézy v krátkych intervaloch. Okamžite potom by mala začať antihypertenzívna liečba. Zoznam pomocných a fakultatívnych vyšetrení presahuje rámec a zámer nášho príspevku.

### Monitorovanie liečby

Cieľová hodnota TK, ktorú by sme mali pri liečbe hypertenznej krízy v určitej časovej etape dosiahnuť nie je jednoznačne stanovená, pretože sa líši v jednotlivých klinických situáciách. Počiatčným cieľom liečby neodkladných hypertenzných stavov je znížiť stredný artériový tlak nanajvýš o 25 % (behom minút až 2 hodín),

**Tabuľka 4.** Základné kritériá liečby hypertenznej krízy

Neznižít dTK < 100 mm Hg a sTK < 160 mm Hg v prvých 24 – 48 hodinách
Náhly pokles TK zníži perfúziu mozgom, srdcom a obličkami
Normalizáciu TK sa snažíme dosiahnuť až za niekoľko dní
Vyvarovať sa normotenzie v prvých 24 hodinách s výnimkou situácií, kde je to nutné
Výber liekov a ich aplikačných foriem sa riadi individuálnou klinickou situáciou každého chorého
Dlhodobú konkomitantnú liečbu začať zároveň s liečbou hypertenznej krízy
Udržiavať primeranú hydratáciu, dôsledne zvažovať diuretickú liečbu
Reflexnú retenciu objemu je možno pozorovať po liečbe priamymi vazodilatátormi alebo betablokátormi

potom na hodnotu 160/100 mm Hg behom 2 – 6 hodín (okrem prípadov akútnej mozgovej príhody), pričom je potrebné vyvarovať sa prudkého a nadmerného poklesu tlaku, ktorý môže viesť k mozgovej, koronárnej alebo renálnej ischémii (3). Prevažujúca časť najzávažnejších komplikácií, zaznamenaných pri liečbe hypertenzných emergencií bola spojená s nadmerne agresívnou redukciami TK.

#### Parenterálna medikamentózna liečba

Väčšina neodkladných hypertenzných stavov sa lieči spočiatku parenterálnym podávaním vhodnej antihypertenznej látky. V súčasnosti je dostupný relatívne dlhý rad liekov schopných rýchlo a účinne redukovat' výrazne zvýšený tlak krvi. Liečbu začíname parenterálnymi liekmi s rýchlym nástupom účinku, dobrou titrovateľnosťou ich účinku a s rýchlym odznievaním antihypertenzného účinku. Ideálny liek na liečbu hypertenzných emergencií by mal mať rýchly nástup a krátke trvanie účinku, ktorý zníži hodnoty TK rýchlo, bez nežiaducich prejavov, byť účinný pri všetkých typoch hypertenzných kríz, schopný titrovania bez toxicity napriek širokému pásmu TK, hladko a precízne kontrolovať TK jednou látkou; mal by mať priaznivý terapeutický index a nízku incidenciu nebezpečných alebo vážnych vedľajších účinkov. Najmä, nemal by alterovať mentálny stav (maskovanie symptomatológie zhoršuje hodnotenie u pacientov s neurologickými klinickými prejavmi hypertenznej krízy), nemal by znižovať tlak krvi vo vitálnych orgánoch alebo spôsobovať posturálnu hypotenziu. Úplne ideálny liek zatiaľ neexistuje – ale je dostupný rad veľmi užitočných látok. Liečba emergentných stavov napriek určitému pokroku stále ostáva prevažne empirická. Všeobecne platné postupy sú uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 5.** Odporúčané liečebné režimy pre hypertenzné krízy

<b>Preferované lieky:</b> Parenterálne: urapidil, labetalol, nitroprusid sodný, enalaprilát, nitroglycerín Sublinguálne: kaptopril
<b>Používané podporné látky:</b> furosemid
<b>Obsolentné lieky:</b> fenoxibenzamín, guanetidín, reserpín, trimetafan

Situácie vyžadujúce okamžitý zákrok sú disekujúca aneuryzma aorty, pľúcny edém, hypertenzné stavy sprevádzané encefalopatiou a edémom papily, akútny koronárny syndróm (nestabilná angina pectoris, infarkt myokardu), subarachnoidálne alebo intrakraniálne krvácanie (kontroverzné názory). Výber jednotlivých injekčných antihypertenzív závisí od prevažujúcich klinických a funkčných príznakov (tabuľka 5).

Pri výbere antihypertenzív sa orientujeme podľa klinického stavu, farmakologických a hemodynamických vlastností lieku (nežiaducich účinkov), tabuľka 6.

Parenterálna liečba je preferovaná na liečbu hypertenzných emergencií. Tabuľka 7 sumarizuje dávku, čas nástupu, trvanie a vedľajšie účinky najčastejšie používaných parenterálnych látok v liečbe hypertenzných emergencií.

Dostupnosť základných parenterálne aplikovateľných liekov v liečbe hypertenzných kríz podľa farmakodynamických skupín a generických názvov v Slovenskej republike je uvedená v tabuľke 8.

**Nitráty.** Nitráty typu izosorbitdinitrátu alebo nitroglycerínu môžu byť liekom prvej voľby takmer u všetkých emergentných hypertenzných stavov. Môžu byť kombinované s väčšinou ďalších antihypertenzív. Sú vhodné na začiatok liečby v teréne. Intravenózne nitroglycerín sa vo zvýšenej forme používa na koronárnu vazodilatáciu u pacientov s ischémiou myokardu s alebo bez ťažkej hypertenzie. Redukuje výdaj srdca a ako nitroprusid zapríčiňuje cerebrálnu vazodilatáciu a môže zvýšiť intrakraniálny tlak. Intravenózne nitroglycerín (glycerol trinitrát) môže znížiť TK a redukovat' zaťaženie, plniaci tlak ľavej komory srdca a spotrebu kyslíka myokardom. Nástup účinku je skoro okamžitý (do 1 – 3 min.), s veľmi krátkym trvaním účinku – približne 5 – 15 min. Vzhľadom na dilatáciu koronárnych artérií je nitroglycerín zvlášť vhodný u pacientov s nestabilnou anginou pectoris, akútnym IM a akútnym zlyhaním ľavej komory srdca. Vo vyšších dávkach pôsobí venoarteriodilatačne; vo vyšších schémach dávkovania už ale antihypertenzný efekt veľmi nenarastá, skôr potom vedľajšími účinkami sú bolesť hlavy a hypotenzia. Vzhľadom na toleranciu pri konti-

**Tabuľka 6.** Požiadavky na výber antihypertenzív pre hypertenzné emergencie

Rýchlosť poklesu TK a cieľová výška TK
Dĺžka trvania antihypertenzívneho účinku
Hemodynamické účinky
Ovplyvnenie obličkovej hemodynamiky a glomerulárnej filtrácie (GF)
Známe a potenciálne nežiaduce účinky liekov

nuálnom používaní je potrebné po 2 dňoch ich podávanie ukončiť. Podávanie nitroglycerínu s. l. nie je vhodné (môže totiž viesť ku krátkodobému príliš rýchlemu poklesu hodnôt TK).

**Nitroprusid sodný.** Vazodilatans (VDL) s prakticky okamžitým nástupom účinku a jeho rýchlym odznením po ukončení aplikácie; má podobný mechanizmus účinku ako nitráty (stimulácia guanýlátcyklázy), v popredí však stojí arteriolodilatácia, zatiaľ čo efekt na koronárne tepny je potlačený. Nitroprusid sodný je extrémne účinná vazodilatačná látka, ktorá vedie k relaxácii artérií a vén. Látka redukuje systémový arteriálny a venózne tlak, spolu s poklesom systémovej a pľúcnej cievej rezistencie. Žilová dilatácia redukuje žilový návrat do srdca, ktorý vedie k poklesu srdcového výdaja a rázového volumnu, napriek nárastu srdcovej frekvencie. Arteriálna dilatácia zabraňuje očakávanému nárastu periférnej cievej rezistencie, keď sa znižuje srdcový výdaj. Nitroprusid môže spôsobiť redistribúciu krvného prúdu preč z ischemických oblastí a mohol by rozšíriť oblasť ischémie myokardiálnej lézie u pacientov s ICHS. Antihypertenzný účinok sa dostavuje do 30 sekúnd po začiatku infúzie a rýchlo ustupuje po jej prerušení. Pre rýchly nástup účinku a mohutnú účinnosť musí byť podávaný infúznou pumpou a prísne monitorovaný intraarteriálny TK. Rýchly metabolickým produktom nitroprusidu sú kyanidy, ktoré sú rýchlo menené v pečeni na tiokyanidy a vylučované takmer výlučne obličkami (prevenciou je monitorovanie hladiny tiokyanidov). Renálna insuficiencia zvyšuje nebezpečenstvo toxicity. Nevýhodou je fotosenzitivita vyžadujúca aplikáciu tmavými setami a obalenie fľaše materiálom rezistentným voči svetlu. Historicky je najcitovanejším liekom pri liečbe hypertenzných emergencií. V USA je nitroprusid sodný najčastejšie používanou látkou pri liečbe hypertenzných emergencií, s 95 – 100 % efektom pri týchto stavoch. V podmienkach SR a ČR je nitroprusid obvykle nahradzovaný urapidilom.

**Urapidil.** Blokuje periférne postsynaptické  $\alpha_1$  receptory (zníženie periférnej rezistencie). V CNS aktivuje serotonínové receptory, agonista centrálnych receptorov 5-hydroxytryptamin-1A (zníženie

aktivity sympatiku). Kombinácia centrálneho a periférneho účinku je výhodou vzhľadom na minimálnu aktiváciu regulačných mechanizmov (aj pri výraznej periférnej vazodilatácii, napr. absencia tachykardie). Aplikácia i.v. injekciou alebo infúziou je výhodná pri liečbe hypertenznej krízy. Urapidil je selektívny antagonist a<sub>1</sub>-adrenoreceptorov so silnými vazodilatačnými vlastnosťami a prídavnou antihypertenzívnou aktivitou mediovanou centrálnymi sérotonínovými (5-HT) receptormi. Tento mechanizmus účinku vysvetľuje chýbanie tachykardie u pacientov užívajúcich urapidil. Nemá žiadny účinok na prietok krvi cez sinus coronarius, spotrebu kyslíka a extrakciu laktátu v myokarde. Nezvyšuje intrakraniálny tlak, preto sa považuje za preferované antihypertenzívum pri preeklampsii. Urapidil je rýchlo účinkujúca látka s overenou efektívnosťou u pacientov s hypertenznou emergenciou. Úspech liečby je dosahovaný v 92 – 100 % prípadov u pacientov s hypertenznou emergenciou. Vedľajšie účinky zahŕňajú hypotenziu, bolesti hlavy, závraty, ktoré sa vyskytujú asi u 2 – 4 % pacientov. Kým v USA je urapidil považovaný ešte stále za predmet výskumu, v Európe je liekom prvej voľby pri liečbe hypertenzných emergencií, i keď kupodivu s preferenciou a obmedzením na niektoré krajiny (Francúzsko, Česká republika, Slovenská republika, Maďarsko, Rakúsko a Nemecko). Veľmi výhodný liek.

**Betablokáto (BB).** Sú liekom voľby pri artériovej hypertenzii a tachykadii, výhodné sú najmä v kombinácii s urapidilom či nitroprusidom. Základnou súčasťou liečby sú pri disekujúcej aneurizme aorty (znížením pulzového tlaku a Dp/Dt redukovujú namáhanie steny srdcovnice), a tiež pri peroperačnej hypertenzii. Predpokladá sa najmä použitie ultrakrátkodobo pôsobiaceho esmololu (nástup účinku behom 1 – 5 min. s odznívaním do 15 – 30 min.). S celkom dobrým efektom možno kontinuálne venózne podávať i metoprolol v dávke 1 – 5 mg/hod.

**Labetalol.** Látka so strednou ISA, selektívny alfa<sub>1</sub> a neselektívny betablokátor. Má kratší biologický polčas (3 – 4 hod). Vzhľadom na silnejšiu β-lytickú zložku sa α-blokáda uplatní až po aplikácii vyšších dávok. Kombinovaný α- a β-blokátor labetalol je považovaný za bezpečný a efektívny podávaný i.v. opakovaným bolusom alebo kontinuálnou infúziou je považovaný za liek voľby na okamžitú redukciu TK, pretože na rozdiel od priamych vazodilatátorov nezvyšuje intrakraniálny tlak. Začína účinkovať do 5 min a účinok trvá 3 – 6 hod. Labetalol môže byť použitý v každej situácii, ktorá vyžaduje parenterálnu antihypertenzívnu liečbu, okrem ľavo-

**Tabuľka 7.** Dávkovanie, nástup, trvanie účinku a vedľajšie účinky najčastejšie používaných parenterálnych liekov na liečbu hypertenzných kríz (2, adapt.)

Liek	i. v. bolus	i.v. pumpa	Nástup účinku (min.)	Trvanie účinku	Nežiaduce účinky
Enalaprilát	0,625 mg	nie	15	4 – 6 hod	hypotenzia, obličkové zlyhanie
Hydralazín	10 mg	nie	10	2 – 6 hod	tachykardia
Labetalol	20 – 80 mg	0,5 – 2 mg/min	5 – 10	2(3) – 4(5) hod	bronchospazmus, tachykardia
Nitroglycerín	nie	0,3 – 3 mg/hod	1 – 3	5 – 15 min	cefalea
Fentolamín	0,5 – 1 mg	1 – 5 mg/min	1 – 2	3 – 5 min	tachykardia
Nitroprusid	nie	0,3 – 8 ug/min	30 s	3 – 5 min	hypotenzia, kyanidová toxicita
Urapidil	12,5 – 25 mg	5 – 30 mg/hod	3 – 5	4 – 6 hod	hypotenzia

**Tabuľka 8.** Základné parenterálne antihypertenzíva na liečbu hypertenznej krízy

Farmakodynamická skupina	Generické názvy
<b>Vazodilatanciá</b> priame vazodilatačné látky  ACEI	nitroprusid sodný, hydralazín (dihydralazín), nitroglycerín (glyceroli trinitras), isosorbidi dinitras enalapril
<b>Adrenergické inhibitory</b> α-blokátory β-blokátory duálne β-blokátory	fentolamín esmolol, metoprolol labetalol
<b>Piperazínové antihypertenzíva</b>	urapidil

komorového zlyhávania srdca (zhoršenie stavu predominantnou β-blokádou). Na druhej strane, karvedilol, ďalšia látka s α- a β-blokujúcimi účinkami, ale inými vlastnosťami, má priaznivý účinok pri kongestívnom zlyhavaní srdca. Labetalol redukuje systémovú cievnu rezistenciu a TK bez indukcie reflexnej tachykardie, alebo zmien v srdcovom výdaji. Udržanie renálneho krvného prietoku po redukcii TK naznačuje prítomnosť arteriolárnej renálnej dilatácie. Ako vyplýva z jeho farmakologických vlastností, labetalol by nemal byť používaný u pacientov s chronickou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou a bradykardiou. Tradične je spomínaná jeho indikácia na liečbu eklampsie/preeklampsie; v ďalších situáciách (okrem stavov s kontraindikáciou pre betablokáto) je tiež liekom voľby. V amerických Emergencies je najčastejšie používaným liekom (19, 20, 21, 22). Efekt liečby u pacientov s hypertenznými emergenciami je 92 %.

**Hydralazín (dihydralazín, DHL).** Znižuje predovšetkým diastolický TK, v porovnaní s endralazínom má vyšší výskyt vedľajších účinkov. Nie je vhodný na monoterapiu (výhodná je kombinácia s β-blokátormi). Neznižuje prietok krvi obličkami. Hydralazín je priamy arteriolárny vazodilatátor bez väčšieho vplyvu na venóznou kapacitanciu, čo má za následok reflexnú aktiváciu baroreceptorov, ktorá zvyšuje srdcovú frekvenciu, kontraktilitu myokardu a srdcový výdaj. Krvný tlak sa redukuje do 15 – 30 minút po

podaní hydralazínu. Jeho použitie je limitované pre pacientky s preeklampiou a eklampiou.

**Fentolamín.** Fentolamín je parenterálnym nešpecifickým α-adrenergickým blokátorom s rýchlym nástupom účinku a s relatívne krátkodobým účinkom. Jeho antihypertenzívny efekt je krátkodobý a môže byť nevyhnutné opakované podanie fentolamínu, aby sa dosiahla kontrola TK. U pacientov s ICHS môže fentolamín vyvolať anginu pectoris alebo IM. Je to liek voľby počas hypertenzných kríz vyvolaných nadbytkom cirkulujúcich katecholamínov, ako napr. feochromocytóm, interakciou inhibítorov MAO – tyramín.

**Enalaprilát.** Je biotransformovaný účinný metabolit enalaprilu. Má dlhý biologický polčas (12 – 24 hod), a relatívne pomalý nástup účinku (2 hod), ktorý je výhodný na zníženie incidencie a závažnosti fenoménu prvej dávky. Enalaprilát je jediným ACEI, ktorý je možné podať i. v. Je i. v. preparátom aktívnej, voľnej formy enalaprilu. Potláča tvorbu angiotenzínu II, účinného vazokonstriktora. Enalaprilát promptne znižuje TK a neovplyvňuje frekvenciu srdca. Jeho veľkou prednosťou je priaznivé pôsobenie na mozgovú cievnu autoreguláciu. Účinok pretrváva dlhšie než 24 hod; dĺžka účinku je však veľmi premenlivá (niekedy len cca 6 hod). Najčastejším vedľajším účinkom je hypotenzia. Riziko závažnej hypotenzie stúpa u pacientov s volumovou depléciou, najmä diuretickou liečbou a pri nefrogénnej hypertenzii.

**Tabuľka 9.** Liečba niektorých špecifických hypertenzných emergencií (2, adapt.)

Emergencia	Liek voľby	Kontraindikácia
Hypertenzná encefalopatia	nitrát, labetalol, esmolol, enalaprilát, urapidil	klonidín
Ťažká hypertenzia a CMP*	nitrát, urapidil, labetalol (BB); BKK	
Akútne zlyhanie LK	NTG, diuretikum, enalaprilát, urapidil	labetalol, BB
Ischémiia myokardu	NTG + BB + ev. urapidil	DHL
Disekujúca Ao aneurizma	nitrát (alebo urapidil) + BBI	DHL
Katecholamínové krízy	nitrát, urapidil + BB, fentolamín, labetalol	BB samotný
Akútne zlyhanie obličiek	urapidil, labetalol (furosemid, dialýza)	ACEI
Eklampsia	nitrát, labetalol, urapidil + BB	nitroprusid

\*Ischemická CMP nitrát, urapidil, BB; len pri súčasnom výskyte SZ, AKS, disekcie aorty

\*Hemoragická CMP nitrát, urapidil, BB, BKK DHP (nikardipín, nimodipín), verapamil  
DHP – dihydropyridín; SZ – zlyhávanie srdca; AKS – akútny koronárny syndróm

**Tabuľka 10.** Dávkovanie, nástup, trvanie účinku a vedľajšie účinky najčastejšie používaných s. l. a p. o. látok na liečbu hypertenzných urgentných stavov

Liečivo	Trieda	Dávka	Nástup účinku	Trvanie účinku	Vedľajšie účinky
nitroglycerín	VDL	0,4 – 0,8 mg	1 – 3 min	5 – 10 min	hypotenzia, cefalea
kaptopril	ACEI	6,5 – 50 mg	15 min	4 – 6 hod	hypotenzia, flush
labetalol	$\alpha$ - $\beta$ blokátor	100 – 200 mg	0,5 – 2 hod	8 – 12 hod	hypotenzia

### Blokátory kalciových kanálov (BKK).

Osvedčili sa najmä pri liečbe a prevencii vazospazmov pri subarachnoidálnom krvácaní; naopak, obava je z ich použitia pri ischemickej cievnej mozgovej príhode (CMP), kde môžu zhoršiť kolaterálny edém mozgu. Priaznivé skúsenosti sú s podávaním dihydropyridinových preparátov nikardipínu a nimodipínu a veľmi perspektívnym sa javí ultrakrátko pôsobiaci clevidipin, ktorý navodzuje selektívnu arteriolodilatáciu, vrátane koronárneho riečiska (18). S kontinuálnym podávaním verapamilu sú pri hypertenzných emergenciách menšie skúsenosti, ale je možné, že ho pri hypertenzných stavoch spojených s tachykardiou zbytočne zanedbávame (14).

**Furosemid.** Ako prídavok k antihypertenzívnemu prípravku sa podáva obyčajne i. v. účinné diuretikum, obyčajne furosemid. Samotný vysoký TK indukuje nátriurézu, ktorá spolu s častou sprievodnou nauzeou až vracaním vedie k deplécii tekutín a skôr k potrebe hydratácie než k použitiu diuretiku. Ak teda pacienti majú znížený plazmatický objem s natriurézou, a hlavne s nauzeou a vracaním, prídanie diuretík by mohlo byť nebezpečné. Furosemid je sulfonamidové diuretikum Henleho slučky. Po p. o. a najmä i. v. podaní má veľmi rýchly nástup účinku (po vnútrožilovej aplikácii do 10 min) a relatívne krátky biologický polčas (1,5 hod). Diuretická odpoveď stúpa so zvyšujúcou sa dávkou. Nezanedbateľný je i vazodilatačný efekt (napríklad po i. v. aplikácii pri pľúcnom edéme). Vylučuje sa prevažne obličkami. Jeho použitie je namieste pri srdcovom zlyhaní a pri edémových stavoch; ako liek prvej voľby pre ťažkú artériovú hypertenziu je málo účinný.

### Špecifická liečba jednotlivých hypertenzných emergentných stavov

Každý z klinických stavov má svoj špecifický prístup k nalievavosti i spôsobu liečby, vrátane výberu najvhodnejších antihypertenzív. Na riešenie hypertenzných neodkladných stavov nie je možné vytvoriť absolútne štandardný terapeutický prístup. Nie sú známe žiadne cieľové porovnávacie štúdie na výber jednotlivých látok zoradených v tomto zozname. V skutočnosti existuje len niekoľko málo klinických situácií, u ktorých jedna alebo ďalšia látka je viac-menej užitočná. Tabuľka 9 sumarizuje liečbu špecifických hypertenzných emergencií (alternatívne lieky voľby pri jednotlivých hypertenzných emergenciách, ich kontraindikácie pri jednotlivých špecifických situáciách). Liečba hypertenzných emergencií závisí od typu asociovaného poškodenia cieľových orgánov a náš prístup siaha od takmer neznižovania, alebo extrémne opatrné redukcie TK pri akútnej cievnej mozgovej príhode až po promptnú a agresívnu redukciu TK pri akútnom pľúcnom edéme alebo disekcii aorty. Vo väčšine ostatných prípadov sa navrhuje lekárom promptné, ale len čiastočné zníženie TK, s cieľom znížiť TK o < 25 % počas prvých hodín a potom postupovať opatrne ďalej. Všetky odporúčania v tejto oblasti, okrem tých v prípade NCMP, sú založené na skúsenostiach, pretože chýbajú akékoľvek pregnantné dôkazy porovnávajúce agresívny vs. konzervatívny prístup redukovania hodnôt TK a rozhodnutie o tom, ako postupovať by malo byť individualizované (25). Prognóza pacientov s hypertenznou krízou sa v poslednom čase výrazne zlepšila rozšírením výberu

antihypertenzív a ich dostupnosťou a dnes sa darí zvládnuť väčšinu pacientov v emergentnej hypertenznej kríze a 74 % liečených pacientov preživa 5 rokov. Naopak, ak nie je emergentná kríza liečená, ročná mortalita dosahuje 79 % (24).

### Urgentné (nalievavé) hypertenzné stavy

Sú to klinické situácie s izolovanými, značne zvýšenými hodnotami TK, ale bez závažnej symptomatológie manifestácie akútneho alebo progresívneho poškodenia cieľových orgánov, u ktorých je žiaduce znížiť krvný tlak behom niekoľkých hodín. TK býva vyšší ako 180/110 mm Hg (17). Naliehavé hypertenzné stavy možno zvládnuť p. o. podávanými liekmi s relatívne rýchlym nástupom účinku. V niektorých prípadoch vyžadujú hospitalizáciu, obvykle krátkodobú, s možnosťou pravidelného sledovania klinických a laboratórnych ukazovateľov; vhodné je vyhnúť sa „prestreleniu“ intenzity antihypertenznej liečby (25). Samotný zvýšený krvný tlak v neprítomnosti príznakov nového alebo progresívneho orgánového poškodenia len vzácnne vyžaduje neodkladnú liečbu. Niektoré z prípadov, uvedených v tabuľke 1, môžu byť skôr urgenciami než emergenciami, ak sú menej závažne vyjadrené. Tu sú zahrnutí niektorí pacienti s *akcelerovanou – malignou hypertenziou, perioperačnou hypertenziou, artériovou hypertenziou pri chronickom zlyhávaní srdca, „rebound“ hypertenziou alebo s hypertenziou pri menších popáleninách a krvácaní z nosa*. Rozdiel medzi emergentným a urgentným hypertenzným stavom je často vágny. Posledné spoločné odporúčanie EHS a EKS pojem urgentného hypertenzného stavu bez bližšieho komentára opustilo (rovnako tak pojem hypertenznej krízy) (25). Pokiaľ však hypertenzná kríza nie je riadne a včas liečená, chorí môžu rýchlo zomrieť z mozgových príčin alebo na zlyhanie srdca či obličiek.

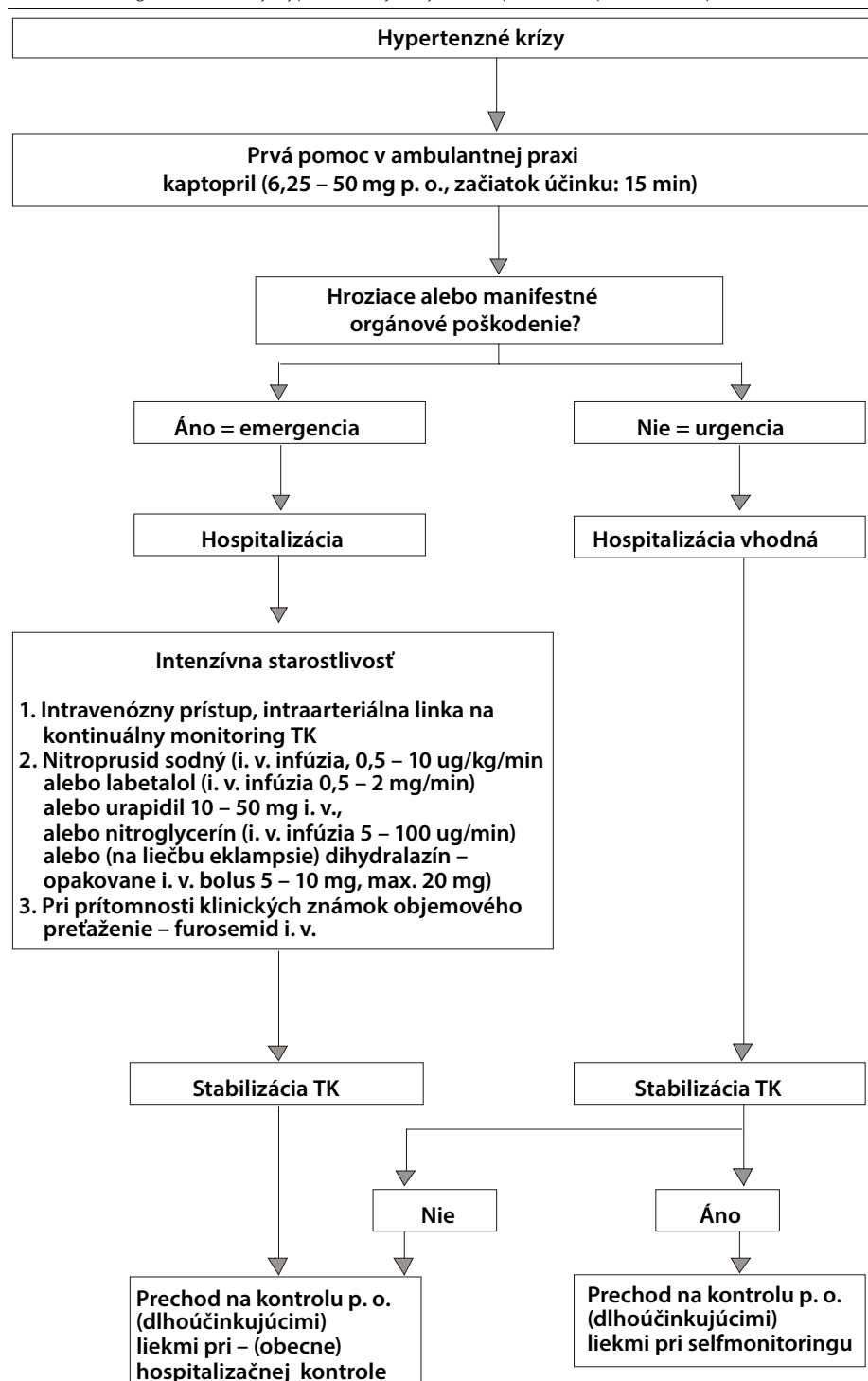
### Liečba hypertenzných urgentných stavov

#### Všeobecné princípy

Pri urgentných stavoch väčšinou vystačíme s menej razantným a pozvoľným znižovaním v časovom horizonte niekoľko hodín až 2 dní. Na zníženie tlaku krvi obvykle vystačíme s intenzívnejšou liečbou ( resp. doplnením doterajšími) p. o. antihypertenzívami. Ako prvá pomoc v ambulantnej praxi sa osvedčilo podanie krátko pôsobiaceho kaptoprilu (12,5 – 50 mg) ev. s diuretikom. Pri urgentných stavoch je teda možné niekedy vystačiť len s úpravou doterajšej p. o. liečby a pacienti

nemusia byť hospitalizovaní na JIS (16). Pred podaním antihypertenznej medikamentózne liečby by sme pacienta mali uložiť v polohe ležmo, v pokoji na 30 – 60 min. Normalizácia TK bola pozorovaná takmer u 30 %. Ak TK zostáva stále vysoký, mali by sme začať s antihypertenznou liečbou, s preferenciou s. l. alebo p. o. látok. Pomerne rýchlo znížime TK s. l. alebo p. o. podaním kaptoprilu (tabuľka 10). Táto liečba môže slúžiť i ako ambulantná prvá pomoc pred prevozom chorého do nemocnice. Lekári pohotovostných služieb by si však mali byť vedomí toho, že hypertenzné urgentné stavy sú často spôsobené prerušením predpísanej antihypertenznej liečby, takže väčšina pacientov môže byť liečená znovu začatou, predtým ordinovanou liečbou. Cieľom liečby je redukcia TK v časovom horizonte 24 hodín. Liečba p. o. alebo s. l. látkami si vyžaduje promptné a konsekventné sledovanie v nasledujúcich 24 hodinách. V prípade neúspechu liečby, pri jej zlyhaní alebo v špeciálnych situáciách liečime ako pri emergentných stavoch parenterálnymi antihypertenzívami. V týchto prípadoch parenterálne látky, ako napr. urapidil alebo labetalol, u ktorých je dokázaná účinnosť a bezpečnosť, môžu byť preferované za účelom zníženia TK u pacientov s hypertenzným urgentným stavom. Za stavy s hypertenznou urgenciou nepovažujeme prípady rozhodujúcej väčšiny pacientov, ktorí majú veľmi zvýšený TK, ale ktorí sú asymptomatickí a s nízkym rizikom prudko postupujúceho poškodenia cieľových orgánov. Pre označenie charakteru takého TK je vhodnejší termín „**nekontrolovaná závažná hypertenzia**“. Najmä na chirurgických oddeleniach, na pooperačných izbách, v domovoch ošetrovateľskej starostlivosti, sú za nebezpečnú úroveň vopred považované hodnoty TK 180/110 mm Hg; títo pacienti by však nemali automaticky užívať okamžite antihypertenznú liečbu. Skôr ako nevhodná preskripcia je na mieste adekvátne hľadanie príčiny prudkého vzostupu hodnôt TK a jej odstránenie – hypoxia, preplnený močový mechúr, bolesť, objemové preťaženie u pacienta po operácii, poruchy spánku, diskomfort pri závažných artrózach u pacientov v domácom ošetrovaní (3). Len ak TK zostáva nad hodnotou 180/110 mm Hg počas 15 – 30 minút, môže u týchto pacientov nastať potreba dodatočnej antihypertenznej liečby, ale nie rýchlo a prudko redukujúcej TK (a nie nifedipínom). Ak sú takéto vzostupy TK časté, majú sa podávať vhodné dávky dlhodobo pôsobiacich antihypertenzív. Pacienti s nekontrolovanou závažnou hypertenziou sú teda jednoducho pacienti s vysokým TK, často ako následok prerušenia predchádzajúcej liečby. Mali by pokračovať obvyklou p. o. liečbou, snáď s kombináciou antihypertenzných látok.

**Obrázok 1.** Algoritmus liečby hypertenznej krízy (voľne podľa Stimpela), (6, adapt.)



Vysvetlivky: *emergencia = hypertenzný emergentný stav; urgencia = hypertenzný urgentný stav*

Ak predchádzajúca liečba bola úspešná a dobre tolerovaná, liečebno-preventívny režim by mal byť obnovený, prípadne s vhodnými zmenami (doplnením). Vhodná je observácia niekoľko málo minút po poklese TK. Nevyžadujú nevyhnutne okamžitú liečbu.

#### Medikamentózna liečba hypertenzných urgentných stavov

Armamentárium na liečbu pacientov s hypertenzným urgentným stavom sa postupne

rozširuje. Najčastejšie používané látky sú zhrnuté v tabuľke 10. V tejto časti uvádzame iba látky, ktoré neboli charakterizované v predchádzajúcich častiach.

**Kaptopril** je p. o. aktívny ACEI, ktorý je rýchlo absorbovaný, má rýchly nástup účinku (30 – 60 min), čo je výhodné pri liečbe hypertenznej urgencie a pri začatí liečby artériovej hypertenzie u ambulatného pacienta, ktorého stačí ponechať približne 2 hod v ambulancii, pretože maximálny antihypertenzný efekt sa dostavuje

do 2 hod. Rýchly nástup účinku je naopak nevýhodný vzhľadom na častý výskyt výraznej hypotenzie po prvom podaní (fenomén prvej dávky) a vzhľadom na nežiaducu aktiváciu sympatiku. Má krátky biologický polčas (1 – 2 hod), účinok pretrváva 8 – 12 hod, čo môže byť nevýhodné pri dlhodobej terapii (nižší compliance pacienta pri nutnosti podávania 3-krát denne). Vylučuje sa obličkami. Podanie po jedle znižuje biologickú dostupnosť na polovicu. Vzhľadom na prítomnosť –SH skupiny v molekule má tiež antioxidantný účinok na lipoproteíny a znižuje vývoj tolerancie na nitráty. Antihypertenzný efekt obyčajne nie je mohutný, pokiaľ pacient nemá volumovú depléciu. Pacienti so stenózou arteria renalis môžu trpieť náhlou deterioráciou funkcie obličiek. Nežiaducimi účinkami sú prudké poklesy TK u pacientov s vysokou renínovou aktivitou.

## Záver

Za posledných 10 – 15 rokov na tému „hypertenzné krízy“ nemáme veľa noviniek. Liečba emergentných hypertenzných situácií napriek určitému pokroku zostáva stále prevažne empirická. Akútnym, život ohrozujúcim hypertenzným stavom je v písomníctve venovaný prekvapujúco malý priestor. Pritom ide o stavy, u ktorých by každý lekár veľmi ocenil jasné a dobre podložené odporúčania na diagnostiku a liečbu. Pri kritických stavoch sa však randomizované placebo kontrolované štúdie (nutné k získaniu dôkazov) organizujú iste veľmi ťažko (14). Stále prakticky nemáme k dispozícii údaje, ktoré by dokazovali, že liečba konkrétnymi liekmi ovplyvňuje mortalitu a morbiditu a že niektorý liek je preto výhodnejší ako iný (23). Preto odporúčania postupov vychádzajú predovšetkým

zo skúseností a názorov expertov (i keď niekedy kontroverzejšie). Prínosom by snáď mohlo byť v budúcnosti uvedenie nových, veľmi rýchlo a dobre tolerovaných liekov (14). Stále (a niekedy až veľmi opatrne), sú pojmy a liečebné postupy definované a formulované v odporúčaniach. A posledné z nich, európske odporúčania (25) dokonca pojednávajú už len o hypertenzných emergentných stavoch. Urgentné hypertenzné stavy nie sú zrejme pre malý praktický dosah vyčleňované ako klinická jednotka (14) a preto nie je spomínaný ani nadradený súhrnný termín hypertenzné krízy.

## Literatúra

- Balažovjeh I, Hnilica P jr. Terapeutický prístup k pacientovi s hypertenznou krízou. *Vnitř Léč.* 1996;42(7):477–480.
- Hirschl MM. Guidelines for the drug treatment of hypertensive crises. *Drugs.* 1995;50:991–1000.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the National Committee on prevention, detection, and treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med.* 1997;157:2413–2446.
- Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crises. *New Engl J Med.* 1990; 323:1029–1183.
- Kaplan NM. Clinical hypertension. 7th edition. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 444 s.
- Stimpel M. Arterial hypertension. Walter De Gruyter, Berlin; New York 1996, 356 s.
- Horký K. Terapie hypertenze. In: Horký K, et al. Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob. Univerzita Karlova, Praha 1992:106–139.
- Widimský Jsr. a kol. Hypertenze. 2. přeprac. vyd. Triton; Praha 2004, 590 s.
- Cífková R, Horký K, Widimský Jsr, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze-verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Léč.* 2004;50(9):709–722.
- Widimský Jsr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. *Cor et Vasa.* 2008;50:K3–16.
- Sninčák M. *Hypertenzné krízy.* TypoPress, Košice 2002; 98 s.
- Mirossay L, Mojžiš J, a kol. Základná farmakológia a farmakoterapia. In: Sninčák M. *Hypertenzné krízy. Liečba arteriálnej hypertenzie.* Equilibria; Košice 2006, s. 533.
- Hypertensive emergency and urgency. *Herz* 2004;29:354.
- Janota T, Widimský Jsr. Hypertenzní krize, emergentní a urgentní hypertenzné stavy-současný stav poznání a doporučení pro péče o tyto stavy. *Interv Akut Kardiol.* 2010;9(4):198–202.
- Slama M, Modeliar SS. Hypertension in the intensive care unit. *Curr Opin Kardiol* 2006;21:279–287.
- Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. Hypertensive urgencies and emergencies: Prevalence and clinical representation. *Hypertension.* 1996;27:144–147.
- Bender SR, Fong MW, Heitz S, et al. Characteristics and management of patients presenting to the emergency department with hypertensive urgency. *J Clin Hypertens.* 2006;8:12–18.
- Gradman AH, Vivas Y. New therapeutic perspective with clevidipine: an ultra-short-acting intravenous Ca<sup>2+</sup> channel blocker. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:1449–1457.
- Fenves AZ, Ram CV. Drug treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *Semin Nephrol.* 2005;25:272–280.
- Elliot WJ. Clinical features in the management of selected hypertensive emergencies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48:316–325.
- Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs.* 2008;68:283–297.
- Black HR, Elliott WJ. Hypertensive emergencies and urgencies. Hypertension-A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia 2007:517–524.
- Perez MI, Musini VM. Pharmacological intervention for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* 2008;22:596–607.
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and the ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28:1462–1536.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1281–1357.

**doc. MUDr. Marian Sninčák, PhD., mím. prof.**

Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF a VŠOÚG  
sv. Lukáša v Košiciach, n.o.  
Strojárska 13, 040 01 Košice  
marian.snincak@upjs.sk