

Artérová hypertenzia – súčasné klinické trendy 2020 – 2. časť

Virtuálne XVIII. sympóziu o artériovej hypertenzii v Prahe (Česká republika)

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.

Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva UPJŠ LF, Košice

Centrum pre hypertenziu, Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach, n. o.

Via pract., 2020;17(6):274-278

Podľa dlhodobej tradície každoročne vždy prvú stredu v apríli a v tomto roku 8. apríla 2020 sa v priestoroch Novomestskej radnice na Karlovom námestí v Prahe malo uskutočniť už XVIII. sympóziu venované aktuálnej problematike artériovej hypertenzie. Vzhľadom na epidemiologickú situáciu (COVID-19) sa uskutočnilo v náhradnom termíne a vo virtuálnej podobe dňa 23. júna 2020 s odkazom pre registrovaných účastníkov na online sledovanie sympózia na <https://youtu.be/-iHSFmUdV2k>.

Podujatie má dlhodobu prehľadnú postgraduálny charakter so zameraním na výskumné i klinicky aktuálne a zaujímavé témy. Sympóziu usporiadala Česká spoločnosť pre hypertenziu, z. s., pod odbornou záštitou Centra pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie III. internej kliniky Všeobecnej fakultnej nemocnice 1. lekárskej fakulty Karlovej univerzity a VFN v Prahe. Odborný program pripravil a zorganizoval prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc., predseda Českej spoločnosti pre hypertenziu, z. s.

Prípadné otázky pre prednášajúcich bolo možné položiť v priebehu prenosu prostredníctvom aplikácie slido na www.slido.com s kódom akcie #AHvirt. Podujatie bolo certifikované a záznam sympózia bol o niekoľko dní umiestnený na webových stránkach Českej spoločnosti pro hypertenziu <http://www.hypertension.cz/>. Z jeho bohatého programu sympózia vyberáme:

Diagnostické aspekty, sekundárna hypertenzia, obličky, nadobličky

Moderátor: doc. T. Zelinka, Praha

Katetrizácia nadobličkových žíl v diagnostike primárneho hyperaldos-

teronizmu. Kedy, prečo a kde vykonať odbery zo suprarenálnych žíl? Podľa pravidiel pre diagnostiku a liečbu PHA prijatých v roku 2016 sa katetrizácia nadobličkových žíl vykonáva u pacientov s už diagnostikovaným primárnym hyperaldosteronizmom (PHA), ktorý je jednou z najčastejších príčin sekundárnej AH. Je to predovšetkým u pacientov, ktorí súhlasia s možnou následnou operáciou. Slúži predovšetkým na odlišenie unilaterálnej a bilaterálnej formy PHA; výnimku tvoria pacienti do 35 rokov s dokázaným ložiskom jednej nadobličky, u ktorých predpokladáme, že toto ložisko je príčinou PHA. Prečo sa vykonávajú odbery zo suprarenálnych žíl? Je to predovšetkým preto, že včasná operácia u mladších pacientov vedie aj k úplnej normalizácii TK, u ostatných k výraznému zlepšeniu kontroly TK. Odbery v centrách majú vyššiu úspešnosť (vo VFN v Prahe od roku 2002 do februára 2020 celkom u 512 pacientov) a priemerná úspešnosť katetrizácie pravej nadobličkovej žily je 81 – 96 % na pracoviskách v centrách, 40 – 80 % mimo centier (Chayovan, 2019); záleží i na možnostiach a vybavení väčších pracovísk a skúsenostiach lekára hodnotiaceho výsledky (MUDr. L. Forejtová, Praha).

Nukleárna medicína pri artériovej hypertenzii. Nukleárna medicína má uplatnenie hlavne v manažmente pri sekundárnej AH, jej metódy sú veľmi dôležité pri feochromocytómoch a paragangliómoch, pri funkčných adenómoch kôry nadobličiek, pri scinti kôry nadobličiek s 131 I-norcholesterolom, FDG PET/CT na dôkaz vulnerabilných plakov. K dispozícii je rad moderných rádiofarmák (PPGL, 123 I-MIBG, 18F-DOPA, 68Ga-DOTA-SSA), štandardy, procedúry a postupy – čo a kedy – obsahujú odporúčania European

Association of Nuclear Medicine Practice Guideline Society z roku 2019. Hlavným problémom je obmedzená dostupnosť metód (napr. na českom trhu nie sú dostupné/ registrované), F-DOPA, norcholesterol, nemajú ani stanovenú úhradu; Ga-SSA pre PET/CT je obmedzený na gastroenterologicko-pankreatické a neurologické tumory. A FDG v plakoch ako marker KV rizika je v tejto chvíli experimentálnou indikáciou (MUDr. D. Zogala, Praha).

PPGL – Position statement ESH – stručné predstavenie. Na jar 2020 pracovná skupina pre endokrinnú AH ESH prezentovala stanovisko „PPGL – Position Statement ESH“ s pohľadom na genetiku, diagnostiku, manažment (ako postupovať a liečiť) a budúce smery výskumu feochromocytómu a paragangliómu. Kedy je teda dnes potrebné myslieť na stavy, pri ktorých by mal byť vykonaný skrining feochromocytómu a sympatického paragangliómu PPG (tabuľka 1)?

Poznatky Centra pre hypertenziu v Prahe svedčia o tom, že sympa-

Tabuľka 1. Stavy, pri ktorých by mal byť vykonaný skrining feochromocytómu a sympatického paragangliómu PPG (PPHGI – Position Statement ESH, 2020)

Príznaky a prejavy typické pre PPGL, a to spontánne i indukované

KV príhody (vrátane Takotsubo kardiomyopatie) s príznakmi/prejavmi typickými pre PPGL (KV príhoda môže byť prvou prezentáciou)

Incidentalóm nadobličky (s alebo bez AH) s denzitou 10 HU a vyššou

Chudí pacienti (BMI pod 25 kg/m²) s diabetes mellitus 2. typu alebo bez príznakov/prejavov typických pre nadbytok katecholamínov

Nosiči zárodočných mutácií jedného z génov spojených so vznikom FEO a PGL

Príznaky naznačujúce prítomnosť jedného zo syndrémov spojených so vznikom FEO a PGL

Positívna anamnéza alebo prítomnosť FEO/PGL v rodine

tické paragangliómy bývajú veľmi často diagnostikované histologicky až po operácii. Čo sa týka frekvencie príznakov a prejavov (prezentované výsledky nemecko-poľského konzorcia), častá je pre PPGL: artérová hypertenzia (90 %), zvýšená pulzová frekvencia (85 %), bledosť (81 %), tremor (65 %), palpácie (55 %), bolesti hlavy (46 %). Aj výsledky metaanalýzy výskytu príznakov a prejavov (Soltani a spol., 2015) potvrdzujú uvedenú paletu a frekvenciu, upozorňujú i na anxiozitu – 28,6 % (časté návštevy i psychiatra), a tiež hrudné (17,3 %) a brušné bolesti (16,5 %). KV komplikácie sú tiež časté, môžu sa vyskytnúť až v 20 % prípadov (Zelinka a spol., 2012), hlavne poruchy rytmu (5 %), typické sú fibrilácia predsieni, ale i život ohrozujúce komorové tachykardie; a vyskytujú sa i postihnutia myokardu – prejavy ischémie myokardu, najčastejšie (NSTEMI) a cerebravaskulárne komplikácie. Zvlášť u mužov okolo 47. roku života sa často (51,5 %) vyskytuje i DM (La Batide-Alanore a spol., 2003). A čo sa týka feochromocytómu, asi v 2/3 prípadov bývajú diagnostikované nie za pomoci symptómov, ale zistením tumoru nadobličky. Rozhodujúca väčšina feochromocytómov je teda dnes diagnostikovaná najskôr ako incidentalóm.

Záver. PPG sú vzácne nádory, dnes diagnostikované najčastejšie ako incidentalómy. Môžu byť život ohrozujúce (metastázy alebo KV prejavy). Najdôležitejšou časťou diagnózy je vôbec na PPGL pomyslieť; je nutné pacientov sústrediť do špecializovaných centier a všetkým navrhnúť genetické vyšetrenie na vylúčenie zárodnočnej mutácie spojenjej so vznikom PPGL (Doc. T. Zelinka, Praha).

Cushingov syndróm, update.

Príznakový súbor ochorenia je veľmi pestrý, zahŕňa symptomatológiu metabolického syndrómu (centrálne obezita, AH, DM, dyslipidémia), príznaky endokrinologické (hypotyreóza, hypogonadizmus, hyposomatropizmus, hyperandrogenizmus), poruchy telesného zloženia (redistribúcia tuky, atrofie kože a podkožia, svalové atrofie, osteoporóza), psychiatrické (depresívna porucha, psychózy, poruchy pamäti, nespavosť), hyperkoagulabilita (žilové trombózy, pľúcna embólia). Diferenciálne diagnosticky je užitočné pátrať po striách (prítomné asi v 50 % prípadov, pri hormonálne vyvinutých ochoreniach), os-

teoporóze, pacienti majú výrazne zvýšenú morbiditu a mortalitu KV, trombotické komplikácie žilové a artérové. V rizikovom profile pacientov sa uplatňuje obezita, AH, porucha glukózovej tolerancie, dyslipidémia a hyperkoagulačný stav, všetko rizikové faktory dominantne vedúce k ateroskleróze a ischemickej chorobe srdca. V diagnostike Cushingovho syndrómu je dôležité skríningové vyšetrenie a metódou voľby je tiež dexametazónový supresný test s nízkou dávkou (LDDST) voľného kortizolu. A ak už na diagnózu Cushingovho syndrómu myslíme, volíme klasickú triádu: voľný močový kortizol, nočná koncentrácia kortizolu a vyšetrenie slinného kortizolu (je ale náročné na štandardizáciu). Cieľom liečby Cushingovho syndrómu je normalizácia hormonálnej aktivity, resp. produkcie kortizolu, zníženie morbiditu a mortality, odstránenie etiologickej príčiny, normalizácia funkcie osi hypotalamus – hypofýza – nadobličky (HPA) a zabránenie či minimalizácia rizika recidívy. Pri liečbe morbus Cushing (hypofyzárna nadprodukcia ACTH) dominuje neurochirurgická liečba, stereotaktická radiačná terapia, medikamentózna liečba, bilaterálna adrenalectómia. Pri liečbe periférneho ochorenia Cushingovho syndrómu je obecným cieľom odstránenie tumoru nadobličky, chirurgický prístup (adrenalectómia) a medikamentózna liečba. Určité novinky sa objavujú v medikamentóznej liečbe: 1) pri trvajúcej hormonálnej aktivite po neúspešnom chirurgickom riešení a u pacientov, ktorí prekonal neurochirurgický zákrok s rezíduom adenómu hypofýzy, vykonala sa u nich rádioterapia a čakáme na nástup účinku, 2) k normalizácii alebo zníženiu hormonálnej aktivity v prípadoch, keď sa nám nedarí identifikovať zdroj nadprodukcie ACTH ako dočasné riešenie medzi vyšetovacími procedúrami alebo kontrolnými vyšetreniami, 3) k normalizácii alebo zníženiu hormonálnej aktivity u pacientov, u ktorých bola v prípade neúspechu medikamentózneho riešenia indikovaná bilaterálna adrenalectómia, 4) ako paliatívna liečba pri neoperabilných stavoch a metastázujúcich tumoroch produkujúcich kortizol či ACTH, 5) zvláštnou indikáciou je liečba pred chirurgickým riešením – medikamentózne zníženie hormonálnej aktivity predoperačne vedie ku korekcii metabo-

lických odchýlok, k zlepšeniu klinického stavu a pravdepodobne i k zníženiu frekvencie perioperačnej a pooperačnej morbiditu a mortality. Môžeme zasahovať na úrovni hypofýzy (dopamínergické agonisty, somatostatínové analógy, PPAR-gama agonisty a ďalšie); na úrovni nadobličky sú to inhibítory steroidogenézy – ketokonazol, metyrapón, mitotan, etomidat, aminoglutetimid. Novinkou je LCI699 osilodrostat, ktorý inhibuje 11beta-hydroxylázu a aldosterónsyntázu, s polčasom 4 h, s vyššou účinnosťou a dlhším polčasom ako metyrapón (prof. M. Kršek, Praha).

Renálne účinky ARNI u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca: údaje zo štúdií. Podľa odporúčani EKS o diagnostike a liečbe akútneho a chronického SZ (2016) rozoznávame zlyhávanie srdca so zachovanou (HFpEF), mid-range (HFmrEF) a s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF). Pacienti s HFpEF sú starší, obézni a majú častejšie AH a predsieňovú fibrilačnú dysrytmiu (FiP); pri oboch typoch SZ (HFpEF i HFrEF) je rovnaká renálna dysfunkcia (znížená glomerulárna filtrácia – GF nie je však náhodný laboratórny nález, ale práve znížená renálna funkcia je prediktorom negatívnej prognózy týchto pacientov, riziko KV endpointov je zvýšené o 10 – 15 %). U pacientov s chronickým SZ a zníženou GF je typické to, čomu hovoríme kardiorenálny syndróm – typ 2. V tomto prípade je typická znížená GF (má dve príčiny: venóznou kongesciou a nedostatočnú cievnou náplň riečiska pri zníženom výdaji srdca a hypoperfúzií obličiek). To je dôležité i z hľadiska liečby, pretože ak pacientov či už diuretikami, alebo dialyzačne zbavíme nadbytku tekutín, spočiatku je to efekt priaznivý; avšak ak postupujeme príliš radikálne a príliš rýchlo, tak renálnu funkciu ďalej zhoršíme, čo vidíme u pacientov pomerne často. Chronické SZ a obličiek sú stavy spojené so zníženou účinnosťou natriuretických peptidov; expresia a aktivita neprilyzínu je pri CHSZ vyššia, pričom jeho sérová hladina je prediktorom hospitalizácie pre SZ a KV mortality. Inhibícia neutrálnej endopeptidázy a zvýšenie hladín natriuretických peptidov je nový prístup; inhibítorom je sakubitril podávaný súčasne s valsartanom, ktorý inhibuje systém RAA pri KV ochoreniach (dochádza tým k inhibícii vazokonstrikcie a k zvýšeniu vazodilatácie). S týmto prístupom v liečbe,

so sakubitriľom/valsartanom, prebehli 2 veľké štúdie u pacientov s CHSZ so zníženou EF (PARADIGM-HF) a so zachovanou EF (PARAGON-HF). Štúdia PARADIGM-HF randomizovala 8 842 pacientov so SZ (NYHA II – IV a so zníženou EF $\leq 40\%$) k enalaprilu (2 x 10 mg) a sakubitriľu/valsartanu (2 x 200 mg denne) navyiac k odporúčenej terapii. Primárny endpoint – kompozit KV mortality alebo hospitalizácií pre SZ sa znížil v ramene s použitím liečby sakubitriľ/valsartan o 20 %; sakubitriľ/valsartan bol rovnako účinný u pacientov s chronickým renálnym ochorením (CKD) so zníženou GF a bez CKD (s normálnou GF), ale táto kombinácia neznižila riziko ESRD. Avšak sekundárna analýza, ktorá bola publikovaná neskôr s menším počtom pacientov, ukázala, že sakubitriľ/valsartan ovplyvnil rýchlosť straty GF, ktorá bola menšia ako v ramene pacientov liečených enalaprilom. V porovnaní s enalaprilom dochádza u pacientov liečených sakubitriľom/valsartanom k miernemu a neprogresívnemu zvýšeniu albuminúrie, ktorá však ďalej zostala stabilizovaná. Rýchlosť straty eGF bola vyššia u pacientov s DM než u pacientov bez diabetu, ale čo je dôležité, že sakubitriľ/valsartan spomalil rýchlosť straty eGF výraznejšie u pacientov s DM než u chorých bez diabetu.

Záver. Inhibícia neprilyzínu znižuje KV morbiditu a mortalitu u pacientov s CHSZ so zníženou EF (HFrEF); pri HFpEF bol potvrdený len hraničný efekt na hospitalizáciu pre SZ. U pacientov so zníženou eGF bol pri HFpEF dosiahnutý významný efekt na primárny cieľový parameter (KV mortality a hospitalizácia pre SZ). Inhibícia neprilyzínu spomaľuje u pacientov s HFrEF i HFpEF rýchlosť straty renálnej funkcie. Miesto sakubitriľu/valsartanu v liečbe CHSZ je teda v istej miere nefroprotektívne, ktorá nie je zatiaľ dostatočne jasne vysvetlená (prof. V. Tesar, Praha).

Účinky AT1-blokátorov na tlak krvi a renálne funkcie u pacientov s artériovou hypertenziou s CHRI – systematický prehľad a metaanalýza. Minulý rok bola publikovaná zaujímavá metaanalýza, ktorá sa týka pacientov s AH a s chronickým ochorením obličiek, v ktorej sa sledoval účinok sartanov. AH a chronické ochorenie obličiek (CKD) veľmi úzko súvisia, oba stavy sa spájajú s vysokým KV rizikom. AH s proteinúriou prispieva k progresii CKD

a zvyšuje KV i celkovú mortalitu. Liečba AH môže zmierniť tieto negatívne dopady, predovšetkým progresiu do štádia terminálneho zlyhania obličiek (ESRD) a výskyt KV príhod. Odporúčania ESH/EKS 2018 navrhujú cieľový TK $\leq 140/90$ mmHg a proteinúriu $< 1\text{ g}/24\text{ h}$; odporúčania ACC/AHA 2018 sú ešte prísnejšie a odporúčajú TK $< 130/80$ mmHg u všetkých pacientov vrátane CKD. Pri kontrole TK a renálnych funkcií zohráva zásadnú úlohu RAAS a blokátory tohto systému, sartany (AT1-blokátory) a inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín I (A I) na angiotenzín II (A II). ACEi boli efektívne v redukcii TK a znížení progresie renálnych funkcií a proteinúrie. Štúdie (IRMA-2, IDNT, REN, ORIENT) dokázali renoprotektívny efekt sartanov pri DM nezávisle od poklesu TK. Preto sa sartany a ACEi stali liekom prvej voľby u pacientov s AH a CKD. Odporúča sa začať liečbu monoterapiou alebo kombinovanou liečbou. V dostupných štúdiách, predovšetkým placebom kontrolovaných, boli zaradení pacienti s alebo bez AH alebo pacienti s normálnou alebo zníženou renálnou funkciou. Z toho dôvodu bol realizovaný systematický prehľad a metaanalýza o vplyve blokátorov receptorov angiotenzínu (ARB) na TK a renálne funkcie u presne definovaných pacientov: s komorbiditou AH a CKD (Burnier M, Linb S, Ruilope L, a spol., 2019). Z vybraných 24 štúdií (1998 – 2017) bol medián trvania 12 mesiacov, v 19 z nich boli pacienti liečení monoterapiou sartanmi, v 4 ich kombináciou s inými antihypertenzívami (diuretikami – zvlášť hydrochlórotiazidom – HCTZ, blokátormi kalciových kanálov – BKK) a 1 štúdia obsahovala pacientov liečených oboma zmienenými spôsobmi. Aké boli výsledky? Dokumentoval sa významný pokles TK u pacientov liečených sartanmi, pri ich monoterapii je pokles sTK v priemere o 12,6 mmHg a dTK o 6,52 mmHg (pri liečbe 2 mesiace až 1 rok). Pri dlhšie trvajúcej terapii bol zaznamenaný pokles sTK o 14,85 mmHg a dTK o 10,27 mmHg. Pri kombinovanej liečbe sartany + BKK a HCTZ boli výsledky podobné. Z renálnych efektov je najdôležitejší významný pokles PÚ u chorých liečených sartanmi (pokles v priemere o 0,6 g/l pri liečbe 8 týždňov až 1 rok, pri dlhšej liečbe bol pokles PÚ v priemere 0,9 g/l). Pri terapii sartany + HCTZ boli opäť výsledky podobné –

pokles PÚ v priemere o 1,4 g/l u liečených 8 týždňov až 1 rok, pri dlhšej terapii než 1 rok bol pokles PÚ v priemere o 0,33 g/l. Neboli zaznamenané významné zmeny v GFR ani v hladine sérového kreatinínu (výnimkou boli pacienti liečení kombináciou s tiazidmi 8 týždňov až 1 rok; u nich bol priemerný nárast kreatinínu o 0,2 mg/dl). Je teda možno potvrdiť pozitívne účinky sartanov v monoterapii alebo v kombinácii: významne znižujú TK a PÚ, bez signifikantného vplyvu na GFR, pričom lepšia kontrola TK sa dosiahne pri liečbe dlhšej ako 1 rok. Máme tak k dispozícii 2 spôsoby, ako spomaľiť progresiu chronického renálneho zlyhania (CHRI): 1) liečba kauzálného ochorenia, ktoré CKD vyvoláva, 2) je liečba rizikových faktorov (RF) progresie: AH, ktorá vedie ku glomerulárnej hyperfiltrácii a PÚ. Dôležitá je liečba zameraná na cieľové hodnoty TK u pacientov s CKD – odporúčaná hladina je 130/80 mmHg a menej, dolná hranica je sTK 110 – 120 mmHg. Nižšie hodnoty pri CKD sa spájajú s rýchlejšim zhoršovaním renálnych funkcií a zvýšenou mortalitou.

Z uvedenej štúdie vyplýva jednoznačný záver, že sartany sa odporúčajú ako lieky prvej voľby u pacientov s AH a CKD; PÚ je spojená s progresiou CKD u pacientov s aj bez DM. A ďalším podstatným kritériom je vplyv antihypertenzív na PÚ okrem ich antihypertenzívneho účinku (prof. M. Souček, Brno).

Terapeutické aspekty pri artériovej hypertenzii a jej komplikáciách

Moderátor: prof. J. Filipovský, Plzeň

Prečo je v liečbe artériovej hypertenzie dôležité rýchlo dosiahnuť cieľové hodnoty tlaku krvi? V medicíne máme stavy, pri ktorých je rýchlosť liečby veľmi dôležitá. Platí to pre urgentné stavy – napr. pre ischemický iktus, keď máme limit 180 min na podanie trombolýzy, 6 h na mechanickú trombektómiu, platí to pre STEMI – reperfúzia $\leq 12\text{ h}$. Na druhej strane sú neurgentné stavy – rýchlosť je dôležitá pri AH, diagnóze, pri ktorej sme si dlho mysleli opak, že je dôležitejšie postupne titrovať liečbu a jej efekt, vedení snahou nespôsobiť pacientovi symptomatickú hypotenziu. Dnes však vieme, že aj pri AH je rýchlosť dôležitá a rovnako

zachraňuje životy, ako je to pri iných urgentných stavoch. Prečo je dôležité začať liečbou AH včas aj u nízkorizikových pacientov? Dlhú vládla predstava, že u týchto mladších, nízkorizikových pacientov AH nevedie k orgánovým zmenám. V súčasnosti sa ale ukazuje pravý opak. Nedávno bola publikovaná štúdia, ktorá analyzovala vzťah medzi TK a štrukturálnymi zmenami mozgu u mladých pacientov s AH pomocou NMR u mladších pacientov v skupine 19 – 40 rokov (n = 423 zdravých dospelých). Ukázalo sa, že hodnoty sTK nad 120 mmHg (priemerne 125 mmHg) a dTK nad 80 mmHg (priemerne 84 mmHg) sú spojené so zmenami (znížením objemu) v oblasti sivej hmoty mozgu s atrofiou (Share HL, 2019). K podobným výsledkom dospela i štúdia z Framinghamu (Maillard, 2016), n = 1 903, priemerný vek 46 rokov, ktorá potvrdila, že zvýšená arteriálna tuhosť ako parameter cievneho starnutia bola asociovaná s poruchou integrity bielej hmoty corpus callosum a corona radiata a atrofiou sivej hmoty talamu. Na druhej strane, liečba antihypertenzívmi v tejto nízkorizikovej skupine poškodenie mozgu znižovali. V súčasnosti ale máme aj evidenciu (metaanalýza 5 randomizovaných štúdií) o tom, že farmakoterapia u osôb s AH 1. stupňa, v skupine nízkého a stredného rizika redukuje riziko CMP a ICHS o 34 % a mortalitu o 19 %. Momentálne aj odporúčania EHS/EKS 2018 apelujú na včasnejší terapeutický prístup i u týchto nízkorizikových pacientov a maximálne vyčkávanie so začatím antihypertenzívnej terapie 6 mesiacov. Odporúčaním pre bežnú prax je teda zrýchliť nasadzovanie antihypertenzívnej terapie u mladších nízkorizikových pacientov.

Druhou otázkou je, prečo rýchlo dosahovať kontrolu TK? Prvou štúdiou, ktorá sa zaoberala týmto problémom, bola retrospektívna analýza spárovaných údajov pacientov z USA (Grandman AH, 2013), v ktorej iniciálna terapia AH bola kombinácia dvoch antihypertenzív, n = 1 762 vs. štandardná postupná terapia up-titráciou podľa reakcie TK (n = 1 762) so záverom, že rýchlejšiu kontrolu TK dosiahneme kombinovanou liečbou, ktorá je spojená s nižším KV rizikom (znižovalo sa riziko IM, hospitalizácie pre SZ, i celkové KV riziko) v porovnaní s iniciálnou monoterapiou. Potvrdením týchto záverov

je európska štúdia, retrospektívna analýza údajov 44 534 pacientov z Lombardie, Taliansko (Reas F, 2018), ktorej cieľom bol výskyt KV komplikácií v 1. roku po nasadení antihypertenzívnej liečby (monoterapia, fixná dvojkombinácia). Táto štúdia znovu ukázala, že skorá iniciálna kombinovaná liečba rýchlejšie zabezpečuje kontrolu TK a znižuje KV riziko vo všetkých sledovaných end-pointoch (všetky KV príhody, ICHS, cerebrovaskulárne ochorenia, SZ, fibrilácia predsieni). Ak začneme intenzifikáciu antihypertenzívnej liečby skôr, podľa analýzy údajov štúdie 88 756 pacientov vo Veľkej Británii (Xu W, 2015) pri sledovaní primárneho cieľa: IM, CMP, SZ, mortalita sa dosiahli priaznivejšie výsledky; ak vyčkávame s intenzifikáciou dlhšie ako 1,5 mesiaca, KV riziko sa zvyšuje až o 25 %. Teda znovu, pre bežnú prax sa odporúča zrýchliť dosiahnutie kontroly TK, verifikovať kontrolu TK cca po 1 mesiac od nasadenia/intenzifikácie terapie.

A ako dosiahnuť rýchlu kontrolu TK? Aký algoritmus zvolíť? V minulosti sme začínali postupnou titráciou od monoterapie; dnes však vieme, že väčšina pacientov vyžaduje kombinovanú liečbu; ak totiž začneme monoterapiou, predlžuje sa čas na dosiahnutie kontroly TK, zvyšuje sa nedôvera pacienta k liečbe, zhoršuje sa compliance, zvyšuje sa riziko terapeutickú inercie lekára. Kombinovaná liečba je tak dnes základom iniciálnej liečby AH podľa odporúčaní z roku 2018 (1 pilulka v iniciálnej liečbe v duálnej kombinácii, najvhodnejšie ACEi/sartan + BKK alebo diuretikum). Austrálska retrospektívna analýza pacientov s AH (Simons LA, 2017) potvrdila, že fixná kombinácia oproti voľnej kombinácii tých istých komponentov sa spája s lepšou perzistenciou k liečbe, ktorá sa prejaví nižším KV rizikom. Aj preto, v súlade s odporúčaniami EHS/EKS 2018, by sme mali v súčasnosti začínať iniciálnu kombinovanú liečbu AH už aj pri AH 1. stupňa, s fixnou kombináciou (tr. odporúčania I), ktorú dnes vyžaduje 85 % všetkých a ktorá je spojená s lepšou prognózou. Ak dvojkombinácia nestačí, druhým krokom je trojkombinácia (ACEi/sartan + BKK + diuretikum) v 1 tabletku. Potvrdzuje to aj výsledok štúdie post-MONICA (Cífková R, 2019) o tom, ako od roku 1997 postupne stúpa percento pacientov, u ktorých používame trojkombináciu alebo

i viac antihypertenzív (zo 17 % na dnešných 43,9 %), pričom málo sa využívajú fixné kombinácie. Prejavuje sa to na nedostatočnej kontrole AH v ČR (30 % u mužov, 37 % u žien). Dôvodom sú aj prísnejšie (nižšie) cieľové hodnoty sTK u pacientov vo veku 18 – 65 rokov podľa EHS/EKS 2018 pri AH s DM, ICHS, CMP/TIA: smerovať k 130 mmHg alebo nižšie, ak sú tolerované, nie < 120 mmHg (MUDr. P. Wohlfahrt, Praha).

Diuretiká v liečbe AH a riziko zhubných nádorov. Je to problematika, ktorá sa skúma dlhé obdobie, a z času na čas sa aktuálne nastolí, ako napr. pred 2 rokmi (Pedersen et al., 2018), keď z dánskeho registra rakoviny vybrali prípady nemelanómových kožných nádorov (2004 – 2012), ako aj kontroly podľa veku a pohlavia v pomere 1 : 20 z populačných registrov. Pacienti, ktorí boli liečení hydrochlórotiazidom (HCTZ), mali podstatne vyššie riziko bazaliómu a spinocelulárneho karcinómu (až 4-krát vyššie), zvlášť ak liek používali dlhší čas: v priebehu 5,5 roka v dávke 25 mg denne. Vznikli tak pochybnosti, či je HCTZ bezpečný liek. Preto aj Český ústav kontroly liečiv vydal svoje stanovisko, ktoré bolo relatívne umiernené a upozorňovalo, aby sa pacienti, ktorí používajú HCTZ dlhší čas, vedeli správne chrániť pred rizikom oslnenia a UV žiarením (fotosenzibilizácia je totiž dôležitým predpokladaným faktorom v rozvoji kožných nádorov), a tiež na dôležitosť samovyšetrení a preventívnych prehliadok, ev. so zvážením zmeny liečby. Na druhej strane, išlo len o údaje z registra, ktoré nemusí byť tak úplne presné, navyše už koncom 80. rokov minulého storočia (Addo HA a spol., 1987) totiž fotosenzitivita s kožnou reakciou takto vyvolaná vymizla 3 mesiace po vysadení liečby. Vzhľadom na chemickú štruktúru všetkých bežne používaných diuretik, ktoré obsahujú v molekule sulfonamidovú skupinu a halogénové prvky (Kreuz R a spol., 2019), majú potenciál fotosenzitivizácie kože všetky tieto látky (HCTZ, bendroflumetazid, chlórtafidón, indapamid, furosemid). Diuretiká (D) sa tak zaraďujú k liekom, ktoré môžu vyvolať fotosenzitivitu (tiazidy a im podobné diuretiká, furosemid, sulfonamidové chemoterapeutiká, nesteroidné antireumatiká, tetracyklín). Vo viacerých epidemiologických sledovaniach, registroch i z predchádzajúceho obdobia a vo

veľkých súboroch boli tieto údaje rozporuplné, nejednotné. Zásadným problémom bol aj výber jedincov kontrolného súboru, u ktorých boli výsledky často inkonzistentné (kontroly neboli hypertenznými osobami, nebolo vždy známe trvanie AH, medikácia). Problém je aj v tom, že samotná AH je v istej súvislosti s mortalitou na zhubné nádory (napr. Parížska prospektívna štúdia, Filipovský et al., 1993 potvrdila, že riziko spojené s vysokým TK je významné pre pľúcne a gastrointestinálne nádory a je vyššie, ak medián rozloženia TK je nad stredným TK; títo pacienti majú o 50 – 60 % vyššie riziko úmrtia na zhubný nádor). Teda je vzťah AH a zhubných nádorov asociáciou alebo príčinou súvislosťou? Rizikové faktory týchto stavov sú spoločné (abdominálna obezita, alkohol, nedostatok pohybu, stravovacie návyky) a existuje aj biologická dispozícia na oba typy ochorení (proliferácia buniek cievnej steny, myokardu, porušená angiogenéza pri AH môže viesť k väčšiemu potenciálu malígnych chorení). Za veľmi podstatné sa považujú výsledky metaanalýzy prospektívnych randomizovaných štúdií o vzťahu antihypertenzívnej liečby a rizika zhubných nádorov. V štúdiu Bangalore a spol. 2011 sa zhrnuli výsledky 70 randomizovaných kontrolovaných štúdií u 324 168 osôb, priemerný čas 3,5 roka, minimálne obdobie sledovania 1 rok. Referenčné riziko incidencie rakoviny či rakoviny vo vzťahu k mortalite v placebovej skupine sa nelíšilo od skupín liečby jednotlivými antihypertenzívami s výnimkou kombinácie sartanov a ACEi. Neexistujú teda žiadne údaje z prospektívnych štúdií, ktoré by potvrdzovali, že niektoré z antihypertenzív spôsobuje zhubný nádor. Dôležitým problémom je tiež aj obsah kancerogénnych látok v liekoch, zvlášť s obsahom genotoxických látok, ktoré sa v niektorých krajinách, ako je Čína a India, dostali do liekov nesprávnym technologickým postupom a lieky museli byť stiahnuté z trhu (Byrd a spol., 2019).

Záver. Všetky diuretiká môžu vyvolať fotosenzitivitu. Fotosenzitivita je významná ale len u predisponovaných osôb severskej populácie citlivej na UV žiarenie (vyšší výskyt zhubných nádorov kože bol dokázaný v dánskom registri, ale nie v iných štúdiách). Prospektívne štúdie s antihypertenzívami poskytli celkom

negatívne výsledky ohľadom výskytu všetkých nádorov, až na kombináciu ACEi + sartany. Štúdie iného typu (prípady a kontrol) nie sú konzistentné. AH sama o sebe je spojená s vyššou incidenciou zhubných nádorov (dlhšie prežívanie liečených osôb s AH, tí sú navyše pravidelne kontrolovaní s vyšším záchytom iných ochorení). Potrebne je zaujímať sa, kde boli jednotlivé lieky vyrobené (prof. J. Filipovský, Plzeň).

Beta-blokátory a chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba (CHOBPCH). Európske odporúčania uvádzajú základné triedy farmák vhodných na iniciáciu i udržiavaciu liečbu AH, na monoterapiu i kombinovanú liečbu: 1) antihypertenzíva s najširším použitím (univerzálne antihypertenzíva) – ACEi, AT1-blokátory, BKK, diuretiká, beta-blokátory (BB), a 2) ďalšie antihypertenzíva vhodné na kombinovanú liečbu: alfa-blokátory a centrálné pôsobiace látky. CHOBPCH je v klinickej praxi veľmi časté ochorenie (celosvetovo až 174 miliónov os.), s narastajúcou prevenciou pre nikotinizmus v rozvojových krajinách a starnutie populácie v ekonomicky vyspelých štátoch. AH pri CHOBCH je veľmi častá a je spolu s dyslipidémiou, DM, obezitou a SZ najčastejšou komorbiditou u týchto osôb najmä v staršom veku. Koexistencia AH a CHOBPCH sa vyskytuje až u 2,5 % dospeléj populácie. Prítomnosť CHOBPCH ďalej zvyšuje KV riziko u osôb s AH, je potenciovane event. výskytom hypoxie. Anticholinergické látky a beta-2 mimetiká bežne používané v liečbe CHOBPCH potencujú riziko tachykardie a zvýšenia TK, komorbiditu (obezita, DM, SZ, recidivujúce infekty). Aké je postavenie beta-blokátorov pri CHOBPCH? Iste by sme mali pri CHOBPCH preferovať a favorizovať BB s najvyšším indexom kardioselektivity: nebivolol, metoprolol či bisoprolol. Prvá rozsiahlejšia observačná štúdia v Holandsku v roku 2010, n = 2 230 pacientov s CHOBPCH a súčasným KVO, follow-up 7 rokov, preukázala, že podávanie BB, trochu prekvapujúco, redukovalo v štúdiu mortalitu o 30 % a počet exacerbácií CHOBPCH o 27 %; s podobným benefitom BB i u pacientov bez KVO. Rad ďalších observačných štúdií s použitím BB pri CHOBPCH a ich metaanalýza (PLOS ONE, 2014) dokázali rovnako presvedčivý benefit so znížením celkovej mortality a súčasne i redukciami počtu exacerbácií

CHOBPCH. V jednej z mála prospektívnych štúdií s metoprololom verusus placebo pri CHOBPCH bez koincidujúceho KVO viedla liečba k zvýšenému počtu akútnych exacerbácií CHOBPCH. Na druhej strane, pri KV príhodách neboli významné rozdiely medzi týmito skupinami v porovnaní s placebom.

Záver. Ak sú kardioselektívne BB chorými s CHOBPCH dobre tolerované, zdá sa, že ich použitie je bezpečné. V prítomnosti SZ a CHOBPCH vedie použitie kardioselektívnych BB k zníženiu celkovej mortality. Podobné výsledky sa dosiahli pri použití BB i u pacientov s CHOBPCH a ICHS, po aortokoronárnom bypasse. Ako podávať BB u pacientov s CHOBPCH? Je potrebné používať výhradne BB, ktoré majú najvyšší index kardioselektivity v nízkych počiatkových dávkach. V prípade pochybností o prítomnosti podielu asthma bronchiale je potrebné pred začiatkom liečby vykonať funkčné vyšetrenie pľúc, príp. konzultovať s pneumológom. Navyšovať dávky BB veľmi pomaly a obozretne, s minimalizáciou rizika bronchospazmu, hypotenzie či bradykardie. V prípade pochybností o prítomnosti asthma bronchiale je vhodné pred začatím liečby vyšetrenie na prítomnosť zvýšených koncentrácií eozinofilov (nepriamy marker asthma bronchiale). V prípade emergentnej hypertenznej krízy u chorých s CHOBPCH by sme mali preferovať ultrakrátko pôsobiace selektívny esmolol s rýchlym nástupom účinku. U chorých s CHOBPCH a súčasnou AH by sme mali používať výhradne kardioselektívne BB. V súlade s terajšími konsenzuálnymi názormi to znižuje počet exacerbácií CHOBPCH a celkovú mortalitu, a to len v prípade súčasných presvedčivých indikácií liečby BB, ako je SZ či ICHS a pod. Napriek tomu, v kontradikcii s týmito konsenzuálnymi názormi z posledného obdobia sa kardioselektívne BB málo používajú u chorých s CHOBPCH a ďalšími indikáciami ich použitia (prof. J. Widimský Jr., Praha).

Pokračovanie v nasledujúcom čísle *Via practica*.

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., mim. prof.
Centrum pre hypertenziu
Vysokospecializovaný odborný ústav geriatrický
sv. Lukáša v Košiciach, n. o.
Strojárska 13, 040 01 Košice-Staré Mesto
marian.snincak@upjs.sk