

UVEREJNENÉ: 21.11.2013

LEKÁRSKE LISTY

Artériová hypertenzia: súčasné klinické trendy

Autor: doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc., prednosta Kliniky geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ Košice, Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie, Vysokošpecializovaný odborný ústav geriatrický sv. Lukáša v Košiciach n. o.

V apríli 2013 sa v historických priestoroch Novomestskej radnice v Prahe uskutočnilo už XI. sympóziu venované problematike artériovej hypertenzie. Podujatie má dlhodobý prehľadný postgraduálny charakter so zameraním na klinicky aktuálne a zaujímavé témy.

Usporiadalo ho a organizačne zaistilo Centrum pre výskum, diagnostiku a liečbu hypertenzie Všeobecnej fakultnej nemocnice - III. internej kliniky 1. Lekárskej fakulty Karlovej univerzity a VFN v Prahe a Česká spoločnosť pre hypertenziu, v spolupráci s Českou internistickou spoločnosťou ČLS JEP a Českou kardiologickou spoločnosťou. Budova s atraktívnymi historickými priestormi radnice na Karlovom námestí v Prahe leží v blízkosti jednej z najstarších lekárskech fakúlt v Európe. A celý objekt je nepochybne významnou pražskou pamiatkou, dejiskom búrlivých udalostí predhusitskej doby známych pod názvom prvá pražská defenestrácia (30. 7. 1419). Stavba začala už v roku 1348 za Karla IV. v období, ktoré v histórii krajiny vyneslo Čechy do centra európskej politiky a Praha samotná na mape umeleckých centier starého kontinentu zaujala významné miesto.

Metabolické aspekty, prevencia, liečba cievnych mozgových príhod

Od diétnej liečby hypertenzie k nutrigenetike a nutrigenomike (Š. Svačina, Praha). Podľa správy Svetovej zdravotníckej organizácie (Diéta, výživa a prevencia chronických ochorení, 2003) ovplyvňujú diétne faktory významne výskyt viac ako 75 % ochorení u človeka. Pri artériovej hypertenzii (AH) sa nutričné vplyvy pokladajú za jeden z hlavných vplyvov v jej patogenéze, podobne je tomu i pri úzko súvisiacich ochoreniach - obezite, diabetes mellitus 2. typu (DM2) a metabolickom syndróme (MS). Napriek úspechom v ich liečbe sú možnosti prevencie obmedzené; obvykle nevieme zatiaľ u konkrétneho jedinca, prečo ochorenie vzniká (i keď obvykle ide o negatívne vplyvy životného štýlu a genetickej predispozície, ktoré podľa dnešných názorov pôsobia vo významnej vzájomnej interakcii). Nutrigenetika sa zaoberá individuálnymi odlišnosťami podmienenými geneticky v reakcii na diétu; nutrigenomika študuje úlohu zložiek výživy v expresii génov. Tieto javy môžu vysvetliť naše bežné klinické skúsenosti - jeden pacient pri určitom nevhodnom životnom štýle ostane zdravý, nemá AH, DM, ani dyslipidémiu, nedostane infarkt myokardu (IM) ani nádorové ochorenie - iný naopak, pri omnoho menej nezdravom či veľmi zdravom životnom štýle na uvedené ochorenia bude trpieť. Je dnes takmer isté, že na tomto jave sa podieľa jednak rozdielna geneticky podmienená reakcia na diétne zmeny a jednak citlivosť či priamo rezistencia k priamemu ovplyvneniu genómu diétou. Predpokladá sa, že v budúcnosti snáď rozvoj našich znalostí o interakcii nutričných vplyvov a genómu zásadne zmení celú medicínu a umožní individualizovať genetiku i liečbu. Z nutričných vplyvov AH vyvolávajú nadmerný príjem kalórií, príjem alkoholu, nadmerný príjem soli, nedostatočný príjem draslíka a malý príjem ovocia a zeleniny (len neistý je vplyv nízkeho diétného vápniku a nízkych hladín omega-3 mastných kyselín. V diétnej liečbe AH používame obmedzenie soli a zvýšenie príjmu

zeleniny, ktorého efekt bol potvrdený v štúdií DASH. Pacientom bolo odporučené prijímať až 500 g zeleniny denne. Významné je i zníženie hmotnosti. AH patrí k chorobám, kde nutrigenetický a nutrigenomický výskum významne pokročil. Klasickým prípadom poznania princípov nutrigenetiky je výskum génov angiotenzinogénu, vzťahy k mutácii beta2-adrenoreceptorov či ovplyvnenie atriálneho natriuretického peptidu alebo poznanie polymorfizmu adducinu, proteínu renálnych tubulov. Pre celé populácie je dnes typická absencia pohybu, vysoký príjem energie, nezdravé zloženie diéty, najmä vysoký príjem živočíšneho tuku a nízky príjem ovocia a zeleniny. To súvisí s výskytom AH. Dnes nám neostáva nič iné, než orientovať preventívne opatrenia na celú populáciu. Zdá sa ale, že AH by mohla byť jedným z prvých ochorení, kde by mohla mať zmysel cieleňá diéta podľa genetického vyšetrenia jedinca, resp. budú môcť byť cieleňé preventívne opatrenia podľa nutrigenomických a nutrigenetických analýz.

Paradox obezity (H. Rosolová, Plzeň). Nadhmotnosť (NH) a obezita (O) definované podľa BMI sú považované už desiatky rokov za stavy spojené s vysokým rizikom kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Neskôr bolo dokázané, že len NH a obezita abdominálneho (centrálneho) typu je v asociácii s vysokým rizikom pre aterosklerózu a následne KVO a tiež pre DM2 (obezita je však v asociácii i s ďalšími ochoreniami, ochorením žlčníku, artritídami a artrózami, s radom malígnych ochorení a prináša i problémy psychosociálne, významne znižuje kvalitu života). Asociácia medzi hmotnosťou a tlakom krvi (TK) bola opakovane popísaná a potvrdená radom štúdií, mnohokrát boli študované mechanizmy, ktorými obezita vedie k zvyšovaniu TK (zvýšený srdcový výdaj, zvýšený objem krvi, retencia sodíka - zvýšená aktivita reninového systému (RAAS) a aktivita sympatického nervového systému). NH a O majú negatívne účinky na KV systém (KVS). Najmä mladší jedinci častejšie zomierajú na KVO v súvislosti s obezitou, ako je tomu u starších. Zaujímavým výsledkom je, že NH a O môže byť dokonca protektívna u chorých s KVO. Tento fenomén sa nazýva „paradox obezity“. V rozsiahlej štúdií 23 000 osôb s AH obézni pacienti horšie reagovali na antihypertenzívnu liečbu a pritom mali menší výskyt primárnych cieľov (IM, CMP, KV úmrtie). V podobnej analýze štúdie (SHEP) v liečenej skupiny pacientov starších ako 60 rokov s izolovanou systolickou hypertenziou (ISH) bol vzťah medzi BMI a výskytom cievnych mozgových príhod (CMP) a KV mortality v tvare krivky U. Obe štúdie potvrdili, že „paradox obezity“ u chorých s AH by mohol vznikáť v súvislosti s antihypertenznou liečbou. Paradox obezity bol popísaný väčšinou u chorých s AH liečených diuretikami (v štúdií ACCOMPLISH), kde pri rozdelení pacientov podľa BMI sa ukázalo, že primárne ciele sa vyskytovali relatívne o 40 % viac u štíhlych chorých v porovnaní s obéznymi. Tiazidové diuretiká môžu u chorých s normálnym BMI zvýšiť aktivitu sympatického nervového systému a RAAS a tak zvýšiť následne KV riziko. Finálnym výsledkom týchto analýz bolo odporúčenie, že blokátory vstupu kalcia do bunky (BKK, v tomto prípade amlodipin) by mali byť preferované u neobéznych vysoko rizikových pacientov s AH, a to predovšetkým u štíhlych jedincov s AH (Weber, Kongres AHA, 2012). Existencia paradoxu obezity je niekedy spochybňovaná a za príčinu jeho objavenia sa považujú metodické nezrovnalosti niektorých štúdií (Ferreira a spol., 2012). Paradox obezity pri KVO však nebol doteraz vylúčený; rad štúdií dokladá, že u chorých s KVO je vyššia hodnota BMI alebo podielu tukového tkaniva v asociácii s lepšou prognózou týchto pacientov. Mechanizmy paradoxu obezity nie sú doteraz celkom objasnené a sú zrejme rozdielneé pri rôznych KVO. Pri AH môže byť paradox obezity spojený s nevhodne zvolenou medikamentóznou antihypertenznou liečbou. U chorých s ischemickou chorobou srdca (ICHS) môže hrať väčšiu úlohu v patogenéze genetická predispozícia u chudých chorých, ktorá vedie k horšej prognóze. U pacientov s chronickým zlyhávaním srdca (CHSZ) súvisí paradox obezity viac s

metabolickým stavom organizmu. Jedná sa iste o veľmi zaujímavý paradox, ktorý by mal byť ďalej študovaný.

Antihypertenzné účinky inkretínovej liečby (M. Haluzík, Praha). Stúpajúca prevalencia obezity a DM2 je typickou črtou nielen vo všetkých vyspelých krajinách sveta, ale aj v Číne a Indii. Príčiny sú početné, dobre popísané, ale ich účinné ovplyvnenie je veľmi obťažné. Zmeny životného štýlu s výrazným obmedzením fyzickej aktivity a ľahkou dostupnosťou kaloricky bohatej potravy v kombinácii s genetickým nastavením nášho organizmu pre šetrenie energie vedie k postupnému zvyšovaniu hmotnosti. Obezita je potom výrazným rizikovým faktorom (RF) vzniku inzulínovej rezistencie a u predisponovaných osôb potom i DM2. Zároveň so vznikom diabetu sa tiež často rozvíjajú poruchy metabolizmu lipidov, artériová hypertenzia, prokoagulačný stav a rad ďalších odchýliek, ktoré spoločne nazývame ako metabolický syndróm či syndróm inzulínovej rezistencie. Táto kombinácia ochorení vedie v dlhodobom horizonte k výraznému zvýšeniu rizika KV morbidity a mortality. Hlavným cieľom komplexnej liečby u týchto chorých je zníženie KV rizika. Dlhodobé zníženie KV rizika je možné dosiahnuť tesnou kompenzáciou diabetu čo najskôr po diagnóze; efekt tesnej kompenzácie DM u predtým dlhodobo neuspokojivo liečených chorých je menej zreteľný. Veľmi účinná bez ohľadu na dĺžku trvania diabetu je komplexná intervencia niektorých ďalších RF, predovšetkým adekvátna liečba artériovej hypertenzie, dyslipidémie a zníženie hmotnosti. Súčasné antidiabetické lieky dokážu u radu pacientov kompenzáciu dočasne zlepšiť. Ich dlhodobá efektivita je však často obmedzená vedľajšími účinkami (predovšetkým postupným nárastom hmotnosti, zvýšeným výskytom hypoglykémie a u väčšiny pacientov vedie k progresívnemu znižovaniu funkcie beta-buniek). Z klasických antidiabetík má potvrdené kardioprotektívne účinky metformín, čiastočne tiež pioglitazon. V posledných piatich rokoch v liečbe DM2 je novým prístupom terapia založená na inkretinovom prístupe. Ako inkretíny označujeme dva hormóny produkované v tenkom čreve - glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1) a GIP - gastrický inhibičný polypeptid. U väčšiny pacientov s DM2 je prítomná dysfunkcia inkretínového systému prejavujúca sa nedostatočným vzostupom GLP-1 po požití potravy a zníženou citlivosťou beta-buniek pankreasu na účinky GIP a čiastočne i GLP-1. Patofyziologické dôsledky dysfunkcie inkretínového systému sú značné, ich klinická dôležitosť bola však plne objasnená a predovšetkým klinicky využitá až v poslednom desaťročí. Vzhľadom na krátky polčas GLP-1 (za niekoľko minút je inaktivovaný enzýmom DPP-4) nie je praktické využívať k liečbe DM2 podávanie GLP-1. Dva možné liečebné prístupy s využitím inkretínového systému sú tak založené jednak na podávaní inhibítorov DPP-4, tzv. gliptínov, ktoré predlžujú polčas endogénneho GLP-1 a jednak na podávaní tzv. GLP-1 agonistov, teda látok rezistentných k účinku DPP-4, ktoré stimulujú GLP-1 receptor. DPP-4 inhibítory (gliptíny) vedú k zníženiu predovšetkým postprandiálnej glykémie, s minimom nežiaducich účinkov, vrátane zanedbateľného výskytu hypoglykémie. Gliptíny sa tak zdajú byť výhodnou alternatívou k derivátom sulfonylurey, predovšetkým v začiatkových štádiách DM2. Výhodné však môže byť i ich kombináčné použitie v neskorších štádiách DM, vrátane kombinácie s bazálnym inzulínom. Ešte výraznejšiu reštitúciu účinku GLP-1 je možné dosiahnuť liečbou GLP-1 agonistami. Tieto lieky vedú u pacientov s DM2 k významnému zníženiu glykémie a glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c) vďaka zvýšenej stimulácii inzulínovej sekrécie a poklesu hladín glukagónu. Uvedené účinky sú rovnaké s gliptínmi, GLP-1 agonisty sú však kvantitatívne účinnejšie. Pri podávaní GLP-1 agonistov však oproti gliptínom dochádza tiež k zníženiu príjmu potravy, spomaleniu vyprázdňovania žalúdka, k poklesu telesnej hmotnosti a tiež k miernemu poklesu sTK a dTK. Inkretinová liečba má podľa vykonaných experimentálnych i klinických štúdií veľmi dobrý potenciál k ochrane proti KV komplikáciám. Dokázané boli pozitívne efekty GLP-1 aj GLP-1 agonistov i gliptínov

na myokard a endotelovú dysfunkciu, zlepšenie biomarkerov KV rizika, postprandiálnej lipémie. Pokles TK (najmä sTK) je zreteľný najmä v štúdiách s GLP-1 agonistami, zároveň však pri tejto liečbe obvykle mierne stúpa pulzová frekvencia. Nakoľko sa tieto priaznivé predbežné výsledky prenesú do ovplyvnenia KV morbidita a mortality, potvrdia s konečnou platnosťou až prospektívne KV štúdie s inkretínovými liekmi (EXAMINE s alogliptínom a SAVOR - TIMI so saxagliptínom), ktorých prvé výsledky by mali byť uverejnené už v tomto roku. Možno očakávať, že pozitívne výsledky týchto štúdií by mohli viesť k posilneniu postavenia inkretínovej liečby v algoritme terapie DM2.

Antiagregačná liečba pri hypertenzii (R. Cífková, Praha).

Artérová hypertenzia je spojená so zvýšením intravaskulárneho tlaku. Väčšinu jej komplikácií v súčasnej dobe však netvorí krvácanie, ale trombotické (ischemická choroba srdca - ICHS, ischemické cievne mozgové príhody - ICMP a ischemická choroba dolných končatín - ICHDK). Zatiaľ jedinou randomizovanou klinickou štúdiou, ktorá sa zaoberala otázkou, či pridanie nízkej dávky kyseliny acetylosalicylovej (ASA) k antihypertenznej liečbe zníži výskyt veľkých KV príhod, bola štúdia HOT (Hypertension Optimal Treatment). V tejto štúdii ASA prispela k ich významnému zníženiu o 15 % ($p = 0,03$); napr. výskyt všetkých infarktov myokardu (IM) bol v skupine s ASA znížený o 36 % ($p = 0,002$). Väčší prospech z tejto liečby bol nájdený u osôb so stredne zvýšenou hladinou kreatinémie. V incidencii CMP ale neboli rozdiely medzi skupinami používajúcimi ASA a placebo. Výsledky sa zdali natoľko presvedčivé, že nízka dávka ASA bola odporúčaná pacientom s AH starším ako 50 rokov bez predchádzajúceho KV ochorenia s vysokým KV rizikom (a najmä so zvýšenou kreatinémiou). Pre redukcii rizika hemoragickej CMP bolo odporúčané začať liečbu ASA po úprave hodnôt TK. Veľká metaanalýza 6 štúdií u 95 456 jedincov ukázala, že ASA znižuje riziko ischemických CMP u žien a IM u mužov (riziko krvácania bolo zvýšené približne rovnako u oboch pohlaví). Ďalšie štúdie, napr. veľká primárne preventívna štúdia s takmer 40 000 ženami dokázala zníženie rizika ischemických CMP; ASA však neovplyvnila riziko IM, ani úmrtí na KV ochorenie. A tak spolu s veľkým prekvapením, metaanalýzou randomizovaných kontrolovaných štúdií s ASA u pacientov s DM, spochybnili úlohu ASA v primárnej prevencii. Aj údaje získané z databázy Cochrane Systematic Review (Lip a spol., 2011) potvrdili, že podávanie ASA u pacientov síce znižuje riziko IM, ale súčasne zvyšuje riziko veľkého krvácania.

V tehotenstve sa vyskytuje v 2 - 5 % preeklampsia (dnes je definovaná ako forma gestačnej hypertenzie, vyvíja sa po 20. týždni tehotenstva), ktorá je sprevádzaná výraznou proteinúriou (PÚ). Predchádzajúca metaanalýza nepriniesla príliš presvedčivé dôkazy pre podávanie nízkej dávky ASA ako prevencie preeklampsie a odporúčané bolo podávať ASA len u žien s vysokým rizikom preeklampsie (preeklampsia v predchádzajúcom tehotenstve, rozvoj do 28. týždňa tehotenstva). V roku 2010 bola uverejnená prielomová nová metaanalýza (Bujold a spol., 2010) štúdií, v ktorých sa ASA začala podávať najneskôr v 16. týždni tehotenstva len ženám so stredným a vysokým rizikom preeklampsie. Riziko preeklampsie bolo znížené o 53 % a riziko intrauterinného spomalenia rastu plodu (IUGR) o 56 %. Výsledky tejto metaanalýzy ovplyvnili britské odporúčania pre hypertenziu v tehotenstve, ktoré publikoval NICE (2010), v ktorých je odporúčané používať 75 mg ASA denne od 12. týždňa tehotenstva do pôrodu. Rovnaké preventívne opatrenia sú súčasťou i najnovších odporúčaní českej spoločnosti pre hypertenziu (Filipovský a spol., 2012). Pre dnešnú prax z toho vyplýva: antiagregačná liečba je naďalej indikovaná u pacientov s AH s manifestným KVO (sekundárna prevencia). Prospech z liečby nízkou dávkou ASA u chorých s AH bez manifestného KVO nie je jednoznačný, pretože liečba je sprevádzaná výskytom krvácaných komplikácií (podávanie nízkej dávky

ASA možno odporučiť u pacientov s vysokým celkovým KV rizikom, najmä so zvýšenou kreatinémiou). Ženám so stredným a vysokým rizikom preeklampsie je odporúčané používať 75 mg ASA denne od 12. týždňa tehotenstva do pôrodu.

Prevenencia CMP u chorých s fibriláciou predsiení a hypertenziou (J. Šimek, Praha). Fibrilácia predsiení (FP) sa vyskytuje najčastejšie u chorých s pridruženými KVO. AH je spojená s relatívne nízkym rizikom vzniku FP (maximálne 2-násobné riziko oproti bežnej populácii). Pritom chlopňové chyby predstavujú až 8-krát vyššie riziko pre vznik dysrytmie a značne vysoké riziko predstavuje zlyhávanie srdca (SZ) - až 17-krát vyššie. Napriek tomu AH má u pacientov s FP vysokú prevalenciu - 60 až 80 %, čím vo všeobecnej populácii je tak najčastejším a najvýznamnejším RF pre rozvoj dysrytmie. Dilatácia ľavej predsieni na podklade zvýšenia plniacich tlakov ľavej komory s rozvojom degeneratívnych zmien v jej stene vytvára arytmogénny substrát pre vznik a udržanie FP. Dilatácia ľavej predsieni (ĽP) u pacientov s AH je pre rozvoj FP najvýznamnejším faktorom. Zmeny elektrofyziológických vlastností ĽP u chorých s AH bez anamnézy FP sú charakterizované spomaleným vedením vzruchu (rozšírenie vlny P na povrchovom EKG je citlivým markerom týchto zmien). Pacienti s FP majú v porovnaní so všeobecnou populáciou približne 5-násobné vyššie riziko CMP a prítomnosť AH toto riziko zvyšuje až 3-násobne. Riziko CMP a systémovej tromboembólie (STE) u chorých s AH a je pritom vyššie u žien (adjustovaný ročný výskyt CMP/STE u žien 4,0 %; 2,4 % u mužov). Tromboembolické ikty pri FP sú často spôsobené embolizáciou relatívne kompaktných a veľkých trombov z uška ľavej predsieni. Príhody preto majú závažnejší priebeh, s úvodnou stratou vedomia, väčším neurologickým deficitom i vyšším rizikom hemoragickej transformácie. V rozsiahlych retrospektívnych štúdiách u pacientov s FP s antikoagulačnou liečbou SPORIF III a SPORTIF V bol výskyt CMP/STE u chorých s kontrolovanou AH relatívne nízky a signifikantný vzostup rizika bol zreteľný až pri hodnotách sTK nad 140 mmHg. Pre dTK podobný vzťah pozorovaný nebol. U chorých s FP je teda sTK významnejším determinantom rizika CMP/STE ako dTK a kontrola TK významne prispieva k redukcii rizík. Vzťah medzi sTK a mortalitou mal charakter J krivky, kedy mortalita narastala pri najnižších a vyšších hodnotách sTK ako 130 mmHg. Riziko CMP/STE možno znížiť antikoagulačnou liečbou (AKL), katetrizačným či chirurgickým uzáverom uška ĽP. V odporúčaníach pre manažment FP (Camm a spol., 2010) bola vkladaná nádej do tzv. „upstream“ liečby, ktorá spočívala v redukcii rizika KV príhod intervenciou vyvolávajúcich faktorov pre vznik a udržanie dysrytmie. U chorých so SZ klinické štúdie demonštrovali, že liečba inhibítormi konvertázy angiotenzinu I (ACEI) či blokátormi receptorov AT1 pre angiotenzin II (ARB, AIIA, sartanmi) znižuje výskyt FP, v hypertenziologickej štúdii LIFE bola liečba losartanom spojená tiež s nižším výskytom FP ako terapia beta-blokátorom (BB) atenololom. V prospektívnych štúdiách sa však benefit terapie formátu „upstream“ nepodarilo presvedčivo potvrdiť. U chorých bez KVO chýba evidencia pre účinnosť tejto liečby v prevencii rekurencie FP a u chorých so SZ je liečba ACEI/ARB aj tak indikovaná. Aktualizované odporúčené postupy z roku 2012 sa preto už „upstream“ liečbou takmer nezaoberajú. Zostáva možnosť nasadenia ACEI/ARB spolu s antiarytmikom na zníženie rekurencie FP po elektrickej kardioverzii. Rozhodujúcu úlohu v tromboembolickej profylaxii u chorých s FP tak zohráva AKL, ktorá bola dlhé roky reprezentovaná vlastne len antagonistami vitamínu K (VKA). Napriek niektorým úskaliam pri tejto liečbe sa jednoznačne jedná o účinnú terapiu. Metaanalýza 29 klinických štúdií s vyše 28 000 pacientmi s FP dokázala, že AKL warfarínom v dostatočnej dávke (INR 2 až 3) redukuje výskyt CMP o 67 % a úmrtí na CMP o 26 %. Až 2/3 CMP u chorých s FP možno predísť antikoagulačnou liečbou VKA. Ale pri neuspokojivých hodnotách INR mimo liečebné okno narastá výskyt krvácajúcich a tromboembolických príhod. Podľa reportov Federálneho úradu pre lieky a potraviny (FDA) sa warfarín tak radí medzi 10

liekov s najvyšším počtom závažných nežiaducich účinkov. V posledných rokoch sa preto uskutočnili rozsiahle klinické štúdie s novými perorálnymi AKL, ktoré majú oproti warfarínu rad výhod: rýchlejší nástup a odznievanie účinku, fixné dávkovanie bez potreby laboratórneho monitorovania, minimálne interakcie s liekmi a potravinami, významná redukcia hemoragických iktov. Postupne na základe výsledkov štúdií boli schválené tri liečivá: dabigatran -priamy inhibítor trombinu a xabany - priame inhibítory faktoru Xa: rivaroxaban a apixaban. U pacientov s nevalvulárnou FP je perorálna AKL VKA či uvedenými novými antikoagulanciami dnes indikovaná na základe stratifikácie rizika tromboembólie pomocou skóre CHADS - VASc už od skóre 1 (stredné tromboembolické riziko). Perorálna AKL je u nich preferovaná pred protidoštičkovou liečbou ASA a klopidoogrelom, pričom uprednostňované sú novšie AKL (je to však limitované ekonomickými aspektmi). Dnes je pri FP v prevencii CMP/STE zreteľný masívny odklon od liečby ASA a podľa súčasných odporúčených postupov pre manažment FP je samotná prítomnosť AH dostačujúcou indikáciou na začiatok perorálnej AKL.

Endovaskulárna liečba ischemickej CMP (S. Heller, Praha). Efektívnejšia liečba ischemickej CMP sa stáva zásadnou KV témou. Na rozdiel od vysoko sledovanej, sofistikovanej a účelne zorganizovanej liečby pacientov s IM dlhodobo však bola na okraji záujmu. Situácia sa zmenila od dostupnosti nových stent retrievery s doplnkom aspiračnej trombektómie schválenej americkou FDA, s možnosťou dosiahnuť v priebehu relatívne krátkej procedúry až 80 % kompletnú rekanalizáciu uzáveru veľkých tepien (a. cerebri media, a. cerebri anterior, a. basilaris, vetvenie a. carotis interna) a obnoviť krvný tok prakticky v jednej polovici hemisféry. V súčasnosti je pri ICMP so závažným neurologickým deficitom odporúčané podanie intravenózne trombolýzy tPA do 4,5 hodín od vzniku symptómov. Je potvrdené, že systémová trombolýza (TLL) zlepšuje neurologické výsledky u pacientov (i keď celková mortalita nie je ovplyvnená). Intraartériová či endovaskulárna liečba ICMP je známa a používa sa už približne 30 rokov. Spočiatku spočívala v mechanickom rozrušení tromboembolu vodičom s mikrokatódom s lokálnym podaním fibrinolytika v mieste uzáveru priamo do tromboembolu. Výsledky tohto postupu v liečebnom okne 3 - 6 hodín od vzniku ťažkostí potvrdili klinické zlepšenie: v štúdiu PROACT II s používanou urokinázou až v 66 % prípadov došlo k rekanalizácii uzavretých tepien; 40 % chorých malo po liečbe priaznivý neurologický náález. Metaanalýza všetkých štúdií používajúcich intraartériovú TLL odhalila podobný rozdiel a tento paradox je ešte výraznejší pri použití mechanických rekanalizačných prostriedkov, pri stabilnej mortalite okolo 20 - 30 %. Hlavnou príčinou tejto diskrepancie je pravdepodobne veľkosť ložiska (rekanalizácia tepny zásobujúcej ložisko ischemie s nenávratným poškodením buniek nad 100 ml vedie k vzniku edému a prekrvácaniu ložiska pravidelne s fatálnymi dôsledkami) a tiež miera ireverzibility poškodenia mozgových buniek v okamihu liečby (ich prežívanie závisí predovšetkým na kolaterálnom obehu, ktorý je výrazne variabilný). Situácia je na rozdiel od IM (obvykle doštičková trombóza na stenóze, situáciu možno zvládnuť implantáciou stentu) komplikovanejšia v prípade ICMP, kedy ide väčšinou o embolizáciu rôzne starých hmôt a rozličnej povahy a sondovanie mozgových tepien a aspirácia trombu sú zložitejšie. Pacienti s ICMP prichádzajú neskôr (často od začiatku ťažkostí sú invalidizovaní poruchou hybnosti, reči a nemôžu sami si zavolať pomoc; veľká časť ischemických príhod nastane v spánku, často nie je možné presnejšie odhadnúť dobu vzniku ťažkostí, ktorá na rozdiel od IM je absolútne určujúca pre bezpečnosť podanej liečby). Zatiaľ stále nie je jasno v tom, ktorá je optimálna a prijateľne zdržujúca zobrazovacia metóda (nutnosťou je zodpovedať zásadné otázky: Aké veľké je ložisko? Rozsah ireverzibilného poškodenia? Ide o uzáver veľkej tepny?). Liečba chorých nie je v rukách jediného odboru, nutná je interdisciplinárna spolupráca, ktorá môže situáciu nakoniec celkom skomplikovať (neurológ, neurorádiológ - nutnosť 24-hodinového neurorádiologického servisu,

intervenčný angiológ, kardiológ, rádiológ, intubácia, intenzívna starostlivosť v priebehu výkonu, rehabilitačné lôžka, lôžka následnej starostlivosti; pacient s ICMP je oveľa náročnejší na ošetrovateľskú starostlivosť v horizonte neporovnateľne dlhším ako pacient s IM). Kým sa však jasne nepotvrdí, že včasná mechanická rekanalizácia uzáverov veľkých tepien je lepšia ako systémová TLL v randomizovanej štúdii, bude naďalej väčšina pacientov, ktorí prídu v časovom okne 4,5 hodiny, dostávať systémovú trombolýzu. V prípade proximálnych uzáverov, zvlášť dlhými trombami, bude tento postup vo vysokom percente neúčinný a títo pacienti budú odosielaní na endovaskulárnu liečbu, ale so všetkými známymi nevýhodami (strata času čakaním na účinok TLL, infarktové ložisko bude väčšie, zvýšené riziko krvácania do ložiska). Výnimkou môžu byť vysoko špecializované pracoviská, naďalej ale platí rovnica čas = mozog pre všetky druhy intravenózne i intraartériovej liečby. Uspokojivé výsledky sa dosiahnu až keď sa podarí výrazne skrátiť čas do doby perfúzie.

Ťažká hypertenzia, renálna denervácia, obličky, nadobličky

Kardiovaskulárna a celková mortalita pri primárnom hyperaldosteronizme (R. Holaj, Praha). Aldosterón je kľúčový fyziologický regulátor vodnej a elektrolytovej rovnováhy. Jeho nadbytok za prítomnosti diéty s vysokým obsahom sodíka zvyšuje TK. Vysoký TK spolu s prozápalovým a fibrotizačným účinkom aldosterónu na cievnu stenu spôsobuje a prehľbuje KV aterosklerózu. V súlade s týmito nálezmi sú vysoké hladiny aldosterónu spojené s mortalitou v skupinách jedincov so SZ a blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) pomocou antagonistov mineralokortikoidných receptorov zlepšuje výsledky v štúdiách chorých so SZ a po IM. Nedávno publikované epidemiologické štúdie predpokladajú, že primárny hyperaldosteronizmus (PA) je častejšie ochorenie, ako sa predpokladalo a niekoľko štúdií poskytlo dôkazy, že títo pacienti sú náchylní ku KV a renálnym komplikáciám. V štúdii Catenu a spol. (2007) nadbytok aldosterónu viedol k hypertrofii ľavej komory srdca a diastolickej dysfunkcii nezávisle na výške TK a dokonca, niekoľko štúdií potvrdilo vyšší výskyt KVO a a CMP u chorých s PA v porovnaní s esenciálnou hypertenziou. U chorých s PA bola zistená histologicky výraznejšia fibróza malých odporových tepien USG zvýšená intimo - mediálna hrúbka spoločnej karotídy v porovnaní s chorými s esenciálnou hypertenziou a porovnateľnou výškou TK. Je tak zrejmé, že PA je potrebné ihneď po odhalení ochorenia liečiť. Jednostrannú nadprodukcii aldosterónu možno liečiť adrenalectómiou -vedie k poklesu TK u 85 % a k normalizácii TK až v 60 % prípadov. U pacientov s obojstrannou nadprodukcii aldosterónu liečených antagonistom aldosterónových receptorov (spironolaktonom) bol zistený menej významný efekt na redukcii TK. Na druhej strane v štúdii Catenu a spol. (2008) chirurgická i farmakologická liečba znížila zvýšenú renálnu a KV morbiditu chorých s PA na úroveň ako u porovnateľnej skupiny chorých s esenciálnou hypertenziou. Podľa nemeckého registra pacientov s Connovým syndrómom sa ukazuje, že mortalita z akejkoľvek príčiny u chorých s PA je podobná mortalite chorých s rovnako závažnou primárnou hypertenziou. Chorí s PA v staršom veku a ďalšími ochoreniami ako DM, alebo ICHS majú vyššie riziko úmrtí a mali by preto byť dôsledne sledovaní v klinickej praxi.

Súčasný problémy diagnostiky feochromocytómov a paragangliómov so zameraním na nukleárnu medicínu (T. Zelinka, Praha). Paragangliómy (PGL) sú nádory odvodené z chromafinného tkaniva, ktoré sa nachádza v dreni nadobličiek (tieto označujeme ako feochromocytómy, FEO) alebo v tkanive sympatického alebo parasympatického nervového systému. Bývajú lokalizované do oblasti brucha, malej panvy a hrudníka a môžu byť sekrečne aktívne, s typickými klinickými prejavmi. Môžu sa vyskytovať v mnohopočetnej lokalizácii i s metastatickým rozsevom (toto je jediné kritérium malignity) i v rámci rôznych genetických syndrómov (do dneška boli odhalené mutácie už 11 génov

spojených s rizikom vzniku FEO a PGL). Mutácie jednotlivých génov určujú i správanie jednotlivých nádorov, môžu byť i rizikom pre vznik mnohopočetných a obojstranných nádorov či metastáz. Korelácia genotypu s metabolickým profilom robí tieto nádory veľmi zaujímavými a to isté platí i pre funkčné vyšetrenie, pretože možností, ako tieto nádory zobraziť, je väčšie množstvo. Za normálnych okolností pri FEO a PGL brucha alebo malej panvy sú tieto nádory diagnostikované pomocou CT alebo magnetickej rezonancie (MR). Vďaka nim sú často tieto nádory nájdené ako „náhodne zistené“ a diagnóza FEO/PGL je stanovená až následne biochemicky. Najčastejšou indikáciou funkčného zobrazenia je staging diagnostikovaného FEO/PGL. Obvykle sú to veľmi pomaly rastúce nádory, napriek tomu niektoré z nich môžu prekvapiť i rýchlou veľkostnou progresiou, viacložiskovým postihnutím, prítomnosťou vzdialených metastáz. Na posúdenie tohto rizika nám môže poslúžiť výsledok genetického vyšetrenia, ktorého výsledok však máme často s veľkým oneskorením. Za pomocný ukazovateľ pre uvedené riziká považujeme mladší vek (< 40 rokov), väčší nádor (> 3 - 4 cm), lokalizácia nádoru (PGL hrudníku, brucha, malej panvy) a nádory produkujúce len noradrenalin/normetanefrin či dopamin/methoxytyramin. Pravdepodobne sa obídeme bez funkčného zobrazenia u starších pacientov s malým (< 3 cm) FEO, ktorý produkuje adrenalin/metanefrin. Funkčné zobrazenie nám môže odhaliť nádory i v celkom inej lokalizácii než ich očakávame a je vhodné i u pacientov s potvrdeným nadbytkom katecholamínov, ale pomocou CT a MR sa nám nedarí nájsť primárny zdroj. Celkom nezastupiteľnú úlohu má nukleárna medicína pri restagingu FEO/PGL v priebehu liečby agresívnych nádorov, v prípade rekurencie ochorenia v prípade positivity biochemického vyšetrenia s predchádzajúcimi biochemickými známkami vyliečenia nádoru. V niektorých prípadoch potom môže byť výsledok funkčného zobrazenia indikáciou k terapeutickému podaniu radionuklidov. Indikáciou môže byť i pravidelný skrining nádorov u nositeľov mutácií génov spojených s výskytom PGL, najmä v oblasti hlavy a krku, ktoré bývajú klinicky biochemicky nemé a práve zobrazovacie metódy môžu umožniť skorší záchyt týchto tumorov. Scintigrafia s J (132) MIBG alebo s In (111) pentetreotidom (octreoscan) sú najčastejšie používané metódy na vyšetrenie FEO/PGL. Pozitrónová emisná tomografia (PET) ako predstaviteľ nových vyšetrovacích metód poskytuje v porovnaní s klasickým SPECT vyšetrením lepšiu rozlišovaciu schopnosť (7 - 10 mm) a je aj kvantitatívnym zobrazovacím vyšetrením (úroveň vychytávania rádiofarmaka v zobrazovanom tkanive). A výhodou je aj možnosť spojenia s veľmi kvalitným multidetektorovým CT, či MR. Z rádiofarmák je F (18) - dihydroxyfenylalanin (FDOPA) pre FEO/PGL už špecifický, je vhodný i pre ďalšie neuroendokrinné nádory a vykazuje výrazne lepšie výsledky v porovnaní s klasickým SPECT. V Európe je už registrovaný a tieto poznatky reflektujú už nové Odporúčania Európskej spoločnosti pre nukleárnu medicínu a tak sa FDOPA stáva metódou prvej voľby pri vyšetrení s FEO/PGL. Nukleárna medicína tak už má veľmi pevné postavenie v diagnostike FEO/PGL. PET vyšetrenie s rádiofarmakami, ktoré sú pre FEO/PGL špecifické potom poskytuje ešte presnejšie informácie než klasické vyšetrenia založené na SPECT. Vývoj v tejto oblasti je veľmi rýchly a nie je vylúčené, že v blízkej dobe sa dočkáme PET/MR pri vyšetrení feochromocytomov a paragangliómov v rutinnom klinickom použití.

Reninóm - vzácna príčina sekundárnej hypertenzie (B. Štrauch, Praha). Reninóm je nádor vychádzajúci z juxtaglomerulárneho aparátu obličky, ktorý produkuje nadmerné množstvo renínu, čo vedie k rozvoju sekundárneho hyperaldosteronizmu a s tým spojenej hypokaliémie, artériovej hypertenzie. Prvýkrát bol popísaný Robertsonom v roku 1967 a nezávisle na ňom Kiharom v roku 1968 (Robertson - Kiharov syndróm). Autori zverejnili recentnú kazuistiku 28-ročnej pacientky, predtým vrcholovej športovkyne, u ktorej sa v roku 2010 objavila ťažká AH (TK 210/140 mmHg) s recidivujúcou cefaleou, po nasadení liečby perindopril + indapamid na jar 2012 s normalizáciou

hodnôt TK a regresiou cefaley. Pre biochemické znaky sekundárneho hyperaldosteronizmu, neobjasnenú etiológiu ťažkej AH a sklon k hypokáliémii bola pacientka superkonziliárne vyšetrená v Centre pre hypertenziu III. internej kliniky VFN a 1. LF KU v Prahe, kde opakované vyšetrenie novej MR obličiek a nadobličiek preukázalo prekvapujúco nález ovoidnej intraparenchýmovej expanzie 25 x 30 mm v dolnej polovici pravej obličky. V októbri 2012 bola vykonaná urológom zamýšľaná parciálna nefrektómia vpravo s pokusom o resekciu tumoru; bez komplikácií sa však pri operačnom zákroku podarilo vykonať enukleáciu tumoru bez nutnosti nefrektómie. Na základe morfológie a výsledku histochemie popísal patológ tumor ako nádor z juxtaglomerulárnych buniek. V pooperačnom priebehu sa dokázal dobrý efekt operácie, došlo k normalizácii koncentrácie renínu a aldosterónu, káliémie a k poklesu hodnôt TK na normálne hodnoty bez antihypertenznej liečby, čo bolo potvrdené i 24-hodinovým monitorovaním TK. Kazuistika tak popisuje prípad vzácneho renín produkujúceho tumoru obličky - reninómu. Podľa publikovaných údajov bolo počas 40 rokov referované o 89 prípadoch reninómu, z toho len 28 u mužov. Reninóm sa vyskytuje najčastejšie vo veku medzi 10. - 30. rokom, častejšie u žien. Klinickými prejavmi sú stredne ťažká až ťažká AH spolu s hypokáliémiou a k typickým, ale nešpecifickým príznakom patria najčastejšie bolesť hlavy, menej často dvojité videnie, nevoľnosť, smäd, polyúria. Laboratórne je prítomný obraz sekundárneho hyperaldosteronizmu s výraznou až priemerne 12-násobnou eleváciou koncentrácie aldosterónu. Diagnosticky možno použiť CT obličiek s kontrastom alebo MR obličiek. Chirurgická terapia je jediným kauzálnym prístupom; vzhľadom na častú povrchovú lokalizáciu tumoru je snaha vykonať nefrón - šetriacu chirurgiu. Vedie vo väčšine prípadov k úplnému vyliečeniu. Na III. internej klinike 1. Lekárskej fakulty Karlovej univerzity a VFN v Prahe sa jednalo len u druhý prípad v histórii, prvý bol popísaný prof. Horkým v roku 1984.

(Dokončenie v LL č. 45)