

**UVEREJNENÉ: 16.12.2013**

## **MEDICAL PRACTICE**

### **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 Vysoko špecializovaný 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 (AH). Čitateľom prinášame pokračovanie správy z tohto podujatia.

#### **Ťažká hypertenzia, renálna denervácia, obličky, nadobličky**

Renálna denervácia pri hypertenzii (J. Widimský jr., Praha). AH je najčastejším KVO a súčasne najvýznamnejší RF cievnych mozgových príhod. Napriek pokrokom vo farmakologickej liečbe s dnešnou dostupnosťou najmenej 7 tried antihypertenzív sa dosahujú cieľové hodnoty TK stále len u menšiny jedincov. Rezistentná AH je definovaná ako zvýšenie TK  $\geq 140/90$  mmHg napriek použitiu najmenej 3-kombinácie antihypertenzív, vrátane diuretík. Tento typ hypertenzie sa vyskytuje podľa rôznych odhadov u 5 až 50 % všetkých hypertenzných chorých. V posledných rokoch sa začínajú skúšať nové nefarmakologické prístupy k liečbe rezistentnej hypertenzie. Zdá sa, že najsľubnejšie je vykonanie renálnej denervácie (RDN) - katetrizačnej renálnej sympatektómie pomocou rádiových prúdov aplikovaných do steny oboch renálnych tepien. V stene aa. renales prebiehajú aferentné a eferentné sympatické nervové vlákna a výrazné porušenie ich funkcie môže mať za výsledok zníženie renálnej vaskulárnej rezistencie a zníženie aktivity sympatického nervového systému na úrovni obličiek a mozgu s následným poklesom TK. Uskutočnilo sa niekoľko klinických štúdií, ktoré sledovali efektívnosť a bezpečnosť uvedenej metódy, ako napr. Symplicity HTN-1 (2011), Symplicity HTN-2 (Esler a spol., 2012) a rad ďalších, všetko však krátkodobých štúdií skúmajúcich antihypertenzné účinky RDN. Nedávno bol zverejnený prehľad celkovo 19 štúdií u celkovo 683 osôb s rezistentnou hypertenziou (Gosain a spol., 2013). Rozsah sledovania v týchto štúdiách bol rozdielny, 1 až 24 mesiacov a všetky štúdie uvedené v tomto prehľade popísali významné zníženie klinického sTK (18 - 36 mmHg) a dTK (9 - 15 mmHg) po vykonanej denervácii. Pri RDN ide o zaujímavú a potenciálne perspektívnu metódu, vedie však k celému radu nezodpovedaných otázok a problémov. Do štúdií bola napr. zaradená veľmi heterogénna skupina pacientov (nebola spoľahlivo vylúčená sekundárna AH); nebola presnejšie skúmaná otázka tzv. noncompliance k liečbe; mnohí pacienti používali len maximálne 3-kombináciu antihypertenzív, a len menšina z nich spironolakton a pod.; zreteľné je výrazné vypadnutie pacientov zo štúdie z nejasných dôvodov; výsledky sa opierajú výlučne o hodnoty TK merané v ordinácii (klinický TK); vzhľadom na multifaktoriálnu etiológiu AH s predpokladanou mozaikou viacerých vplyvov u jednotlivých pacientov zníženie aktivity sympatického nervového systému môže mať antihypertenzný efekt len u časti pacientov; rozdielne techniky na rôznych pracoviskách môžu tiež byť príčinou diskrepantných výsledkov. RDN podľa doterajších údajov nevedie k možnosti vysadenia antihypertenznej liečby a väčšina chorých naďalej musí používať kombinovanú

liečbu v nezmenenej miere. Je tak zrejmé, že až dlhotrvajúce klinické štúdie na väčších súboroch pacientov s častejším monitorovaním TK nám podajú detailnejší pohľad na význam renálnej denervácie.

Hypertenzia pri polycystických obličkách (V. Tesař, Praha). AH sa vyvíja pri väčšine chronických nefropatií v súvislosti s progresiou chronickej renálnej insuficiencie. Pri autozomálne dominantných polycystických obličkách (ADPKD) sa ale hypertenzia vyskytuje u 50 - 70 % pacientov už vo fáze, kedy majú ešte normálnu alebo len hranične zníženú renálnu funkciu, najčastejšie vo veku okolo 30 rokov. Expanzia cýst vedie k intrarenálnej ischémii, aktivácii RAAS a k vzniku a udržiavaniu hypertenzie. AH koreluje pri ADPKD s veľkosťou obličiek, proteinúriou, KV komplikáciami a progresiou do terminálneho štádia zlyhania obličiek. Je asociovaná nielen so zvýšeným objemom obličiek, ale tiež s hypertrofiou ľavej komory srdca. Vzostup indexu hmotnosti ľavej komory srdca sa objavuje u detí s ADPKD ešte skôr, v dobe, kedy je možno zachytiť vyššie (ale ešte normálne) hodnoty TK v porovnaní s rovnako starými kontrolnými osobami len pomocou ambulantnej monitorácie TK. Vzostupu indexu hmotnosti ľavej komory srdca možno predísť liečbou inhibítormi ACE. Existuje tesná korelácia medzi závažnosťou AH, hypertrofiou ľavej komory srdca, poklesom GF a progresívnym zväčšovaním renálnych cýst. Veľmi skorá liečba „normotenzných“ pacientov s ADPKD by teda mohla aspoň teoreticky predísť vývoju niektorých orgánových komplikácií a eventuálne i progresii chronickej renálnej insuficiencie. Hyperurikémia môže byť významným faktorom progresie renálnych cýst. Cieľom terapeutických intervencií by tak u pacientov s polycystickými obličkami mohla byť nielen proliferácia výstelky cýst a zväčšovanie objemu cýst, ale i ďalšie rizikové faktory progresie rastu cýst a renálnej insuficiencie, napr. hyperurikémia. Sľubným liečebným cieľom môžu byť tiež faktory ovplyvňujúce vaskularizáciu obličiek. Klinický priebeh ADPKD je veľmi variabilný. Optimálnou kontrolou TK je možné progresiu ADPKD spomaliť, nie však zastaviť. V súčasnej dobe nie je jasné, či máme u pacientov s ADPKD a normálnou funkciou obličiek usilovať o nižšie cieľové hodnoty TK než u pacientov s esenciálnou hypertenziou. Liekom voľby sú u pacientov s ADPKD inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu alebo blokátory receptorov pre angiotenzín. Nové lieky ovplyvňujúce rast renálnych cýst (napr. inhibítory V2 receptorov pre vazopresín) ovplyvňujú u pacientov s polycystickými obličkami a len mierne zníženou GF i progresiu renálnej insuficiencie. Nové terapeutické postupy sú účinné, ale toxické, a preto je potrebné identifikovať pacientov vo vysokom riziku progresie. Sú to pacienti s väčším objemom obličiek, AH, glomerulárnou hyperfiltráciou, mikroalbuminúriou, hyperurikémiou a pozitívnymi močovými markerami. Ďalšie štúdie by mali ukázať, či majú tieto lieky priaznivý vplyv i v pokročilejších fázach ochorenia a akým spôsobom ovplyvňujú hypertenziu, ktorá je s rastom cýst a progresiou chronickej renálnej insuficiencie asociovaná.

Hypertenzia pri IgA nefropatii (V. Monhart, Praha). IgA nefropatia (IgAN) je celosvetovo jednou z najčastejších primárnych glomerulonefritíd a tiež častou príčinou terminálneho zlyhania obličiek. Prvýkrát ju opísal v roku 1968 J. Berger po zavedení imunofluorescencie do histologického vyšetrovania obličiek. Najvyššiu prevalenciu má ochorenie v Ázii (30 - 40 %), v Austrálii a v Európe 10 - 20 %, najmenšia je v USA (5 %). Až 6-krát je častejšia u mužov, a vzniká najčastejšie u detí a v mladom veku; vzácna je u černochoch. Charakteristickým a diagnostickým morfológickým nálezom IgAN je difúzna granulárna depozícia imunoglobulínu A a C3 zložky komplementu v mezangiu pri imunofluorescenčnom vyšetrení tkaniva obličky získaného biopsiou. Časť chorých má zvýšenú hladinu IgA v sére, a IgAN je často spojená s určitým HLA fenotypom a ďalšími genetickými markermi (HLA - DR 4 sa vyskytuje až u 50 % chorých). Najčastejším klinickým prejavom IgAN je asymptomatická mikroskopická hematúria (HÚ) s proteinúriou (PÚ), ktorá nepresahuje 1 - 2 g/24 h. Pre deti a

mladistvých je typická častá rekurentná makroskopická HÚ, ktorej predchádza akútne ochorenie horných dýchacích ciest, alebo prínosových dutín. Okrem najčastejšej prvotnej renálnej manifestácie (Bergerova choroba) sa IgAN môže vyskytovať pri Henoch-Schönleinovej purpore, reumatoidnej artritíde, m. Bechterev, sarkoidóze, infekcii HIV. Prognózu ovplyvňuje vek, výška TK, veľkosť PÚ, stav renálnych funkcií a histologický nález v renálnej biopsii. Približne 20 - 30 % pacientov s IgAN dospeje za 20 rokov od diagnózy k potrebe náhrady funkcie obličiek dialýzou alebo transplantáciou. AH spolu s PÚ sú hlavnými nepriaznivými prognostickými znameniami. Prítomnosť AH v dobe stanovenia diagnózy sa podľa súčasných údajov pri IgAN v Českej republike pohybuje okolo 56,7 % pacientov. V materiáloch o prehodnotení európskych odporúčaní EHS/EKS u pacientov s DM, s metabolickým syndrómom, rizikom podľa projektu SCORE > 5 %, renálnou dysfunkciou, PÚ, po IM, po CMP sa navrhuje, aby u všetkých pacientov s AH bol TK znížovaný na 130 - 139/80 - 85 mmHg a potenciálne k dolným hraniciam tohto rozmedzia. Cieľom liečby nie je len redukcia renálneho (progresia IgAN), ale tiež KV rizika.

Okrem nefarmakologických opatrení je základom liečby preferenčné použitie antihypertenzív blokujúcich RAAS (KDIGO Clinical Practice guideline, 2012), pričom inhibítory ACE alebo blokátory AT1 receptorov (sartany) sa podávajú v maximálne tolerovanej dávke. Pri nedostatočnej kontrole TK sa pridávajú ďalšie vhodné antihypertenzíva, predovšetkým blokátory kalciových kanálov (BKK). Kombinácia s diuretikmi (D) zvyšuje antihypertenzný a antiproteinurický účinok inhibítorov ACE/sartanov a znižuje riziko hyperkaliémie. V súčasnosti sa preferujú tiazidom podobné diuretiká (indapamid), pri výraznejšom poklese renálnych funkcií sú nutné slučkové diuretiká. Dnes sa neodporúča predtým často používaná kombinácia ACEI so sartanmi s výnimkou pacientov s chronickým ochorením obličiek, u ktorých napriek dosiahnutiu cieľových hladín TK pretrváva PÚ > 1 g/24 h. Viackombinovaná liečba AH pri IgAN je často úspešná pri kontrole TK v dennej fáze; problémom je pretrvávanie poruchy fyziologického nočného poklesu TK v dobe spánku, zvlášť u jedincov so súčasnou liečbou kortikosteroidmi. Zdá sa, že ambulantné 24-hodinové monitorovanie TK je v porovnaní s meraním TK v ordinácii prínosnejšie na posúdenie kontroly AH u pacientov s IgAN.

### **Meranie TK, liečebné aspekty**

Automatické meranie TK v zdravotníckom zariadení (J. Filipovský, Plzeň). V súčasnej dobe využívame najmä tri spôsoby merania TK: je to klinické meranie v ordinácii (TK ord), domáce meranie TK pacientom (TK dom) a 24-hodinové ambulantné monitorovanie (AMTK). Všetky majú svoje výhody a nevýhody. Klinické meranie v ordinácii je najbežnejšie a najjednoduchšie a prakticky všetky prospektívne štúdie sú založené na takto meranom TK. Metóda TK meraného v domácich podmienkach je vhodná u adherentných chorých. Už v 90. rokoch minulého storočia bolo navrhnuté automatické meranie TK v zdravotníckom zariadení (TK auto). Meranie spočíva v tom, že pacient je usadený v pokojnej miestnosti bez prítomnosti zdravotníckeho personálu a po 5 minútach v sede mu je zmeraný TK automaticky pracujúcim prístrojom pracujúcim na oscilometrickom princípe. Obvykle prebieha 5 meraní v odstupe 1 minúty a výsledkom je priemer troch alebo piatich meraní. Tento spôsob vychádza zo štúdie Myersa a spol. (2011), ktorí ukázali na súbore 284 pacientov so systolickou hypertenziou, že zhruba od 3. merania sa hodnoty ustávajú na nižších hodnotách oproti prvým dvom meraniam, a že tieto hodnoty už sú relatívne stále (merania prebiehali po dvoch minútach). Tieto princípy majú za cieľ redukovať alebo úplne eliminovať efekt bieleho plášťa. TK auto zatiaľ nemá prospektívne morbiditné či mortalitné údaje, existujú však menšie štúdie ukazujúce na užitočnosť tohto spôsobu merania TK. Poskytuje veľmi konzistentné merania; pri troch rôznych návštevách v

porovnaní s uvedeným meraním TK ord mal oveľa vyššiu variabilitu, bol značne vyšší a diskrepancia sa týka najmä systolickej zložky. Pri porovnaní s ambulantným monitorovaním niekoľko štúdií ukázalo, že tento spôsob merania (TK auto) a priemer monitorovania TK v dennej perióde poskytujú prakticky rovnaké hodnoty, maximálne diferencie sTK sú 4 mm a pretože AMTK v dennej perióde a TK auto poskytujú veľmi podobné výsledky, bolo navrhnuté, aby za hranicu normality pre TK auto bola považovaná rovnaká hodnota ako pre denné AMTK, t. j. 135/85 mmHg. Ďalšia významná skutočnosť je korelácia TK auto s masou ľavej komory srdca, pretože hypertrofia ľavej komory predstavuje špecifickú orgánovú komplikáciu artériovej hypertenzie. Andreadis a spol. (2011) ukázali, že TK ord nekoreloval významne s masou ľavej komory srdca, ale TK auto, a najmä systolická zložka, vykazovali podobne významné korelácie s masou ľavej komory srdca ako AMTK v dennej perióde. Je tak možno konštatovať, že TK auto je vhodný spôsob merania, ktorý nám podáva cenné informácie o tlakovej záťaži organizmu, veľmi podobnej tej, akú poskytuje AMTK v dennej perióde. Meranie zatiaľ nie je príliš rozšírené (problémom v rade zdravotníckych zariadení je existencia pokojnej miestnosti bez prítomnosti zdravotníckeho personálu). V rade pracovišť sa to zatiaľ obvykle realizuje v čakárni oddelením pacienta napr. len zástenou; vážnym dôvodom je zatiaľ aj cena prístroja, okolo 600 - 1000 USD. Veľkou výhodou je však jednoduchosť merania, ktorá by umožnila rozšírenie i do ordinácií praktických lekárov, kde by toto vyšetrenie bolo vhodnejšie ako plošné vykonávanie AMTK. Bude dôležité tieto prístroje preto ďalej študovať a testovať v prospektívnych štúdiách, s vyhodnotením KV mortality a morbidity.

Je meranie variability TK skutočne klinickým prínosom? (J. Ceral, Hradec Králové). TK je veľmi premenlivou veličinou. Sú to fyziologické zmeny, musia nastávať a odpovedajú aktuálnemu stavu a potrebám organizmu. Existuje celý rad faktorov, ktoré ovplyvňujú okamžitú hodnotu TK. Je spolupodmienená aktivitou vegetatívneho nervového autonómneho systému. I medzi jednotlivými kontrakciami ľavej komory srdca dochádza k zmenám TK (sú spôsobené dýchaním, zmenami pulzovej frekvencie). Počas spánku TK fyziologicky klesá v súvislosti so zvýšeným tonusom parasympatického nervového systému; po prebudení aktivácia sympatiku vedie k včasnému rannému vzostupu TK. Ku krátkodobému vzostupu TK dochádza pri fyzickej námahe, alebo emočnom vzrušení. Absencia nárastu TK pri záťaži je naopak známkou zlyhávania srdca a má negatívny prognostický význam. A pri dlhodobých pozorovaniach sa zisťujú v letných mesiacoch priemerne nižšie hodnoty TK ako v zimnom období. Problémom však je otázka, či existuje nadmerná variabilita TK, ktorá by bola potom spojená eventuálne s vyšším KV rizikom. V rutinnej praxi potrebujeme všetci lekári vedieť, či a ako -akým spôsobom variabilitu TK vyšetrovať, ako ju interpretovať, prípadne ako liečebne reagovať. Existuje niekoľko spôsobov hodnotenia variability TK. Najčastejšie sa používa smerodajná odchýlka (SD) z priemeru viacerých meraní TK, býva vyjadrená variačným koeficientom (SD korigovaná priemerom). Zmeny TK sa dostali do popredia záujmu v súvislosti s rozvojom 24-h monitorovania TK za bežného životného rytmu. Veľa štúdií sa venovalo problematike poklesu nočného TK, prognostickému významu jej absencie, rannému vzostupu TK, denným maximálnym hodnotám TK a pod. Bolo poukazované na vzťah 24-hodinovej variability TK k postihnutiu cieľových orgánov (PCO) a ku KV riziku. Tieto otázky však doteraz neboli detailne uspokojivo vyriešené, niekedy majú dokonca protichodné závery. Prediktorom niektorých KV komplikácií (napr. CMP) dokonca nebola variabilita systolického TK, ale variabilita tlaku pulzového (PP); pre cievnú a celkovú mortalitu bola rizikovým faktorom variabilita diastolického TK (štúdia PROSPER, n = 5804, Poortvliet a spol, 2012). Pri pohľade na konkrétneho liečeného pacienta je rad faktorov, ktoré ovplyvňujú variabilitu TK medzi vyšetreniami (problematika samotného merania TK, všetky chyby ktoré ho sprevádzajú; meniace sa

časy vyšetrení, úmyselná nespolupráca, atď.). V prípade menšej non-compliance (všetkým pacientom sa nepodarí použiť všetky lieky pravidelne, a každý deň) sú výhodné lieky s dlhým biologickým polčasom, napr. v prípade chlortalidonu a amlodipinu bude mať prípadné jednorazové pozabudnutie v liečbe malý vplyv. Údaje dotýkajúce sa variability TK nie sú zďaleka definitívne. Chýbajú stále údaje prospektívne, zbierané za účelom prognostického významu variability TK a nadväzujúce intervenčné štúdie. Keď sa potvrdí, že variabilita TK je významným rizikovým faktorom, stále ešte nebude jasné, či bude v prospektívnych štúdiách ovplyvniteľná liekmi. Musíme tak dnes opatrne zdôrazňovať škodlivosť zmien TK, najmä u našich anxiózných pacientov, ktorí už majú svoje desivé predstavy o ideálnej hodnote TK.

Inhibícia aldosterónu pri hypertenzii: up date (O. Petrák, Praha). Nadmerne vystupňovaná aktivita RAAS patrí k dôležitým faktorom v patogenéze AH. Patologické pôsobenie aldosterónu spôsobuje AH a vedie k rozvoju (sub)klinického orgánového postihnutia, najmä myokardu a obličiek, pri esenciálnej AH a pri primárnom hyperaldosteronizme. V poslednom desaťročí stúpil záujem o lieky zo skupiny antagonistov mineralokortikoidných receptorov tak ako paralelne pribúdali dôkazy o ich kardio- a nefroprotektívite u chorých s AH a zlyhávaním srdca. Navyše ich orgáno-protektivný účinok je čiastočne nezávislý na poklese TK. Spironolakton je neselektívny antagonist mineralokortikoidných receptorov zaraďovaný medzi kálium šetriace diuretiká, ktorý bol dostupný pre rutinnú medicínu od 60. rokov minulého storočia. Je to vlastne pro-drug forma, ktorá sa pre navodenie biologického účinku musí najprv metabolizovať v pečeni na aktívnu formu (kanrenon). Má celkom dostatočne dlhý biologický polčas; viac ako 12 hodín u zdravých osôb, 24 hodín u pacientov so zlyhávaním srdca (a až 58 hodín u pacientov s cirhózou pečene) a tak sa môže podávať v jednej dennej dávke. Hlavný mechanizmus pôsobenia spočíva vo väzbe na mineralokortikoidné cytoplazmatické receptory v cieľových tkanivách, čím bráni väzbe aldosterónu. Najvýznamnejším cieľom sú bunky v distálnom tubule nefrónu, kde spironolakton spôsobuje nepriamu inhibíciu reabsorpcie sodíka na epiteliálnej strane tubulov a retenciu draslíka. Neselektivita spironolaktonu je príčinou jeho nežiaducich účinkov (súčasne totiž antagonizuje androgénne receptory) a vedie k širokej palete sexuálnych porúch u mužov i u žien. V súvislosti s jeho vplyvom na prsnú žľazu sa zvažovali i jeho možné kancerogénne účinky. Tieto domnienky vyvrátila veľká retrospektívna kohortová štúdia registra britských praktických lekárov, ktorá zahŕňala vyše 1 milión žien starších ako 55 rokov; incidencia karcinómu prsníka u 28 000 žien liečených spironolaktonom a sledovaných priemerne 4,1 roka sa nelíšila od kontrolnej skupiny, ktorá spironolakton nepoužíva (Mackenzie a spol., 2012). Rovnako sa nepotvrdili obavy z možnej renálnej toxicity spironolaktonu v škótskej štúdii na veľkom súbore pacientov. Nevyhnutné sú však pravidelné kontroly obličkových funkcií a elektrolytov v sére, najmä pri používaní liekov, ktoré môžu spôsobovať hyperkáliémiu a najmä v staršom veku, pri zvýšenej kreatinémii, súčasnej liečbe beta-blokátormi alebo trimetoprimom a pri súbežnej liečbe tiazidmi. V posledných rokoch bol vyvinutý eplerenon, ktorý má selektívnejšie účinky na mineralokortikoidné receptory, s minimálnymi antiandrogénnymi účinkami. Ide o priamo aktívnu formu lieku, ovšem s výrazne kratším biologickým účinkom (cca 3 - 4 hodiny), preto sa nevyhneme často podávaniu 2-krát denne. Na dosiahnutie ekvivalentného klinického efektu ako spironolakton sú potrebné tiež väčšinou aj vyššie dávky 18 kovacie schémy. Klinické indikácie pre použitie týchto liekov (blokátorov aldosteronových receptorov) sú dve: primárny hyperaldosteronizmus a rezistentná esenciálna hypertenzia. V prípade idiopatického, primárneho hyperaldosteronizmu je liečba blokátormi mineralokortikoidných receptorov kauzálna. Niektoré klinické sledovania naznačujú, že spironolakton môže byť užitočný pri liečbe rezistentnej artériovej hypertenzie, a to najmä u obéznych jedincov, či so syndrómom

spánkového apnoe. V niekoľkých štúdiách (ASCOT - BPLA, Chapman a spol., 2007; de Souza a spol., 2010; ASPIRANT, 2011) bolo potvrdené, že pridanie malej dávky spironolaktonu (25 -50 mg denne) k chronickej antihypertenznej medikácii vedie k ďalšiemu poklesu TK. Je možné predpokladať podobný efekt eplerenonu v terapii rezistentnej hypertenzie. Pre rezistentnú AH nám však chýbajú prospektívne kontrolované štúdie. Recentná prospektívna práca sledovala efekt pridania 50 mg eplerenonu do kombinovanej antihypertenznej liečby u 117 chorých s ťažkou esenciálnou AH, so významným poklesom klinického (-7/-4 mmHg) a 24-hodinového (-9/-4 mmHg) TK (Jansen a spol., 2013). Tieto vzťahy naznačujú zásadný vplyv aldosterónu na krvný obeh u chorých s rezistentnou AH. Nadmerná sekrécia aldosterónu bola popísaná u pacientov s obezitou a syndrómom spánkového apnoe, kde táto liečba môže byť efektívnejšia. Eplerenon je vhodnou alternatívou spironolaktonu pri rozvoji nežiaducich účinkov, jeho antihypertenzný efekt je však v porovnaní so spironolaktonom menší. Súčasný výskum nových blokátorov aldosterónu sa ubera dvoma smermi. V prvom rade je to vývoj nesteroidných blokátorov aldosterónového typu (DHP blokátory kalciového kanálu nimodipín, felodipín, nitrendipín - ich účinnosť v blokáde mineralokortikoidného receptora je porovnateľná s eplerenonom. Non-dihydropyridíny verapamil a diltiazem túto vlastnosť nemajú. Uvedené zistenia viedli k vývoju nových molekúl na báze dihydropyridínov s vlastnosťami mineralokortikoidných receptorov, zatiaľ sú tieto látky v klinickom testovaní. Druhou cestou je vývoj liekov selektívne blokujúcich aldosterón-syntázu (CYP11B2), enzým z rodiny cytochrómu P450. V súčasnosti sú testované dve farmaká. Vo fáze klinického skúšania je zatiaľ jediný liek, a to inhibítor aldosterón-syntázy a prvé výsledky vyzerajú nádejne.

Metabolicky neutrálna kombinácia antihypertenzív (J. Špinar, J. Vítovec, Brno). AH pre svoju prevalenciu v dospeljej populácii v priemyselovo vyspelých krajinách (20 - 50 %) predstavuje závažný zdravotnícky problém a je závažným RF CMP, ICHS a ischemickej choroby dolných končatín. Metaanalýzy populačných štúdií ukázali jednoznačnú závislosť CV a KV morbidity a mortality na výške TK. Od roku 2003 všetky medzinárodne rešpektované odporúčania uznávajú za AH tlak krvi  $\geq$  140/90 mmHg. Hodnoty platia pre všetky osoby staršie ako 18 rokov a pre diagnózu je dostatočná jedna zvýšená hodnota (sTK alebo dTK) zistená minimálne pri dvoch návštevách pri opakovanom meraní. Pre osoby mladšie ako 18 rokov je za AH považovaná hodnota väčšia ako 95. percentil pre daný vek. Priaznivý vplyv antihypertenznej liečby na koronárnu a cerebrovaskulárnu morbiditu a mortalitu bol dokázaný pri pokročilých formách AH, tiež pri miernej AH a od začiatku 90. rokov 20. storočia i pri AH vo vyššom veku a izolovanej systolickej hypertenzii starších osôb. V liečbe AH využívame nefarmakologické prístupy a farmakologickú liečbu. Liečbu AH možno začať monoterapiou, obvykle v nízkej dávke, alebo kombináciou dvoch liekov v nízkej dávke alebo fixnej kombinácii. Monoterapia AH býva úspešná maximálne u 30 % pacientov. U ostatných dosahujeme normalizáciu TK kombináciou dvoch a viacerých antihypertenzív. Základné skupiny antihypertenzív predstavujú ACEI, antagonisty receptora AT1 pre angiotenzín II (sartany, ARB, AIIA), dlhodobopôsobiace blokátory kalciových kanálov, diuretiká a betablokátory. Kombinovaná liečba antihypertenzívami s odlišným (a vzájomne sa doplňujúcim) mechanizmom pôsobenia je považovaná za najvýhodnejšiu stratégiu pri nedostatočnej kontrole TK. Vďaka aditívnemu antihypertenznému efektu, ktorý je sprevádzaný menším množstvom nežiaducich účinkov, túto stratégiu uprednostňujeme pred podávaním jedného liečiva vo vysokej dávke. V dôkladnej metaanalýze 42 štúdií bolo dokonca dokázané, že liečba 2-kombináciou antihypertenzív základných skupín je približne 5-krát účinnejšia ako zdvojnásobenie dávky jedného liečiva. Závislosť nežiaducich účinkov na dávke bola dokázaná pri tiazidových diuretikách, beta-blokátoroch a BKK. Jediným významným nežiaducim

účinkom, ktorého výskyt neovplyvňuje výška dávky, sa zdá byť kašeľ pri podávaní ACEI. Použitím kombinácie dvoch antihypertenzív v nižších dávkach dosiahneme porovnateľné zníženie TK s menším počtom nežiaducich účinkov. V niektorých prípadoch môže liek z inej skupiny „neutralizovať“ nežiaduce účinky lieku z druhej skupiny. Napr. výskyt periférnych opuchov pri liečbe DHP BKK v dôsledku vazodilatácie arteriol je zmiernený kombináciou s ACEI alebo sartanmi, ktoré vedú k vazodilatácii vo venóznej časti riečiska, a tým znižujú hydrostatický tlak v krvných kapilárach.

Stratégia založená na kombinácii antihypertenzív môže okrem toho navyše poskytovať účinnejšiu prevenciu KV príhod a PCO. Kombinácia blokátorov RAAS/BKK sa v poslednej dobe ukazuje ako zvlášť výhodná, predovšetkým vďaka kardio- a nefroprotektívnym účinkom, ktoré sa ukázali v porovnaní s inými 2-kombináciami antihypertenzív. Blokátory RAAS tlmia aktiváciu sympatiku a aktiváciu RAAS, ktorú vyvolávajú BKK. Negatívna Na bilancia spôsobená BKK prispieva k antihypertenznému účinku blokátorov RAAS. Blokátory RAAS navyše znižujú riziko periférnych opuchov, čo sú typické nežiaduce účinky BKK závislé na dávke. Uvedené zistenia robia z tejto kombinácie v súčasnosti preferovanú alternatívu, najmä u pacientov s prejavmi aterosklerózy, u jedincov s pridruženými metabolickými poruchami (DM, poruchou glukózovej tolerancie, metabolickým syndrómom) alebo s orgánovým postihnutím (nefropatie). Pacienti so sínusovým rytmom a frekvenciou srdca menej ako 70/min by mali mať v 2-kombinácii dihydropyridín a pacienti so sínusovým rytmom a srdcovou frekvenciou nad 70/min alebo pacienti s FP budú mať väčší prospech z verapamilu. Pri kombinácii blokátory RAAS/diuretiká sa mechanizmy účinku týchto dvoch liekových skupín vhodne dopĺňajú. Blokátory RAAS kompenzujú zvýšenie plazmatickej aktivity renínu, ktoré je vyvolané diuretikami. Vylučovanie solí spôsobené diuretikami tiež prispieva k antihypertenznému pôsobeniu blokátorov RAAS. Blokátory RAAS navyše tlmia nežiaduce účinky diuretík - upravujú elektrolytovú nerovnováhu (najmä hypokáliémiu) a kompenzujú metabolické riziká (hyperglykémiu). Diuretickou zložkou v našich podmienkach je najčastejšie hydrochlorotiazid, čo je v poslednej dobe kritizované. Ako najvhodnejší sa javí indapamid a chlortalidon. Napr. perindopril a indapamid boli použité vo veľkých štúdiách PROGRESS, ADVANCE a HYVET a metaanalýza ukazuje, že táto kombinácia je účinnejšia pri znížení TK a oddialení KV príhod a nezvyšuje výskyt nového DM. Štúdie ASCOT, HYVET a ADVANCE sú tiež jediné, ktoré dokazujú zníženie mortality. Kombinácia BKK/beta-blokátory: nevhodná je kombinácia beta-blokátorov s verapamilom, odporúčaná je s DHP. Kombinácia ACEi/sartany všeobecne nie je odporúčaná, podobne, kombinácia beta-blokátorov a diuretík sa považuje za menej vhodnú s ohľadom na potenciálne nežiaduce metabolické účinky. Potreba používať väčší počet liekov môže prispievať k nedostatočnej adherencii k liečbe, najmä u starších osôb s početnými komorbiditami. Jednou z ciest, ako compliance pacientov podporiť a zvýšiť je čo najviac zjednodušiť liečebný režim. K tomuto účelu je veľmi výhodné podávanie fixných kombinácií liečiv v jednej tabletky. Môžu byť prvým krokom v liečbe AH a /alebo nadväzujú ihneď na monoterapiu, ak je táto nedostatočne účinná. Veľkým pokrokom bolo zavedenie fixných kombinácií s rôznymi dávkami jednotlivých antihypertenzív, čo umožňuje titráciu dávok v kombinovanom preparáte.