

Current Opinion in
**Nephrology
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktoři:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Lippincott
Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in

Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 2** **Měření glomerulární filtrace v klinické praxi**
Ahmad Fawaz a Kamal F. Badr
- 7** **Cévní přístup a srdeční onemocnění – existuje mezi nimi nějaký vztah?**
Jennifer M. MacRae
- 12** **Antihypertenzní léčba obézních hypertoniků**
Marzena Chrostowska, Radosław Szczęch a Krzysztof Narkiewicz
- 18** **Léčba hypertenze a prevence cerebrovaskulárních onemocnění**
Massimo Volpe a Giuliano Tocci

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA
České vydání

Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins

Výběr článků a odborná redakce: Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, a prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2
IČ: 26158299; tel.: 224916916, fax: 224922436; e-mail: mt@medical-tribune.cz, www.medical-tribune.cz

Datum vydání: duben 2007

Periodicita: třikrát ročně

Šéfredaktor: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Prahel a Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Pořizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Redakce neodpovídá za obsah uveřejněné reklamy.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Abbott Laboratories neodpovídá za jejich obsah.

© 2007 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Novému časopisu na cestu ke čtenářům

„Nic z toho, co se dnes učíme, nám nevystačí na celý zbytek života. Naši předkové se mohli po celý svůj život spoléhat na to, co se dozvěděli ve škole; my se musíme učit nové věci každých pět let, nemáme-li být zcela z obrazu.“ Tato myšlenka, jakkoli zní aktuálně, zazněla již před více než 180 lety a jejím autorem je J. W. Goethe. Nicméně teprve naše století jí vtisklo skutečný smysl. Poznatková základna medicíny již dávno překročila kapacitu individuální paměti člověka a dále se exponenciálně rozvíjí. Nejméně 50 % léků a značná část diagnostických metod i terapeutických postupů, jež dnešní lékař během své praxe předepisuje a používá, vlastně v době jeho studií ještě neexistovala. Kdysi celistvá oblast medicíny se dnes rozpadá na téměř 300 samostatných disciplín, z nichž každá se objemem znalostí téměř vyrovná rozsahu celé lékařské vědy 17. století.

Tváří v tvář rostoucímu počtu časopisů i elektronických zdrojů informací se občas hovoří o „informační explozi“ – s tímto fenoménem moderní doby mají však zpravidla největší problém ti, kteří si nedokáží poradit ani s informačním objemem zcela minimálním. Specialista v jakémkoli oboru naopak dobře ví, že velkých tvůrčích osobností generujících nové informace, stejně jako hodnotných primárních zdrojů znalostí zdaleka není tolik, aby si je nedokázal uhlídat a naopak programově eliminovat téměř 95 % zdrojů, které pouze rozmnožují informační šum.

Výběr hodnotných (recenzovaných) publikací i zasvěcených přehledů současné problematiky je zpravidla v rukou nakladatele. Proto je skvělé, že existují nakladatelství schopná cíleně vyhledávat špičkové osobnosti daného oboru, vyžadovat od nich přehledové články a tyto články pravidelně publikovat. Takovým nakladatelstvím je i americký vydavatelský dům Lippincot Williams & Wilkins (Wolters Kluwer), v jehož rozsáhlém portfoliu produktů zaujímá významné místo i 23 titulů „Current Opinion in...“, zaměřených na jednotlivé lékařské specializace. Tyto časopisy si získaly ve všech zemích světa a ve všech oborech, pro něž vycházejí, mimořádnou oblibu. Je to dáno jejich originální koncepcí a obsahem tvořeným výhradně přehledovými články.

Vedoucími redaktory jednotlivých časopisů jsou špičkoví a celosvětově uznávaní odborníci jednotlivých disciplín. V redakčních radách pracují specialisté daného oboru z různých zemí celého světa. A konečně i editory jednotlivých čísel a autory jednotlivých přehledových článků jsou uznávaní odborníci a zkušení autoři, pověřeni zhodnocením relevantní literatury a zpracováním příslušného tématu. Shrnují v nich základní a podstatné nové poznatky základního, epidemiologického i klinického lékařského výzkumu, hodnotí je a začleňují do kontextu současné klinické medicíny. Každý z článků je doplněn seznamem pečlivě vybrané literatury, která je navíc autorem přehledového článku klasifikována.

Autoři přehledových článků dokáží z obrovského množství informací, dostupných ve světovém písemnictví, přednášených na světových vědeckých setkáních a prezentovaných na internetových stránkách, vytěžit cennou rudu nových a skutečně validních informací a předložit je čtenářům srozumitelným a prakticky využitelným způsobem: „Toto se dnes ví a bylo to prokázáno, a budete-li podle toho diagnostikovat a léčit své pacienty, můžete být vy i oni klidní – až se opět něco změní, budeme vás včas informovat.“

Jsm rádi, že nakladatelství MEDICAL TRIBUNE CZ může díky edukačnímu grantu společnosti Abbott alespoň část obsahu originálního časopisu „Current Opinion in Nephrology and Hypertension“ zpřístupnit českým lékařům. Jsme přesvědčeni, že vám tento časopis pomůže lépe se orientovat v dnes dostupných informacích a upozorní vás na to nejhodnotnější a nejzajímavější, co mění doslova před našima očima tvář současné medicíny ve vašem oboru.

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN
Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.
Vedoucí redaktoři české verze
Current Opinion in Nephrology and Hypertension

Mgr. Jaroslav Hořejší
Ředitel nakladatelství
MEDICAL TRIBUNE CZ

Měření glomerulární filtrace v klinické praxi

Ahmad Fawaz a Kamal F. Badr

Význam přehledu

Celosvětová prevalence chronické renální insuficience i prevalence jejích komplikací stoupá. Pro stanovení diagnózy, vyšetření a léčbu chronické renální insuficience je naprosto nezbytné stanovení glomerulární filtrace. Tento článek souhrnně pojednává o různých rovnicích používaných k výpočtu glomerulární filtrace a o jejich použitelnosti v klinické praxi.

Aktuální výsledky

V loňském roce byla značná pozornost věnována predikčním rovnicím pro stanovení glomerulární filtrace, zejména rovnicím použitým ve studii Modification of Diet in Renal Disease. Řada studií porovnávala přesnost predikční rovnice ze studie Modification of Diet in Renal Disease s rovnicí Cockcrofta a Gaulta. Důkladně se hodnotila výtěžnost těchto predikčních rovnic u různých skupin pacientů, jako například u pacientů s pokročilým srdečním selháním, u diabetiků, u pacientů po transplantaci ledviny a u běžné zdravé populace. Celkově vykazovala predikční rovnice ze studie Modification of Diet in Renal Disease přijatelnou spolehlivost a až na několik výjimek – které by měl lékař v klinické praxi brát na zřetel – se u různých skupin pacientů ukázala jako lepší než rovnice Cockcrofta a Gaulta.

Souhrn

Predikční rovnice pro stanovení glomerulární filtrace, zejména rovnice ze studie Modification of Diet in Renal Disease, je třeba v klinické praxi používat častěji. Vhodnost jejich použití u různých skupin pacientů potvrzuje stále více studií.

Klíčová slova

clearance kreatininu, glomerulární filtrace, chronická renální insuficience, predikční rovnice pro stanovení glomerulární filtrace, rovnice ze studie Modification of Diet in Renal Disease

Measuring filtration function in clinical practice
Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:643–647
© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Lebanon

Adresa pro korespondenci: Dr. Kamal F. Badr, Departments of Internal Medicine and Physiology, American University of Beirut, P.O. Box 11-0236, Riad El Solh 11072020, Beirut, Lebanon
E-mail: kbadr@aub.edu.lb

Zkratky

GF glomerulární filtrace
CHRI chronická renální insuficience
MDRD Modification of Diet in Renal Disease

Úvod

Chronická renální insuficience (CHRI) se rychle stává celosvětovým problémem zdravotnictví [1,2]. Hlavními faktory přispívajícími k celosvětovému nárůstu prevalence CHRI jsou stárnoucí populace a globální epidemie diabetes mellitus 2. typu [3]. Pro léčbu této skupiny pacientů je naprosto nezbytné včasné zjištění poruch renální funkce. Nejvýznamnějším ukazatelem celkové renální funkce je glomerulární filtrace [4,5]. V tomto článku probereme různé způsoby stanovení glomerulární filtrace, zejména predikční rovnice.

Definice chronické renální insuficience

CHRI je definována jako pokles glomerulární filtrace (GF) pod hodnotu 60 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu nebo jako přítomnost poškození ledvin po dobu tří měsíců nebo déle, bez ohledu na příčinu [6,7]. CHRI je klasifikována do několika stupňů na základě stanovení GF (tab. 1) [6]. U každého pacienta s hodnotou GF nižší než 60 ml/min/1,73 m² existuje zvýšené riziko renálních komplikací [5], jakými jsou anémie, hypertenze, malnutrice, nízké koncentrace sérového albuminu a kalcia, zvýšené sérové koncentrace fosfátů a parathormonu a snížená kvalita života [6]. Pokud jsou tyto komplikace zachyceny včas, lze je léčit účinněji [7–10]. Tito pacienti jsou zároveň považováni za skupinu s vysokým rizikem rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a vyžadují intenzivní sledování a léčbu [11–13]. Proto je nesmírně důležitá přesná, levná a široce dostupná metoda stanovení glomerulární filtrace.

Měření glomerulární filtrace

Za zlatý standard pro stanovování GF se obecně považuje měření vylučování exogenních látek, například inulinu, moči. Toto vyšetření je však v klinické praxi velmi složité, nákladné a nepraktické [14]. Proto se ke stanovení GF běžně používají endogenní markery filtrace, jako například kreatinin, jehož hodnoty lze určit ze vzorků moči a krve pacienta.

Sérový kreatinin

Koncentraci sérového kreatininu ovlivňuje kromě hodnoty GF i řada dalších faktorů. Tvorba kreatininu závisí především na svalové hmotě a na příjmu potravy. Proto existují rozdíly v závislosti na věku, pohlaví, rase, tělesném habitu a na stravě (tab. 2) [15,16]. Vylučování kreatininu závisí na tubulární exkreci, která se mění při užívání některých léků, například cimetidinu, a dále na extrarenálním vylučováním střevními bakteriemi, jež může být ovlivněno užíváním antibiotik [15,17]. Ani negativní korelace mezi GF a koncentrací kreatininu není lineární. Statisticky významné zvýšení sérové koncentrace kreatininu lze zjistit teprve při poklesu GF přibližně na polovinu fyziologické hodnoty. Při stanovo-

Tabulka 1 Stadia chronického onemocnění ledvin a doporučení pro klinickou praxi

Stadium	Popis	GF (ml/min)	Doporučení pro klinickou praxi
1	Poškození ledvin s fyziologickou hodnotou nebo ↑ GF	≥ 90	Diagnóza a léčba, pomalá progresse, snížení kardiiovaskulárního rizika
2	Postižení ledvin s mírným ↓ GF	60–89	Odhad progresse
3	Střední ↓ GF	30–59	Diagnóza a léčba komplikací
4	Závažné ↓ GF	15–29	Příprava na náhradu funkce ledvin
5	Selhání ledvin	< 15	Náhrada funkce ledvin

GF – glomerulární filtrace
Reprodukováno se svolením [6].

vání renální funkce proto není vhodné se řídit hodnotami sérového kreatininu.

Čtyřadvacetihodinová clearance kreatininu

Ke stanovení GF lze použít 24hodinového sběru moči. Výsledná hodnota vylučování kreatininu močí za 24 hodin se dělí hodnotou sérového kreatininu. Tento způsob výpočtu nadhodnocuje skutečnou hodnotu GF, protože kreati-

Tabulka 2 Faktory ovlivňující koncentraci sérového kreatininu

Faktor	Vliv na sérový kreatinin	Mechanismus/poznámka
Věk	Snížení	S věkem spojený úbytek svalové hmoty
Ženské pohlaví	Snížení	Menší objem svalové hmoty
Rasa		
Afroameričané	Zvýšení	Větší průměrný objem svalové hmoty u Afroameričanů
Strava		
Vegetariánská	Snížení	Snížená tvorba kreatininu
Konzumace vařených jídel	Zvýšení	Přechodné zvýšení tvorby kreatininu
Tělesný habitus		
Svalnatý	Zvýšení	Větší objem svalové hmoty
Malnutrice/úbytek svalové hmoty/amputace	Snížení	Menší objem svalové hmoty ± snížený příjem proteinů
Obezita	Beze změny	Větší objem hmoty je tvořen tukem, nikoli svaly
Léky		
Trimethoprim, cimetidin	Zvýšení	Snížená tubulární sekrece kreatininu
Ketokyseliny, některé cefalosporiny	Zvýšení	Interference s analýzou kreatininu metodou využívající alkalický pikrát

nin se nevylučuje pouze glomerulární filtrací, nýbrž i tubulární sekrecí. Mezi další nevýhody patří nutnost sběru moči v pravidelných intervalech, který je nepohodlný a v klinické praxi představuje zdroj mnoha chyb, k nimž dochází i vzhledem ke každodenním odchylkám ve vylučování kreatininu. Ukázalo se, že pro stanovení GF je použití predikčních rovnic založených na sérové koncentraci kreatininu spolehlivější než 24hodinový sběr moči [18].

Existují však výjimky, kdy je nutno 24hodinový sběr moči provádět. To platí zejména u pacientů s některými faktory, které nejsou v predikčních rovnicích zohledněny. Jedná se především o nemocné se zvláštní dietou (vegetariáni), s abnormální svalovou hmotou (při onemocnění kosterního svalstva, paraplegii nebo kvadruplegii, amputaci, malnutrici), těhotné ženy a obézní jedince (tab. 2).

Predikční rovnice pro výpočet glomerulární filtrace

Současná doporučení Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) jsou stoupenci toho, aby se GF stanovovala pomocí predikčních rovnic, které používají hodnoty sérového kreatininu, a aby byli pacienti vyhledáváni a klasifikováni podle stupně CHRI. Tyto rovnice umožňují rychle hodnotit renální funkce pomocí sérové koncentrace kreatininu a demografických a antropometrických údajů. K výpočtu se používají regresní techniky. Dvěma nejčastěji používanými rovnicemi u dospělých jedinců jsou rovnice Cockcrofta a Gaulta [19] a nedávno vypracovaná [20] a později zjednodušená rovnice ze studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Rovnice Cockcrofta a Gaulta

Rovnice Cockcrofta a Gaulta byla vytvořena v roce 1976 s použitím souboru 249 pacientů [19]. Rovnice vypadá takto:

$$C_{cr} \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{věk}) \times \text{hmotnost}] / (72 \times S_{cr}) \times 0,85 \text{ (u žen)},$$

kde věk je vyjádřen v letech, hmotnost v kilogramech a sérový kreatinin v miligramech na decilitr.

Přesnost rovnice při stanovování clearance kreatininu z 24hodinového sběru moče byla hodnocena v mnoha publikacích. Přestože rovnice údaj GF nadhodnocuje [22], jelikož zároveň dochází k tubulárnímu vylučování kreatininu, v klinické praxi představuje pro hodnocení funkce ledvin vhodnější alternativu než samotný sérový kreatinin.

Rovnice podle studie Modification of Diet in Renal Disease

Program National Kidney Disease Education Program (NKDEP) organizací National Institute of Diabetes and Disease of the Kidney (NIDDK), National Kidney Foundation (NKF) a American Society of Nephrology doporučuje stanovování GF ze sérového kreatininu pomocí predikční rovnice ze studie MDRD. Tato rovnice byla vypracována v roce 1999 za použití velkého souboru 1 628 pacientů se širokým

spektrům chronických onemocnění ledvin [21]. Rovnice vypadá takto:

$$GF = 186 \times (P_{cr}) - 1,154 \times (\text{věk}) - 0,203 \\ \times (0,742 \text{ u žen}) \times (1,210 \text{ u černochů}),$$

kde GF je vyjádřena v mililitrech za minutu na $1,73 \text{ m}^2$, P_{cr} je sérový kreatinin v miligramech na decilitr a věk se uvádí v letech. GF byla měřena močovou clearancí 1251-iothalamátu [21]. Na rozdíl od rovnice Cockcrofta a Gaulta uvádí tato rovnice GF vztaženou na tělesný povrch. Dále tato rovnice bere v úvahu rasu. Je známo, že svalová hmota je u osob černé pleti větší a je tedy vyšší i průměrná hodnota sérového kreatininu. Jedenadevadesát procent hodnot GF bylo v rámci 30% hodnot naměřených u populace studie MDRD [21].

Ověřování platnosti rovnice Cockcrofta a Gaulta i rovnice MDRD se provádělo u různých skupin pacientů.

Zdravá populace

Několik studií vyvolalo obavy, že rovnice studie MDRD i rovnice Cockcrofta a Gaulta údaj o GF u zdravé populace podhodnocují [22,25]. Míra uváděného podhodnocení se lišila. Například ve studii Mayo Clinic činila 29% [26] a ve studii Cleveland Clinic 9% [27**]. Jejich použití u běžné populace by tak mohlo vést k nadhodnocení výskytu CHRI. Pokud je však GF u běžné populace menší než $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, existuje zde zvýšené riziko negativního výsledku CHRI [11,28**].

Diabetici

Mnoho studií prokázalo při použití rovnice MDRD u diabetiků přesnější výsledky než při použití rovnice Cockcrofta a Gaulta [27**,29*]. Použití hmotnosti pacienta při výpočtu pomocí rovnice Cockcrofta a Gaulta je významným zdrojem chyb, především proto, že u diabetiků se hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) velmi liší [29*]. V rovnici Cockcrofta a Gaulta je hodnota GF úměrná tělesné hmotnosti, ale nadměrná hmotnost připadá na tuk, který sérovou koncentrací kreatininu neovlivňuje. Dalším zdrojem chyb je nadhodnocení GF při nízkých hodnotách glomerulární filtrace [30,31].

Pacienti po transplantaci

K zajištění optimální péče o pacienty po transplantaci ledviny je naprosto nezbytné mít pro sledování GF k dispozici jednoduchou, spolehlivou a přesnou metodu. V několika studiích se prokázalo, že rovnice MDRD poskytuje spolehlivější výsledky než rovnice Cockcrofta a Gaulta [32,33*,34].

Pacienti s pokročilým srdečním selháním

Je známo, že u pacientů se srdečním selháním je GF nezávislým prognostickým faktorem [35,36]. U pacientů v terminální fázi srdečního selhání je ireverzibilní porucha renální funkce kontraindikací k provedení transplantace srdce. Proto je tedy nutné disponovat přesnou a jednoduchou

metodou stanovení GF. U zmíněných pacientů se upřednostňuje použití rovnice ze studie MDRD. Vlastní tělesná hmotnost je u pacientů s pokročilým srdečním selháním v důsledku převodnění zvýšená. Tento faktor vede při použití rovnice Cockcrofta a Gaulta ke značnému nadhodnocení GF [37*].

Nedostatky predikčních rovnic

Predikční rovnice Cockcrofta a Gaulta a rovnice MDRD jsou zatíženy mnoha nedostatky. Ústředním bodem, který ovlivňuje přesnost obou rovnic, je přesnost stanovení sérové koncentrace kreatininu. Aby bylo možno vzájemně porovnávat výsledky jednotlivých laboratoří a standardizovat výsledky jednotlivých hodnot z jedné a téže laboratoře v průběhu času, je nutno laboratorní zařízení kalibrovat [38]. Ve studii MDRD se používala analýza s kinetickým alkalickým pikrátem; proto může použití rovnice MDRD nebo jakékoli jiné rovnice bez překalibrování zařízení pro stanovení sérového kreatininu na hodnoty použité v laboratoři, v níž byla rovnice zpracována, vnést do stanovení hodnot GF systémovou chybu [38]. Čím nižší je hodnota sérového kreatininu, tím větší je chyba. Proto je stanovení GF při vyšších hodnotách (nad $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) méně přesné.

Hlavním problémem je u rovnice Cockcrofta a Gaulta a v menší míře i u rovnice MDRD nadhodnocení nízké GF [30,31]. To by mohlo zhoršit prognózu, protože vede k pozdějšímu stanovení diagnózy závažného selhání ledvin a předání do péče nefrologů a k oddálení dialýzy nebo transplantace [39**].

Vyloučení zdravých osob z účasti ve studii MDRD vedlo ke zkreslení výběru [23]. Toto zkreslení lze vysvětlit skutečností, že zdraví jedinci mohou mít větší svalovou hmotu a větší příjem bílkovin než pacienti s CHRI, u nichž v důsledku chronického onemocnění dochází k úbytku svalové hmoty a kteří dostávají dietu s nízkým obsahem bílkovin.

Existuje mnoho faktorů, které nebyly při vypracovávání predikčních rovnic vzaty v úvahu. Nejdůležitějšími z nich jsou výkyvy v příjmu potravy, změny svalové hmoty, těhotenství a obezita (tab. 2). V těchto případech je vhodné provést 24hodinový sběr moči.

Využití predikčních rovnic v klinické praxi

Záchyt časných fází CHRI může při vhodné léčbě zpomalit nebo úplně zastavit progresi k renálnímu selhání. Hodnotu GF kolem $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ stanovenou při použití predikční rovnice je nutno hodnotit individuálně podle klinického stavu pacienta. Například přítomnost dalších známek renálního poškození, jako je proteinurie nebo abnormality zjištěné při vyšetření ledvin zobrazovacími metodami, ukazují na přítomnost onemocnění ledvin [39**]. V nepřítomnosti těchto projevů však klinické rozhodování závisí na přítomnosti rizikových faktorů CHRI nebo jejich komplikací [39**].

Kritériem včasné léčby CHRI je dodržení následujících postupů [40]: u diabetiků důsledná léčba hypertenze a těsná kontrola glykémie, léčba inhibitory angiotensin-konvertující

ciho enzymu nebo blokátory receptorů pro angiotensin, zajištění dietního poradenství a sledování a léčba rizikových faktorů rozvoje KVO.

Předání do péče nefrologa

Každý pacient s GF nižší než 30 ml/min/1,73 m² (4. nebo 5. stadium) musí být předán do péče nefrologa. Tito pacienti vykazují nejvíce komplikací v souvislosti s CHRI [12,41]. Pozdní předání do péče nefrologa je spojeno se zvýšenou morbiditou i mortalitou [42,43].

Vyšetření rizika kardiovaskulárních onemocnění a jeho snížení

Pacienti s GF pod 60 ml/min/1,73 m² jsou považováni za skupinu se zvýšeným rizikem rozvoje KVO [11]. Existuje u nich zvýšené riziko rozvoje ischemické choroby srdeční, cerebrovaskulárních onemocnění, ischemické choroby dolních končetin a srdečního selhání. Úmrtnost na KVO je u jedinců s CHRI 15–30krát vyšší než u běžné populace stejného věku a pohlaví [44**]. Proto je nutno všechny pacienty s CHRI vyšetřovat z hlediska standardních rizikových faktorů rozvoje KVO i z hlediska rizikových faktorů rozvoje KVO při CHRI, jakými jsou anémie, proteinurie a přítomnost cévních kalcifikací [44**].

Úprava dávkování léků při chronické renální insuficienci

Stanovení změn GF umožňuje lékárníkům a lékařům upravit dávky léků vylučovaných ledvinami. Přestože hodnoty GF stanovené pomocí rovnice MDRD a rovnice Cockcrofta a Gaulta spadají do stejných intervalů pro úpravu dávek, dává se vzhledem k omezenému množství údajů ze studie MDRD přednost použití rovnice Cockcrofta a Gaulta [39**].

Závěr

Zvyšující se prevalence CHRI a jejích různých komplikací, zejména kardiovaskulárních, jimž by bylo možno včasnou detekcí CHRI zabránit, nutně vyžaduje dostupnost metod schopných stanovit funkci ledvin. Přestože predikční rovnice studie MDRD a v menší míře i rovnice Cockcrofta a Gaulta vykazují některé nedostatky, zejména pro screening běžné populace, jedná se o levnou, spolehlivou a jednoduchou metodu, kterou lze použít ke zjišťování a sledování progresu CHRI. Proto je naprosto nezbytné, aby byli lékaři i poskytovatelé zdravotní péče o těchto predikčních rovnicích i o interpretaci jejich výsledků u různých skupin pacientů a u různých onemocněním řádně informováni.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. El Nahas AM, Belo AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–340.
- Tento důležitý přehledový článek se zabývá epidemiologií, mechanismy a léčebnými postupy při CHRI.

2. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:37–40.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–1431.
4. Smith H. Comparative physiology of the kidney. In: Smith H, editor. *The kidney: structure and function in health and disease*. New York: Oxford University Press; 1951. pp. 520–574.
5. Levey AS, Coresh J, Balk E, *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1):S1–S266.
7. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43 (Suppl 1):S1–S290.
8. Cameron JS. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (Suppl 2):61–65.
9. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35 (Suppl 2):S56–S64.
10. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;42 (Suppl 3):S1–S202.
11. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–1065.
12. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307–1315.
13. Coresh J, Astor B, Sarnak M. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:73–81.
14. Mohanram A, Toto R. Measurement of kidney function. In: Pereira BJG, Sayegh MH, Blake PG, editors. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: a companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders; 2005. pp. 20–30.
15. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167–184.
16. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, *et al.* Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992–999.
17. Berglund F, Killander J, Pompeius R. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on the renal excretion of creatinine in man. *J Urol* 1975;114:802–808.
18. Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;32:23–31.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31–41.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461–470.
21. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A–1155A.
22. Lin J, Knight E, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2573–2580.
23. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141:929–937.
24. Berolatus JA, Goddard L. Evaluation of renal function in potential living kidney donors. *Transplantation* 2001;71:256–260.
25. Vervoort G, Willems HL, Wetzels JF. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new (MDRD) prediction equation. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1909–1913.
26. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, *et al.* Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004;43:112–119.
27. Poggio ED, Wang X, Greene T, *et al.* Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:459–466.
- Tato významná studie o uplatnění rovnice MDRD u různých skupin pacientů potvrdila možnost jejího využití u pacientů s CHRI a s diabetickou nefropatií a prokázala jisté nedostatky při použití u běžné populace.
28. Shik J, Parfrey PS. The clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:550–557.
- Tento přehledový článek se zabývá různými aspekty KVO u pacientů s CHRI, včetně epidemiologie, rizikových faktorů a léčby.
29. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, *et al.* Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or Modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005;28:838–843.
- Tato studie porovnávala výsledky použití rovnice studie MDRD a rovnice Cockcrofta a Gaulta u diabetiků a prokázala vyšší přesnost rovnice MDRD u diabetiků s chronickým selháním ledvin.
30. Waller DG, Flemming JS, Ramsey B, Gray J. The accuracy of creatinine clearance with and without urine collection as a measure of glomerular filtration rate. *Postgrad Med J* 1991;67:42–46.

31. Gault MH, Longrich LL, Harnett JD, Wesolowski C. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. *Nephron* 1992;62:249–256.
32. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Ruiz JC, *et al.* Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nakivell, Modification of Diet Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. *Transplantation Proceedings* 2003;35:1671–1672.
33. Poge U, Gerhardt T, Palmedo H, *et al.* MDRD equations for estimation of GFR in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1306–1311.
 - Tato prospektivní studie prokázala, že u pacientů po transplantaci ledviny je rovnice studie MDRD vhodnější než rovnice Cockcrofta a Gaulta.
34. Mariat C, Alamartine E, Afiani A, *et al.* Predicting glomerular filtration rate in transplantation: are the K/DOQI guidelines applicable? *Am J Transplant* 2005;5:2698–2703.
35. Anavekar NS, McMurray JJV, Velazquez EJ, *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;315:1285–1295.
36. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli MR, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004–1009.
37. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, *et al.* The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8:63–67.
 - Tato studie u 45 pacientů s pokročilým srdečním selháním prokázala, že rovnice MDRD stanovuje GF přesněji než rovnice Cockcrofta a Gaulta.
38. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, *et al.* Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920–929.
39. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
 - Tento komplexní přehledový článek pojednává o různých metodách stanovení GF a jejich použití v klinické praxi.
40. Woodhouse S, Batten W, Hendrick H, Malek PA. The glomerular filtration rate: an important test for diagnosis, staging, and treatment of chronic kidney disease. *Lab Med* 2006;37:244–247.
41. Go A, Chertow G, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351: 1296–1305.
42. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, *et al.* The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 2002;137:479–486.
43. Obrador GT, Pereira BJG. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: a paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998;31:398–417.
44. Bailie G, Uhlig K, Levey AS. Clinical practice guidelines in nephrology: Evaluation, classification, and stratification of chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 2005;25:491–502.
 - Jedná se o důležitý přehledový článek, který celkově shrnuje doporučení K/DOQI pro pacienty s CHRI.

Cévní přístup a srdeční onemocnění – existuje mezi nimi nějaký vztah?

Jennifer M. MacRae

Význam přehledu

Přes pokrok v hemodialyzační technice zůstává stabilní a dobře fungující cévní přístup zdrojem možných problémů pro všechny hemodialyzované pacienty. Panuje shoda v tom, že cévní přístup se podílí na kardiovaskulární mortalitě prostřednictvím celé řady mechanismů. Tento přehled popisuje vztah mezi cévním přístupem a kardiovaskulárním onemocněním prostřednictvím hodnocení vztahů mezi rizikem infekce, zánětem a kardiovaskulárním onemocněním na jedné straně a změnami kardiovaskulárního systému, k nimž dochází v důsledku zavedení cévního přístupu, na straně druhé. Tyto mechanismy a jejich vzájemné vztahy je třeba lépe poznat.

Aktuální výsledky

Popisujeme zde, jak vytvoření arteriovenózní píštěle ovlivňuje změny struktury srdce a jeho hemodynamiky i remodelaci cév, k níž dochází v odpověď na změnu vlastností krevního průtoku. Vznik stenóz centrálních a periferních žil také představuje jistý druh remodelace cév, přičemž důsledky tohoto procesu zatím nejsou dobře známy. Dále hodnotíme, jak se cévní přístup podílí na rozvoji zánětu a aterosklerotického onemocnění. Konečně se zabýváme hypotézou, že dysfunkce cévního přístupu může sloužit jako prediktor cévního onemocnění.

Souhrn

Vztah mezi cévním přístupem a srdečním onemocněním existuje na různých úrovních, od zánětu podporujícího rozvoj aterosklerotického onemocnění až po změny v remodelaci cév v podobě vzniku stenóz a hypertrofie levé komory. Tato situace poskytuje nesčetné příležitosti k výzkumu.

Klíčová slova

arteriovenózní píštěl, cévní přístup, hemodialyzovaní pacienti, hypertrofie levé komory, kardiovaskulární onemocnění, stenóza centrální žíly

Zkratky

AVF	arteriovenózní píštěl (arteriovenous fistula)
AVG	arteriovenózní štěp (arteriovenous graft)
CRP	C-reaktivní protein
CVS	stenóza centrální žíly (central vein stenosis)
HLK	hypertrofie levé komory
HR	poměr rizik (hazard ratio)
KVO	kardiovaskulární onemocnění
VNH	hyperplazie žilní neointimy (venous neointimal hyperplasia)

Úvod

Přes dosažené úspěchy v dialyzační medicíně zůstává stabilní a dobře fungující cévní přístup i nadále faktorem omezujícím účinnost dialýzy. Panuje obecná shoda v tom, že cévní přístup se podílí na úmrtnosti prostřednictvím mnoha mechanismů. Nejčastěji se předpokládá, že zavedení cévního přístupu je příčinou vzniku infekcí, z nichž některé mají fatální průběh. Kromě toho přibývá informací o tom, že infekce vedou k rozvoji zánětu a k potenciálním aterosklerotickým a arteriosklerotickým změnám v cévním řečišti, které přispívají ke špatným výsledným ukazatelům léčby. Méně se už ví o těsnějším vztahu mezi cévním přístupem a srdečním onemocněním (obr. 1).

Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární onemocnění (KVO) je nejčastější příčinou úmrtí dlouhodobě hemodialyzovaných pacientů a zodpovídá za 45 % úmrtí [1], je třeba zkoumat vztah mezi cévním přístupem a srdečním onemocněním. Vedle infekcí a zánětů vedoucích k urychlenému rozvoji srdečního onemocnění patří k dalším mechanismům též změny srdeční hemodynamiky, k nimž dochází při vytvoření arteriovenózní píštěle (arteriovenous fistula, AVF), zhoršení ischemie věnčitých tepen a vaskulární remodelace mající za následek vznik stenóz centrálních a periferních žil, které zase mohou vyvolávat komplikace cévního přístupu. Další dosud ne zcela jednoznačně potvrzenou skutečností je, že dysfunkce cévního přístupu sama o sobě může znamenat špatný stav cév a zvýšené riziko kardiovaskulárního onemocnění.

Zánět jako netradiční rizikový faktor srdečních onemocnění

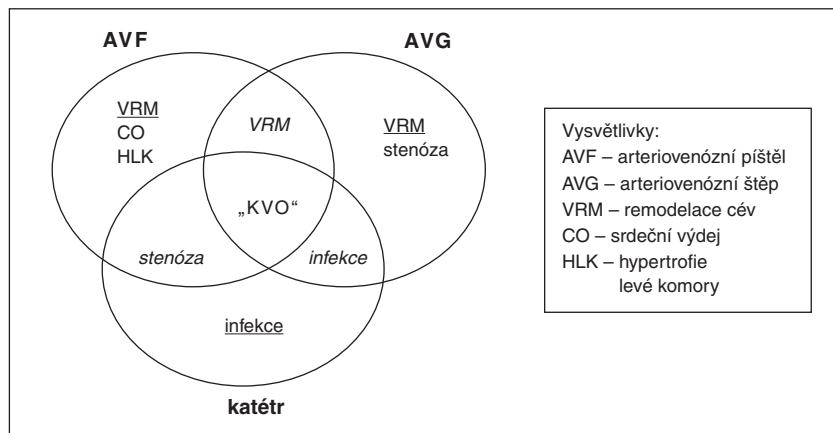
Je dobře známo, že riziko KVO je u hemodialyzovaných pacientů vyšší než u běžné populace, nejspíše vzhledem k vysoké prevalenci ischemické choroby srdeční (ICHS) (40 %), městnavého srdečního selhání (40 %) a hypertrofie levé komory (HLK) (75 %) [2,3]. U dialyzovaných pacientů se běžně vyskytují jak tradiční srdeční rizikové faktory (diabetes mellitus, hypertenze a cévní onemocnění), tak i netradiční rizikové faktory (zvýšené koncentrace homocysteinu

Vascular access and cardiac disease: is there a relationship?
Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:577–582
© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Division of Cardiac Sciences and Nephrology, University of Calgary, Alberta, Canada

Adresa pro korespondenci: Jennifer M. MacRae, MD, FRCPC,
Division of Nephrology, University of Calgary, 1403 29th Street NW, Calgary,
Alberta, T2N 2T9, Canada
E-mail: jennifer.macrae@calgaryhealthregion.ca

Obrázek 1 Předpokládaná interakce mezi cévním přístupem a kardiovaskulárním onemocněním



Každý typ cévního přístupu ovlivňuje kardiovaskulární onemocnění jiným způsobem. Hlavní účinek katétrů spočívá ve vytváření zánětlivého nebo infekčního prostředí; po jejich zavedení zároveň dochází k remodelaci cév a vzniku žilních stenóz. Hlavním účinkem AVG je vznik žilních stenóz i podpora rozvoje infekce. AVF má významné účinky na remodelaci cév, změnu geometrie levé srdeční komory a srdeční výdej, zatímco stenózu a infekci ovlivňuje pravděpodobně méně než jiné typy cévních přístupů.

a zánětlivých markerů, patologické hodnoty apolipoproteinu B, anémie, HLK, hyperparatyreóza, kalcifikace tepen a endoteliální dysfunkce). Cévní přístup se podílí rovněž na rozvoji srdečního onemocnění na mnoha různých úrovních, z nichž první a nejnápadnější je zvýšený zánětlivý stav spojený s infekcemi cévního přístupu.

Cévní přístup – vliv infekce na srdeční morbiditu

V několika velkých observačních studiích bylo prokázáno spojení mezi typem cévního přístupu a rizikem úmrtí v důsledku infekce [1,4]. U katétrů existuje téměř tříkrát vyšší riziko úmrtí (jak mortality ze všech příčin, tak i v souvislosti s infekcemi), a to i po korekci na další faktory, jako například ICHS, ischemická choroba dolních končetin, onemocnění mozkových cév, věk a pozdní odeslání k vyšetření [4]. Cévní štěpy (v porovnání s píštělemi) také zvyšují riziko infekce a následně zvýšenou úmrtnost v důsledku infekce o 40% [5].

Zvýšená úmrtnost z kardiálních příčin jako důsledek infekcí v souvislosti s cévním přístupem byla prokázána ve velké prospektivní kohortě náhodně vybraných pacientů léčených dialýzou [3*]. Tato studie prokázala, že bakteriémie nebo sepsa vyžadující hospitalizaci je spojena se zvýšeným rizikem KVO, zejména srdečního selhání [poměr rizik (hazard ratio, HR) 1,64], ischemické choroby dolních končetin (HR 1,64), infarktu myokardu (HR 1,78), cévních mozkových příhod (HR 2,04) a následného úmrtí (HR 2,35). Kromě toho bylo riziko u pacientů bez KVO v anamnéze vyšší než u pacientů s touto anamnézou. Zánětlivé prostředí způsobené infekcí pravděpodobně urychluje rozvoj aterosklerotického onemocnění a skutečně existují četné souvislosti mezi různými mediátory zánětu a přítomností KVO [6,7].

Bylo prokázáno, že markery zánětu, jako například C-reaktivní protein (CRP), jsou nezávislými prediktory KVO při dialýze [8,9] a mohou předpovídat i trombózu cévního přístupu. Nedávno provedená studie [10*] prokázala, že zvýšené hodnoty CRP u pacientů s AVF předpovídají vznik trombózy cévního přístupu. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru této studie se stále ještě jedná spíše o předběžné informace; přesto napovídají tomu, že u hemodialy-

zovaných pacientů zánět nejen zvyšuje kardiovaskulární riziko a mortalitu, ale je také spojen s negativními výslednými ukazateli cévního přístupu.

U celkové populace je jednoznačně prokázáno, že na rozvoji aterosklerotického KVO se podílejí markery zánětu, jako například CRP a IL (interleukin)-6 [11,12]. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří ještě nebyli zařazeni do dialyzační léčby, také existuje souvislost mezi aterosklerózou a zvýšenou koncentrací CRP [13]. Bylo rovněž prokázáno, že tyto markery zánětu jsou i nezávislými prediktory KVO a mortality u populace s ledvinovým onemocněním v terminálním stadiu [14,15*]. K zánětlivému stavu mohou přispívat infekce (pravděpodobně v souvislosti s cévním přístupem) i jiné faktory, například biokompatibilita dialyzátorů a setů.

Aterosklerotickou zátěž lze zjistit neinvazivní technikou – pomocí počítačové tomografie využívající paprsek elektronů. U 43 hemodialyzovaných pacientů sledovaných po dobu dvou let souvisela vysoká koncentrace CRP s progresí kalcifikace koronárních tepen [16]. Zvýšené koncentrace IL-6 [15*] i CRP [17] souvisí s KVO a s mortalitou.

Cévní přístup a ovlivnění cévní remodelace

Cévní přístup se podílí na remodelaci cév a kardiovaskulárního systému prostřednictvím různých hemodynamických účinků. Byla zjištěna souvislost mezi cévním přístupem a změnami v srdečním výdeji a v geometrii levé komory. Kromě toho se předpokládá významný vliv změn geometrie a hemodynamiky na prokazanou ICHS a na stenózy periferních a centrálních žil. Těmito důsledky se podrobněji zabýváme níže.

Kardiovaskulární hemodynamika a arteriovenózní píštěle

Vytvoření AVF má za následek remodelaci cév, která nakonec vyústí v dilataci žil a v hypertrofii levé komory v důsledku změněné hemodynamiky. Jestliže se tepna s vysokým tlakem chirurgicky spojí s žilou s nízkým odporem, dochází k okamžitému zvýšení krevního průtoku a ke kompenzačnímu zvýšení srdečního výdeje. Tento jev byl poprvé pozorován po druhé světové válce, kdy se často vyskytovaly

potraumatické arteriovenózní píštěle [18]. Později se prokázalo, že u pacientů s chronickým ledvinovým onemocněním dochází brzy po vytvoření AVF (7. den) k 15% zvýšení srdečního výdeje [19]. Vzestup srdečního výdeje je ovlivněn několika mechanismy, mezi něž patří zvýšená aktivita sympatiku (vedoucí ke zvýšené srdeční frekvenci a kontraktilitě) a neurohumorální změny, které způsobují snížení periferní rezistence a zvýšení objemu krve. Mezi neurohumorální změny patří zvýšení atriálního natriuretického peptidu a natriuretického faktoru typu B [19,20] a snížení aktivity reninu, které přispívají ke snížení systémové cévní rezistence. Zvýšení atriálního natriuretického peptidu, k němuž dochází v odpověď na vytvoření AVF, je pravděpodobně důsledkem zvýšení objemu krve v oběhu a následného zvýšeného napětí stěny síní. Důkaz o zvýšení objemu krve v oběhu poskytuje echokardiografie prokazující zvýšení objemu levé síně, dolní duté žíly a levé komory na konci diastoly [19,21].

Arteriovenózní píštěle a remodelace cév vedoucí k hypertrofii levé komory

Hypertrofie levé komory je způsobena adaptivní odpovědí myocytů na zvýšenou srdeční práci. Zvýšená srdeční práce může být důsledkem buď objemového přetížení vedoucího k excentrické HLK, nebo tlakového přetížení, které má za následek koncentrickou HLK. Retrospektivní studie [22] porovnávající pacienty po transplantaci ledviny s uzavřenou AVF oproti pacientům s funkční AVF prokazuje zmenšení end-diastolického průměru levé komory po podvazu píštěle, což naznačuje, že funkční AVF přispívá k postupné dilataci levé komory a k následné koncentrické hypertrofii. Prospektivní studie u pacientů s ledvinovým štěpem pravidelně prokazují regresi HLK po podvazu AVF [22–25]. Tyto studie nepřímou naznačují, že vytvoření AVF může u hemodialyzovaných pacientů přispívat k vysoké prevalenci HLK. Bohužel jedinou možností, jak určit, zda vytvoření AVF vede k rozvoji HLK, je prospektivní randomizovaná studie porovnávající katétr s AVF a vyšetřující postupné změny v rozměrech a tloušťce levé komory. Vzhledem ke zvýšené morbiditě a mortalitě při použití katétrů není pravděpodobné, že by se taková studie uskutečnila, a proto úkolem dalšího výzkumu zůstává prospektivní dlouhodobá studie hodnotící postupné změny v srdci.

Arteriovenózní píštěle a ischemie věnčitých tepen

Zvýšená srdeční práce někdy vede k nadměrným nárokům na přívod kyslíku; výsledkem je ischemie věnčitých tepen. Zdá se, že tento stav lze pozorovat zejména u pacientů s koronárním bypassem a s následnou implantací koronárních štěpů v anamnéze. Byly publikovány kasuistiky pacientů se stejnostrannou AVF a se štěpy získanými z a. mammaria interna, kteří si stěžovali na recidivující anginózní bolesti během hemodialýzy [26,27]. Při zahájení hemodialýzy dochází ke snížení průtoku krve koronárním štěpem a k následné hypokinezi levé komory. V současné době lze

o účincích AVF vyvolaných ischemií pouze spekulovat, protože jediným zdrojem informací, který je k dispozici, jsou právě publikované kasuistiky. Není pochyb o tom, že ve výzkumu ohledně vlivu AVF na požadavky myokardu na kyslík je nutno pokračovat.

Arteriovenózní píštěle a srdeční selhání v důsledku vysokého srdečního výdeje

Již dříve jsme publikovali a shrnuli nepočtenou literaturu týkající se srdečního selhání v důsledku vysokého srdečního výdeje [28]. Stručně řečeno, u pacientů s vysokým průtokem AVF nad 1,5 l/min patrně existuje – v porovnání s nižšími hodnotami průtoku – vyšší riziko rozvoje srdečního selhání v důsledku vysokého srdečního výdeje. Mezi rizikové faktory vzniku AVF s vysokým průtokem patří mužské pohlaví, AVF na paži [29] a vytvoření jiného cévního přístupu v minulosti. Kromě toho se předpokládá, že největší riziko je u pacientů s poměrem průtoku píštělí k srdečnímu výdeji nad 30% [28,30]. Je možné, že tito pacienti trpí základním srdečním onemocněním, které omezuje zvýšení srdečního výdeje, nutné k udržení vysokého průtoku. Vzhledem k četným rizikovým faktorům srdečního onemocnění u hemodialyzované populace lze snadno přehlédnout možnou účast vysokého průtoku AVF v rozvoji chronického srdečního selhání. Je třeba zlepšit znalosti o srdečním selhání v důsledku vysokého srdečního výdeje, zejména u pacientů s vysokým průtokem AVF.

Několik slov o arteriovenózních štěpech a remodelaci cév

Hemodynamické změny, k nimž dochází po umístění arteriovenózních štěpů (arteriovenous graft, AVG), se poněkud liší od změn pozorovaných v souvislosti se založením AVF. Pokles systémové cévní rezistence, který provází vytvoření AVF, je podstatně menší, protože cévní rezistence umělého štěpu je jiná než u biologické cévy. Arteriovenózní štěpy však vykazují sklon ke zvyšování průtoku s dilatací odtokových žil a vysoký průtok může vést i k remodelaci levé komory s následným rozvojem HLK. Vliv umístění AVG na velikost levé komory, její tvar nebo dokonce na srdeční výdej však zatím nebyl prozkoumán.

Remodelace cév – hyperplazie žilní neointimy a stenóza periferních žil

Velkou část remodelace cév, k níž dochází u štěpů, představuje rozvoj hyperplazie žilní neointimy (venous neointimal hyperplasia, VNH); postihuje především oblast anastomózy žil. Hyperplazie žilní neointimy se vyskytuje i u AVF, zdá se však, že v menším stupni a jinde než u AVG (nejčastěji v proximální žíle, po níž následuje žilní anastomóza).

U většiny trombotických štěpů je primární patologií stenóza z důvodu VNH v místě žilní anastomózy nebo v proximální žíle. Pro VNH je typická proliferace buněk hladkého svalstva [31**] a angiogeneze v neointimě a adventicii na místě anastomózy štěp–žíla a v proximální žíle. Adventicii a lumen protězy vyrobené z polytetrafluoroethylénu lemuje aktivní

vrstva makrofágů, přitahovaná sem pomocí cytokinů a růstových faktorů [31**,32]. Na místech VNH se exprimují cytokiny a růstové faktory (růstové faktory produkované fibroblasty, cévním endotelem a krevními destičkami). V nedávno publikovaném článku navrhli Roy-Chaudhary a spol. stručný přehled patogeneze stenózy cév [31**].

Tendenci k rozvoji VNH lze pozorovat v cévách, v nichž dochází ke změnám toku krve v přirozeném větvení cév nebo v místech stehů naložených během zavádění AVF/AVG, nebo v případech intolerance umělého materiálu protězy. Rozdíl mezi cévní rezistencí štěpu a nativní žíly vede ke změnám, jejichž výsledkem je zhoršení průtoku krve v žíle a změna střížného napětí (shear stress) [33**].

Vznik žilní stenózy u AVG má obvykle poměrně rychlý průběh a výsledek angioplastiky je zpravidla špatný. Jinak je tomu u hyperplazie tepenné neointimy, s níž se lze setkat u koronárních a periferních tepen. Důvodem agresivnějšího chování stenózy žilního štěpu mohou být anatomické odlišnosti mezi žilou a tepnou. Na rozdíl od tepenné stěny má žilní stěna velmi nepravidelnou vnitřní elastickou vrstvu, což usnadňuje migraci buněk hladkého svalu a myofibroblastů z medie do intimy. Protože žíly produkují méně vazodilatačních látek, jako například oxidu dusnatého nebo prostacyklinu, mají nižší prahovou hodnotu pro vyvolání vazokonstrikce [31].

Aplikace léčebných postupů z kardiologické literatury

Vznik stenózy žil u AVF a AVG má shodné rysy se stenózou koronární tepny. V současné době se po angioplastice kvůli VNH nepoužívají rutinní léčebné postupy ani u AVG, ani u AVF. Zdálo by se naprosto přirozené „vypůjčit si“ postup z příslušné literatury a po angioplastice zvolit stejnou protideštičkovou a antiproliferativní léčbu. Jedna starší randomizovaná kontrolovaná studie prokázala, že u incidentních AVG došlo u pacientů užívajících dipyridamol ke statisticky významnému snížení výskytu trombotických příhod [34]. U pacientů se staršími zavedenými, tehdy převážně používanými AVG nebyl účinek léčby příliš výrazný.

U pacientů s AVF nebo s AVG může být nevhodnějším přístupem primární prevence VNH. U AVG může mít příznivé účinky rybí olej, který má pověst agens se stabilizačním účinkem na endotel. Malá randomizovaná studie s 24 pacienty prokázala menší výskyt trombotických příhod u pacientů užívajících rybí olej na rozdíl od placeba [35]. V současné době probíhá studie snažící se ověřit uvedené zjištění u většího počtu pacientů s AVG a na více pracovištích.

Je možné, že ke zpochybnění účinnosti monitorování přístupu a použití angioplastiky k odstranění stenóz u štěpů přispěla skutečnost, že po angioplastice nebyla použita protizánětlivá a antiproliferativní léčba. Nedávno [36] proběhla randomizovaná studie porovnávající angioplastiku a pouhé sledování štěpů s prokázanou stenózou; studie neprokázala přínos angioplastiky hemodynamicky významné stenózy. Několik dalších randomizovaných studií [36–41] taktéž ne-

prokázalo přínos monitorování průtoku cévním přístupem a angioplastiky. Pozornost se soustředila na užitečnost monitorování, měla se však nejspíše zaměřit na účinnost angioplastiky bez dalších terapeutických opatření.

Remodelace cév – hyperplazie žilní neointimy a stenóza centrálních žil

Mnoho odborníků si je dobře vědomo toho, že cévní přístupy, konkrétně kanyly, jsou příčinou stenózy centrální žíly (central vein stenosis, CVS). Méně se už ví o tom, že AVF a AVG – v důsledku změněných vlastností cévního průtoku – mohou také přispívat k rozvoji CVS. V naší studii jsme skutečně prokázali, že CVS byla přítomna až u 14 % pacientů s pištělím bez předchozího zavedení katétru nebo kardiostimulátoru [42].

Stenóza centrální žíly se vyskytuje poměrně často a její prevalence v populaci hemodialyzovaných pacientů se odhaduje až na 40 % [42]. Velmi významným faktorem pro následný vznik stenózy je místo zavedení katétru. Dalšími významnými faktory v souvislosti s použitím katétru jsou délka jeho použití a jeho opakované zavádění do stejného místa v anamnéze. Zjistili jsme, že opakované použití katétrů zvýšilo riziko vzniku CVS téměř trojnásobně (poměr šancí 2,69). Významnou úlohu hrají faktory nesouvisející se zavedením katétru, například implantace kardiostimulátoru a snad přítomnost arteriovenózního přístupu na téže straně. Ve prospěch tohoto tvrzení hovoří skutečnost, že většina stenóz centrálních žil se tvoří ve vv. subclavia-cephalica, které s kanylací nesouvisí. Pravděpodobně je to dáno přirozeným úhlem cév v této oblasti a následně změněnými vlastnostmi toku krve nebo zvýšením průtoku ze stejnostranné pištěle nebo štěpu. Lepší poznání všech důsledků vytvoření arteriovenózní pištěle u dnešní stárnoucí hemodialyzační populace si vyžádá další výzkum.

Zaměření dalšího výzkumu a souhrn

Další výzkum se musí soustředit na důsledky zavedení cévního přístupu pro kardiovaskulární systém. Úsilí by se mohlo zaměřit na zjištění dlouhodobých důsledků vytvoření AVF na rozvoj hypertrofie levé komory a následnou dekompenzaci srdce i na zjištění skutečné incidence stenózy centrálních žil. Riziko vzniku těchto komplikací je obzvláště vysoké u starších pacientů a u diabetiků, a proto by zkoumání výše uvedených otázek u těchto skupin bylo obzvláště přínosné.

Účinnost strategií screeningu z hlediska CVS před vytvořením cévního přístupu ani vliv CVS na dysfunkci cévního přístupu zatím nebyly hodnoceny. Další oblastí, jíž je nutno věnovat pozornost, je otázka, zda změněný průtok krve v důsledku AVF přispívá ke vzniku CVS. Využití aktivních léčebných postupů k zachování fyziologické funkce cév ani vztah mezi dysfunkcí cévního přístupu a změnami v centrálním srdečním cévním řečišti ještě nebyly zkoumány.

U skupiny pacientů s rizikem rozvoje KVO si uvědomujeme souvislost mezi cévním přístupem a srdečním onemoc-

něním. Rádi bychom podpořili výzkum, který by prokázal užitečnost dalšího hodnocení cévního přístupu jako potenciálního „okna“, umožňujícího nahlédnout do dalších procesů odehrávajících se v cévách.

Poděkování

Velice oceňujeme přínos dr. A. Levina pro tento článek.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Dhingra R, Young E, Hulbert-Shearon T, *et al.* Type of vascular access and mortality in US hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:1443–1451.
 2. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;5:S112–S119.
 3. Ishani A, Collins A, Herzog C, Foley R. Septicemia, access and cardiovascular disease in dialysis patients: The USRDS Wave 2 Study. *Kidney Int* 2005;68:311–318.
 - Zajímavá observační studie, která popisuje souvislost mezi infekcí a následným srdečním onemocněním u hemodialyzovaných pacientů.
 4. Polkinghorne KR, McDonald SP, Marshall MR, *et al.* Vascular access practice patterns in the New Zealand hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004;43:696–704.
 5. Pastan S, Soucie J, McClellan W. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:620–626.
 6. Zoccali C, Mallamaci BF, Tripepi F, *et al.* Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis Patients. *J Hypertens* 2000; 18:1207–1213.
 7. Wszola M, Kwiatkowski A, Nosek R, *et al.* Chlamydia pneumoniae infection and ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2006; 38:31–34.
 8. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, *et al.* Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S28–S36.
 9. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, *et al.* C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62: 1417–1422.
 10. Chou C, Kuo H, Yung Y, *et al.* C-Reactive protein predicts vascular access thrombosis in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006;24:342–346.
 - Tato studie je retrospektivním přehledem hemodialyzovaných pacientů, u nichž došlo k rozvoji trombózy AVF nebo AVG; studie zjistila významnou souvislost mezi trombózou a zvýšenou koncentrací CRP, která uvedené příhodě předcházela.
 11. Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho J, *et al.* Inflammation, malnutrition and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *JASN* 2002;13:S28–S36.
 12. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340:115–126.
 13. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002;62:1524–1538.
 14. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome: the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28–31.
 15. Honda H, Qureshi A, Heimbürger O, *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *AJKD* 2006;47:139–148.
 - Zajímavý článek, který prokazuje vztah mezi biomarkery zánětu a kardiovaskulárním onemocněním a mortalitou u prospektivně sledovaných pacientů léčených hemodialýzou.
 16. Jung H, Kim S, Han H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1915–1920.
 17. Menon V, Wang X, Greene T, *et al.* Relationship between C-reactive protein, albumin and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *AJKD* 2003;42:44–52.
 18. Cohen S, Edholm O, Howarth S, *et al.* Cardiac output and peripheral blood flow in arteriovenous aneurysm. *Clin Sci* 1948;7:35–47.
 19. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, *et al.* Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis* 2002;40:974–982.
 20. Ori Y, Korzets A, Katz M, *et al.* Hemodialysis arteriovenous access: a prospective hemodynamic evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1996;1:94–97.
 21. Oka T, Nishimura H, Ueyama M, *et al.* Lisinopril reduces cardiac hypertrophy and mortality in rats with aortocaval fistula. *Eur J Pharmacol* 1993;234: 55–60.
 22. De Lima J, Vieira M, Molnar L, *et al.* Cardiac effects of persistent hemodialysis arteriovenous access in recipients of renal allograft. *Cardiology* 1999; 92:236–239.
 23. Unger P, Wissing K, de Pauw L, *et al.* Reduction of left ventricular diameter and mass after surgical arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:73–79.
 24. Unger P, Velez-Roa S, Wissing K, *et al.* Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: A long term follow-up. *Am J Transplant* 2004;4:2038–2044.
 25. van Duijnhoven EC, Cherix EC, Tordoir JH, *et al.* Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:368–372.
 26. Crowley S, Butterly D, Peter R, Schwab S. Coronary steal from a left internal mammary artery coronary artery bypass graft by a left upper extremity arteriovenous hemodialysis fistula. *AJKD* 2002;40:852–855.
 27. Gaudino M, Serricchio M, Luciani N, *et al.* Risks of using internal thoracic artery grafts in patients in chronic hemodialysis via upper extremity arteriovenous fistula. *Circulation* 2003;107:2653–2655.
 28. MacRae J, Pandeya S, Humen D, *et al.* A Case report and a review of arteriovenous fistula and high output cardiac failure. *AJKD* 2004;43:E21–E25.
 29. Begin V, Ethier J, Dumont M, Leblanc M. Prospective evaluation of the intra access flow of recently created native arteriovenous fistula. *AJKD* 2002;40: 1277–1282.
 30. MacRae J, Levin A, Belenkie I. The cardiovascular effects of arteriovenous fistula in chronic kidney disease: A cause for concern? *Semin Dial* (in press).
 31. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1112–1127.
 - Znameníty přehledový článek o mechanismech souvisejících se vznikem stenózy u AVG.
 32. Roy-Chaudhury P, Kelly B, Zhang J, *et al.* Hemodialysis vascular access dysfunction: from pathophysiology to novel therapies. *Blood Purif* 2003;21: 99–110.
 33. Van Tricht I, De Wachter D, Tordoir J, Verdonck P. Hemodynamics and complications encountered with arteriovenous fistulas and grafts as vascular access for hemodialysis: A review. *Ann Biomed Eng* 2005;33:1142–1157.
 - Vynikající přehled hemodynamických změn spojených s AVF a AVG, se zaměřením na vznik stenózy.
 34. Sreedhara R, Himmelfarb J, Lazarus J, Hakim R. Antiplatelet therapy in graft thrombosis: results of a prospective randomized, double-blind study. *Kidney Int* 1994;45:1477–1483.
 35. Schmitz PG, McCloud LK, Reikes ST, *et al.* Prophylaxis of hemodialysis graft thrombosis with fish oil: double-blind, randomized prospective trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:184–190.
 36. Dember LM, Holmberg EF, Kaufman JS. Randomized controlled trial of prophylactic repair of hemodialysis arteriovenous graft stenosis. *Kidney Int* 2004;66:390–398.
 37. Malik J, Slavikova M, Svobodova J, Tuka V. Regular ultrasonographic screening significantly prolongs patency of PTFE grafts. *Kidney Int* 2005; 67:1554–1558.
 38. Moist LM, Churchill DN, House AA, *et al.* Regular monitoring of access flow compared with monitoring of venous pressure fails to improve graft survival. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2645–2653.
 39. Ram SJ, Work J, Caldito GC, *et al.* A randomized controlled trial of blood flow and stenosis surveillance of hemodialysis grafts. *Kidney Int* 2003;64: 272–280.
 40. Robbin ML, Oser RF, Lee JY, *et al.* Randomized comparison of ultrasound surveillance and clinical monitoring on arteriovenous graft outcomes. *Kidney Int* 2006;69:730–735.
 41. Shahin H, Reddy G, Sharafuddin M, *et al.* Monthly access flow monitoring with increased prophylactic angioplasty did not improve fistula patency. *Kidney Int* 2005;68:2352–2361.
 42. MacRae J, Ahmed A, Johnson N, *et al.* Central vein stenosis: A common problem among hemodialysis patients. *ASAIO* 2005;51:77–81.

Antihypertenzní léčba obézních hypertoniků

Marzena Chrostowska, Radosław Szczęch a Krzysztof Narkiewicz

Význam přehledu

Stále více se ukazuje, že obezita představuje jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů pro rozvoj hypertenze. Účelem tohoto přehledu je zhodnotit nejnovější důkazy pro vztah mezi hypertenzí a obezitou, shrnout přínosy spojené s redukcí hmotnosti a představit výsledky klinických studií z poslední doby, zabývajících se antihypertenzní léčbou obézních pacientů.

Aktuální výsledky

Bylo zjištěno, že tuková tkáň se může přímo podílet na patogenezi hypertenze. Obezita byla uvedena do souvislosti s nepochybnými strukturálními a funkčními změnami kardiovaskulární soustavy. Do několika studií prováděných v poslední době byly na rozdíl od studií starších zařazeny jak osoby s nadváhou, tak obézní pacienti. Přibývá důkazů potvrzujících prospěšnost blokády angiotensinu u obézních hypertoniků. Léčba hypertenze u obézních osob je komplikována horší odpovědí na léčbu a častější nutností podávat kombinace léčiv. U obézních pacientů s rezistentní hypertenzí je třeba pomýšlet na obstrukční spánkovou apnoe.

Souhrn

Důkazy několika typů naznačují, že u hypertenze související s obezitou by za léčbu první volby mohly být považovány přípravky blokující systém renin–angiotensin. Pokroky, jichž bylo v poslední době dosaženo v chápání mechanismů týkajících se obezity a přidružených chorobných procesů, by mohly vést k vývoji nových léčebných strategií. Do budoucího výzkumu na tomto poli jsou vkládány velké naděje na prevenci kardiovaskulárních onemocnění souvisejících s obezitou.

Klíčová slova

antihypertenzní léčba, hypertenze, obezita, rizikové faktory srdečních onemocnění, spánková apnoe

Úvod

Nadváhou či obezitou dnes trpí více než miliarda dospělých a 10 % dětí [1**]. Nadměrná tělesná hmotnost zaujímá šesté místo mezi nejdůležitějšími rizikovými faktory, které přispívají k celosvětové nemocnosti [1**]. Začíná být zřejmé, že obezita představuje jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů pro rozvoj hypertenze. Epidemie obezity a s ní související hypertenze je provázena alarmujícím nárůstem incidence diabetes mellitus a chronické renální insuficience. Tento přehled se zabývá hodnocením nejnovějších důkazů pro vztah mezi hypertenzí a obezitou, přináší nové pohledy na mechanismy v pozadí uvedeného vztahu, shrnuje přínosy spojené s redukcí hmotnosti a představuje výsledky klinických studií z poslední doby, zabývajících se antihypertenzní léčbou obézních pacientů.

Nové důkazy pro vztah mezi hypertenzí a obezitou

Důkazů potvrzujících vztah obezity ke krevnímu tlaku a kardiovaskulárním onemocněním neustále přibývá [2*]. Podle starších výpočtů rizika vycházejících z populačních studií byly za přímý důsledek obezity považovány nejméně dvě třetiny případů hypertenze. Z novějších údajů [3] vyplývá, že index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) přesahující 25 kg/m² vykazuje více než 85 % hypertoniků.

Poirier a spol. [4*] prokázali, že vazbu mezi obezitou a krevním tlakem lze z velké části vysvětlit souběžnou variabilitou obvodu pasu. Po rozdělení účastníků Quebec Health Survey na tercily podle BMI a po dalším rozvrstvení vzniklých tercilů na základě 50. percentilu obvodu pasu (u mužů odpovídá hodnotě 88 cm) se neobézní muži v prvním tercilu BMI (< 23,2 kg/m²) vykazující známky abdominální obezity od neobézních mužů s malým obvodem pasu odlišovali charakteristickým zvýšením systolického krevního tlaku.

Hypertenze související s obezitou se vyvíjí již od dětství. Mamun a spol. [5*] nedávno porovnávali průměrný krevní tlak ve věku 14 let s údaji o tom, zda u vyšetřovaných dětí v rozmezí od 5 do 14 let věku nově vznikla, či naopak vymizela nadváha. Děti, které v pěti letech trpěly nadváhou a ve 14 letech vykazovaly normální BMI, měly podobné průměrné hodnoty krevního tlaku jako ty, jejichž BMI byl normální v obou zkoumaných časových bodech. Naopak u dětí, které měly nadváhu při obou hodnocených příležitostech, a u těch, jejichž BMI byl v pěti letech normální a ve 14 letech odpovídal nadváze, byl ve věku 14 let zjišťován vyšší krevní tlak než u dětí, jejichž hmotnost v žádném ze zkoumaných časových bodů nevybočovala z hranic normy.

Obezita je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění, zejména je-li provázena hypertenzí. Thomas a spol. [6*] dokonce prokázali, že pokud osoby

Antihypertensive therapy in the obese hypertensive patient
Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:487–492
© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Polsko

Adresa pro korespondenci: Krzysztof Narkiewicz, MD, PhD, Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdańsk, Debinki 7c, 80-952 Gdańsk, Polsko
E-mail: knark@amg.gda.pl

Zkratky

ACE angiotensin-konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
BMI index tělesné hmotnosti (body mass index)
OSA obstrukční spánková apnoe

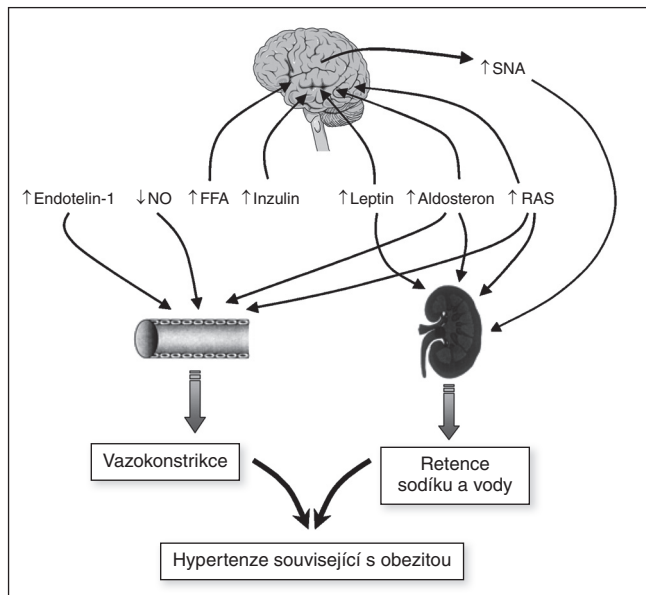
s nadváhou či obezitou zároveň netrpí hypertenzí, jejich kardiovaskulární riziko jasně zvýšeno není. Z těchto nálezu lze usuzovat, že právě hypertenze může představovat mechanismus, jehož prostřednictvím se kardiovaskulární onemocnění u obézních osob rozvíjí.

Nové pohledy na mechanismy v pozadí tohoto vztahu

Chápání patofyziologie hypertenze související s obezitou by mohlo významně ovlivnit její léčbu. Hypertenze provázející obezitu je multifaktoriální porucha a v současné době nelze žádný jednotlivý mechanismus označit za dominantní příčinu jejího rozvoje. Je pravděpodobné, že ke zvyšování krevního tlaku dochází vlivem vzájemné potenciace vícečetných příčinných mechanismů, jež připadají v úvahu.

Přibývá důkazů o tom, že tuková tkáň může být přímo zapojena do patogeneze hypertenze [7**,8*]. Zdá se, že k rozvoji hypertenze provázející obezitu dochází několika mechanismy (obr. 1). Patří mezi ně změny v systému renin-angiotensin-aldosteron, zvýšená aktivita sympatického nervového systému, rezistence vůči inzulinu, hyperleptinémie a rezistence vůči leptinu, změny týkající se koagulačních faktorů, zánět a endoteliální dysfunkce. Obezita může jejich prostřednictvím vést k hypertenzi cestou zvýšení reabsorpce sodíku v ledvinách, narušení tlakové natriurézy, zvětšení objemu tělesných tekutin a strukturálních změn postihujících ledviny [9]. De Paula a spol. [10] prokázali, že léčba eplerenonem u psů nápadně snižuje glomerulární hyperfiltraci, retenci sodíku a hypertenzi provázející chronickou obezitu navozenou složením stravy. Ahmed a spol. [11*] zaznamenali u člověka silnou vazbu mezi narůstajícím indexem tělesné hmotnosti a na angiotensinu závislou perfuzí ledvin. Hypertenze související s obezitou byla nedávno [12*

Obrázek 1 Souhrn mechanismů a hormonálních systémů zapojených do rozvoje hypertenze související s obezitou



FFA – volné mastné kyseliny (free fatty acids); NO – oxid dusnatý; RAS – systém renin-angiotensin (renin-angiotensin system); SNA – aktivita sympatického nervového systému (sympathetic nerve activity) (již publikováno v [7**]).

vztahena ke hromadění „dysfunkční“ tukové tkáně charakterizované přítomností „velkých“ adipocytů, jež se mohou přímo podílet na tvorbě angiotensinogenu, prozánětlivých cytokinů a reaktivních druhů kyslíku.

Mechanismy aktivace sympatického nervového systému u obezity nejsou plně objasněny, nicméně na jejím pozadí lze předpokládat stimulaci hypothalamické proopiomelanokortinové dráhy prostřednictvím hyperleptinémie. Experimentální studie [13*] ukazují, že obezita navozená složením stravy je spojena s hyperleptinémií a s rezistencí vůči metabolickému působení leptinu. Zachování odpovědovosti renálního sympatiku a krevního tlaku na leptin nicméně představuje potenciální mechanismus vzniku nežádoucích kardiovaskulárních následků obezity.

Obezita byla uvedena do souvislosti s několika svébytnými cévními změnami. Za prvé – obezita prohlubuje změny krevního tlaku a narušuje vazodilatační odpovědi během cvičení a duševního stresu [14*]. Za druhé – byl zjištěn vztah mezi centrální obezitou [15] a redukcí odrazu periferní vlny, a to nezávisle na onemocnění diabetem. Za třetí – podle měření objemu tukové tkáně [16] vykazuje jeho hodnota silný a odstupňovaný vztah nepřímé úměry k distenzibilitě tepen. A konečně platí, že průměr a tuhost muskulárních tepen v širokém věkovém rozmezí stoupají spolu s BMI [17*]. Distenzibilita krkavice klesá s rostoucím BMI výrazněji v mládí než ve vyšším věku. Lze si představit, že tyto časné abnormality nalézané u mladých obézních osob mohou usnadnit budoucí rozvoj hypertenze a aterosklerózy nezávisle na tradičních rizikových faktorech. Tuto představu podporují nové poznatky [18] o vztahu mezi obezitou a urychlenou progresí kalcifikace koronárních tepen (tedy ukazatelem rozvoje aterosklerózy) u jedinců bez zjevných známek onemocnění a s jinak příznivým profilem kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Přirozený vývoj hypertenze související s obezitou může být ovlivněn několika faktory se vztahem k prostředí a genetické výbavě. Vysoká prevalence hypertenze u obézních osob je spojována s psychosociálními faktory včetně chronického působení stresu [19]. Nové poznatky [20*] naznačují, že jako předpovědní ukazatele budoucího rozvoje obezity a hypertenze mohou sloužit polymorfismy beta₂-adrenergických receptorů spolu se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému.

Obstrukční spánková apnoe

Narůstá počet důkazů o příčinné souvislosti mezi obezitou, obstrukční spánkovou apnoí (OSA) a hypertenzí [21*,22*]. Až 40 % těžce obézních osob trpí významnou OSA, přičemž u drtivé většiny těchto pacientů zůstává nerozpoznána. OSA může přispívat k nárůstu krevního tlaku u značného podílu hypertoniků. Zatímco prevalence spánkové apnoe s věkem stoupá, vztah mezi poruchami dýchání ve spánku a hypertenzí může během stárnutí slábnout. Z nedávno provedené analýzy údajů získaných v projektu Sleep Heart Health Study [23] vyplynulo, že OSA vykazuje nezávislý vztah k hypertenzi

u osob středního, nikoli však vyššího věku. Hodnoty systolického krevního tlaku samy o sobě kupodivu žádnou vazbu na poruchy dýchání ve spánku neměly. Index apnoe–hypopnoe (apnea–hypopnea index, AHI) byl u osob ve věku do 60 let statisticky významně a přesvědčivěji vázán na vzájemný poměr systolického a diastolického tlaku. Pokud tedy zohledňujeme věk a rozlišujeme různé subtypy hypertenze, odhalíme u osob v mladém a středním věku silnější vazbu mezi poruchami dýchání ve spánku a hypertenzí, než se dříve uvádělo.

Je-li krevní tlak hodnocen pouze měřením v běžné ordinaci, dochází v případě pacientů s OSA k podhodnocení prevalence hypertenze. Baguet a spol. [24*] nedávno prokázali, že z hlediska diagnostiky hypertenze u těchto nemocných by mohlo být mimořádně významné ambulantní monitorování krevního tlaku. Zatímco 42 % jejich pacientů s OSA vykazovala hypertenzi v ordinaci, u 58 % z nich byla zjištěna monitorováním během dne a u 76 % během noci. Pro OSA je tedy charakteristická hypertenze bez nočního poklesu krevního tlaku o více než 10 % denní hodnoty (tzv. „nondipping pattern“), jež je sama o sobě spojována s nepříznivou kardiovaskulární prognózou. U obézních pacientů s farmakorezistentní hypertenzí je třeba v rámci diferenciální diagnostiky pomýšlet i na obstrukční spánkovou apnoei, a to nezávisle na příznacích se vztahem ke spánku.

Poznatky z intervenčních studií zabývajících se snižováním hmotnosti

V závislosti na stupni obezity lze o snížení hmotnosti usilovat změnami životosprávy, užíváním antiobezitik nebo bariatrickými chirurgickými výkony.

Úloha změn životosprávy

Snížení hmotnosti má u obézních hypertoniků prvořadou důležitost. Je spojeno s významným poklesem krevního tlaku a příznivě ovlivňuje i související rizikové faktory. Aucott a spol. [25*] nedávno zpracovali systematický přehled hodnotící dlouhodobý vliv snížení hmotnosti u dospělých na měřítka výsledného stavu týkající se hypertenze. Dospěli k závěru, že při každém snížení hmotnosti o 10 kg lze očekávat pokles systolického krevního tlaku o 6,0 mm Hg – tedy jen poloviční pokles ve srovnání s odhady vycházejícími z krátkodobých studií.

Engeli a spol. [26*] prokázali, že i malé snížení tělesné hmotnosti může vést ke klinicky významnému poklesu aktivity systému renin–angiotensin–aldosteron v plazmě a v tukové tkáni. Snížení hmotnosti o 5 % je spojeno s poklesem koncentrací angiotensinogenu o 27 %, reninu o 43 % a aldosteronu o 31 %, přičemž aktivita angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) klesá o 12 % a exprese angiotensinogenu v tukové tkáni o 20 %.

Užívání antiobezitik

Z metaanalýzy [27] placebem kontrolovaných studií vyplynulo, že orlistat podporuje klinicky přínosné snížení hmotnosti spojené s významným poklesem krevního tlaku.

Podávání sibutraminu obézním pacientům může vést k vzestupům krevního tlaku a srdeční frekvence závislým na dávce, a to zejména na počátku léčby. Podle nedávno zpracované metaanalýzy [28] je ovšem nepravděpodobné, že by užívání sibutraminu mohlo vyvolat kritický nárůst krevního tlaku, což platí i pro hypertoniky. Působení tohoto léčiva na kardiovaskulární systém se zdá být vázáno na dosažený pokles hmotnosti – u pacientů dosáhnuvších snížení své výchozí tělesné hmotnosti o 5 či více procent dochází k poklesu krevního tlaku [29].

Ze studie nedávno zveřejněné Despresem a spol. [30] vyplývá, že roční léčba 20 mg rimonabantu vede u nemocných s nadváhou a dyslipidemií k významným poklesům systolického a diastolického krevního tlaku. Pokles krevního tlaku byl v této studii výrazněji vyjádřen u hypertoniků než u normotoniků.

Chirurgické intervenční studie

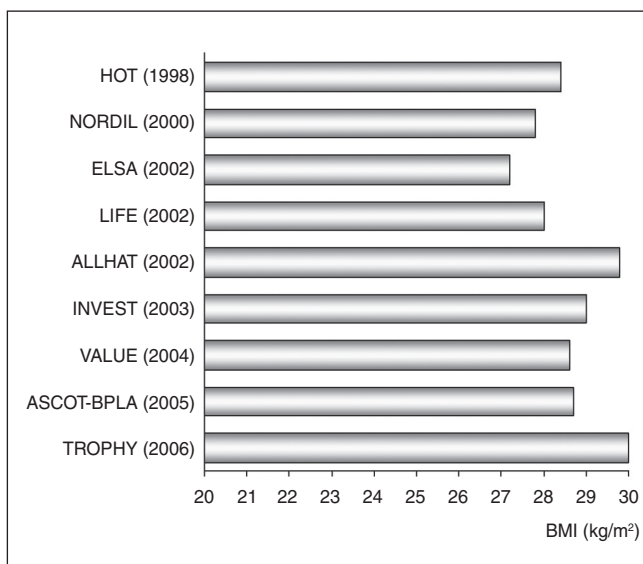
Swedish Obese Subjects Study [31] posuzovala dlouhodobé přínosy bariatrických operací a konvenční léčby u 4 047 pacientů sledovaných po dobu nejméně dvou let; 1 703 účastníků bylo sledováno celkem 10 let. Četnosti kompenzace diabetu, hypertriglyceridémie, nízkých koncentrací cholesterolu obsaženého v lipoproteinech o vysoké hustotě, hypertenze a hyperurikémie během dvou a deseti let byly ve skupině operovaných osob příznivější než ve skupině kontrolní. Četnost kompenzace hypertenze (34 % po dvou letech a pouze 19 % po deseti letech) byla nicméně mnohem nižší než četnost kompenzace dalších metabolických a rizikových faktorů. Skupina operovaných osob s odstupy dvou a deseti let vykazovala nižší četnost incidence diabetu, hypertriglyceridémie a hyperurikémie než kontrolní skupina. Rozdíl v incidenci hypertenze mezi oběma skupinami byl přitom nepatrný. Bariatrická chirurgie tedy může těžce obézním pacientům prospět z hlediska několika rizikových faktorů, ovšem její vliv na hodnoty krevního tlaku je poměrně malý.

Farmakoterapie hypertenze u obézních osob

Sharma a spol. [32] v roce 2001 poukázali na chybní specifických doporučení pro farmakologickou léčbu hypertenze související s obezitou, přičemž hlavní příčinou tohoto nedostatku bylo omezené množství údajů získaných v prospektivních studiích. Starší klinické studie prováděné v 80. a 90. letech 20. století vskutku primárně zahrnovaly hypertoniky s normální hmotností. Naproti tomu do několika studií z poslední doby byly zařazeni i pacienti s nadváhou a obézní osoby. Průměrný BMI v těchto studiích se tedy pohyboval v rozmezí 27 až 30 kg/m² (obr. 2). V některých ze zmíněných studií byly navíc provedeny dodatečné analýzy s cílem odhalit případné rozdíly v působení antihypertenziv na obézní a neobézní účastníky.

Přibývá důkazů o možném přínosu blokady angiotensinu pro léčbu hypertenze spojené s obezitou. Studie Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) [33] pro-

Obrázek 2 Průměrné hodnoty indexu tělesné hmotnosti u vybraných klinických studií věnovaných hypertenzi a dokončených v letech 1998 až 2006 (původní obrázek)



HOT – Hypertension Optimal Treatment trial; NORDIL – Nordic Diltiazem study; ELSA, European Lacidipine Study on Atherosclerosis; LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study; ALLHAT – Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; INVEST – International Verapamil-Trandolapril Study; VALUE – The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial; ASCOT-BPLA – The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm; TROPHY – Trial of Preventing Hypertension.

kázala, že počet osob s hypertenzí reagující na podávání inhibitorů ACE byl větší než počet osob, jejichž hypertenzi bylo možno ovlivnit diuretikem hydrochlorothiazidem. Ve studii LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) bylo losartanem u hypertoniků s hypertrofií levé srdeční komory dosaženo výraznějšího poklesu sdruženého rizika kardiovaskulárního úmrtí, cévní mozkové příhody a infarktu myokardu než atenololem. Rozvrstvením účastníků do tříd podle tělesné konstituce bylo odhaleno zvýšené riziko kardiovaskulární úmrtnosti jak u štíhlých osob, tak u osob středně až těžce obézních [34*]. Větší přínos léčby založené na podávání losartanu ve srovnání s léčbou vycházející z užívání atenololu přitom obezita nijak nezneškodňovala. Antihypertenzní léčba amlodipinem, k němuž byl podle potřeby přidáván perindopril, ve studii Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA) [35*] zajistila prevenci většího počtu závažných kardiovaskulárních příhod a vyvolala méně onemocnění diabetem než podávání atenololu, podle potřeby doplňované bendroflumethiazidem. Mezi předem určenými podskupinami neobézních a obézních pacientů nebyly zjištěny významné rozdíly, pokud šlo o celkový počet kardiovaskulárních příhod a pro ně indikovaných výkonů. Ze studie Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) [36*] vyplynulo, že téměř u dvou třetin nemocných s neléčenou prehypertenzí (ve skupině užívající placebo) došlo během 4 let k rozvoji trvalé hypertenze. Léčba prehypertenze candesartanem snižovala riziko incidentní hypertenze během zmíněné studie jak u neobézních, tak u obézních osob.

Hypertenze související s obezitou bývá často provázena výskytem dalších prvků metabolického syndromu, jako jsou dyslipidémie, rezistence vůči inzulínu a porucha glukózové tolerance. Léčba hypertenze založená na podávání diuretik a beta-blokátorů může metabolické abnormality zhoršovat. Studie z poslední doby [37] opakovaně potvrdily, že léčba zahrnující beta-blokátory a diuretika může navozovat rozvoj diabetu častěji než jiné kombinované léčebné přístupy. Riziko nově vzniklého diabetu je vysoké zejména u hypertoniků s glykémii při horní hranici normy. Navíc bylo prokázáno, že užívání diuretik představuje u obézních mužů trpících hypertenzí nezávislý rizikový faktor pro vznik dny [38].

Inhibitory ACE i blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II vykazují kromě antihypertenzního působení také příznivé metabolické vlastnosti a schopnost chránit cílové orgány [39,40*]. Z několika klinických studií [41*] vyplynulo, že blokáda systému renin–angiotensin snižuje incidenci nově vzniklého diabetu. Podle nedávno zpracované metaanalýzy [42] randomizovaných kontrolovaných klinických studií zabývajících se inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotensin klesá incidence nově diagnostikovaného diabetu díky těmto léčivům o 25 %. Léčba blokátory receptoru pro angiotensin může vést k významnému zlepšení citlivosti vůči inzulínu [43*] a k poklesu aktivity sympatického nervového systému [44]. Určité blokátory receptoru pro angiotensin mohou spouštět aktivitu PPAR_γ, podporovat na PPAR_γ závislou diferenciaci adipocytů [45], navozovat tvorbu adiponektinu v adipocytech [46*] a zvýšením energetického výdeje chránit před přírůstkou hmotnosti vznikajícími v důsledku složení stravy [47*]. Tyto nálezy nabízejí vysvětlení mechanismů, jimiž uvedená léčiva zvyšují citlivost vůči inzulínu a působí proti diabetu. Vzhledem ke zmíněným úvahám bylo navrženo, aby se farmaka blokující systém renin–angiotensin u hypertenze související s obezitou stala léčbou první volby.

Úprava hypertenze u obézních osob je komplikována horší odpovědí na léčbu a zvýšenou potřebou kombinace různých farmak. Studie zahrnující 45 125 po sobě následujících neselektovaných pacientů vyšetřených praktickými lékaři prokázala, že kompenzace hypertenze je u obézních hypertoniků významně horší než u hypertoniků s normální hmotností [48]. Poměr šancí na dobrou úpravu krevního tlaku (tj. na dosažení hodnot < 140/90 mm Hg) při diagnostikované a léčené hypertenzi dosahoval u osob s nadváhou hodnoty 0,8 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI) 0,7–0,9], u osob s obezitou 1. stupně hodnoty 0,6 (95% CI 6–0,7), při obezitě 2. stupně hodnoty 0,5 (95% CI 4–0,6) a při obezitě 3. stupně hodnoty 0,7 (95% CI 5–0,9). Většina obézních pacientů by mohla dosáhnout cílového krevního tlaku pouze při užívání dvou či více léčiv.

Závěr

Zdá se, že obezita je pro rozvoj hypertenze vůbec nejdůležitějším rizikovým faktorem. Přibývá údajů o možnosti přímého zapojení tukové tkáně v patogenezi hypertenze.

U obézních hypertoniků lze intenzivními změnami životní správy dosáhnout snížení hmotnosti i krevního tlaku. Z aktuálně platných směrnic nevyplývají pro farmakoterapii obézních hypertoniků žádná specifická doporučení. Díky několika typů nicméně naznačují, že pro léčbu hypertoniků trpících zároveň obezitou mohou být zvláště přínosná léčiva blokující systém renin–angiotensin. Pokroky, jichž bylo v poslední době dosaženo na poli chápání mechanismů obezity a s ní spojených chorobných procesů, by mohly vést k vývoji nových léčebných strategií. Do dalšího výzkumu v této oblasti jsou vkládány velké naděje na prevenci kardiovaskulárních onemocnění souvisejících s obezitou.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

Další odkazy, vztahující se k danému tématu, lze rovněž nalézt v části tohoto čísla nazvané Současná světová literatura (Current World Literature) (str. 540).

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197–1209.
- Výborný přehled věnovaný epidemiologii, patofyziologii, následkům a léčbě obezity.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, *et al.* American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss – an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113:898–918.
- Jde o důležitý souhrn důkazů potvrzujících vztah mezi obezitou a kardiovaskulárními onemocněními s klinickými výstupy jak pro specialisty, tak pro praktické lékaře.
3. Narkiewicz K. Obesity and hypertension: the issue is more complex than we thought. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:264–267.
4. Poirier P, Lemieux I, Mauriege P, *et al.* Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension* 2005; 45:363–367.
- Elegantní studie prokazující, že vztah mezi obezitou a krevním tlakem lze z velké části vysvětlit souběžnou variabilitou obvodu pasu.
5. Mamun AA, Lawlor DA, O'Callaghan MJ, Williams GM, *et al.* Effect of body mass index changes between ages 5 and 14 on blood pressure at age 14: findings from a birth cohort study. *Hypertension* 2005; 45:1083–1087.
- Tato zajímavá studie vyzdvihla důležitý význam změn hmotnosti pro rozvoj a udržování hypertenze u dětí a dospívajících.
6. Thomas F, Bean K, Pannier B, *et al.* Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005; 46:654–659.
- Tento článek přináší důkazy o tom, že hypertenze může představovat mechanismus, jehož prostřednictvím se u obézních osob rozvíjejí kardiovaskulární onemocnění.
7. Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45:9–14.
- Vynikající přehled diskuse o nových mechanismech zprostředkujících vazbu mezi obezitou a hypertenzí.
8. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:789–801.
- Obsáhlý přehled aktuálních znalostí týkajících se úlohy leptinu v regulaci krevního tlaku a v patogenezi arteriální hypertenze.
9. Wofford MR, Hall JE. Pathophysiology and treatment of obesity hypertension. *Curr Pharm Des* 2004; 10:3621–3637.
10. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43:41–47.
11. Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Body mass index and angiotensin-dependent control of the renal circulation in healthy humans. *Hypertension* 2005; 46:1316–1320.
- V této elegantní studii byl zkoumán význam angiotensinu II pro regulaci periferu ledvin.
12. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:173–178.
- Výborný přehled diskuse o následcích hromadění „dysfunkční“ tukové tkáně charakterizované přítomností „velkých“ adipocytů.
13. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, *et al.* Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005; 54:2012–2018.
- Elegantní studie ověřující na zvířecím modelu hypotézu selektivní rezistence vůči leptinu, jež má klíčový význam pro hypertenzi související s obezitou navozenou složením stravy.
14. Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, *et al.* Diet and exercise training restore blood pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese children. *Circulation* 2005; 111:1915–1923.
- Obezita u dětí prohlubuje změny krevního tlaku a narušuje vazodilatační odpověď během cvičení a duševního stresu; tyto odchylky lze odstranit dietou a tréninkem.
15. Maple-Brown LJ, Piers LS, O'Rourke MF, *et al.* Central obesity is associated with reduced peripheral wave reflection in Indigenous Australians irrespective of diabetes status. *J Hypertens* 2005; 23:1403–1407.
16. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, *et al.* Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and classic risk factors. *Circulation* 2005; 112:1789–1797.
17. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, *et al.* Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens* 2005; 23:1839–1846.
- Tato dobře uspořádaná studie prokázala odlišný vliv objemu tukové tkáně na vlastnosti muskulárních a elastických tepen.
18. Cassidy AE, Bielak LF, Zhou Y, *et al.* Progression of subclinical coronary atherosclerosis: does obesity make a difference? *Circulation* 2005; 111:1877–1882.
19. Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:1–10.
20. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, *et al.* Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation* 2005; 111:3429–3434.
- Tato studie vyzdvihla důležitou úlohu genetických faktorů v rozvoji hypertenze související s obezitou.
21. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7:435–440.
- Krátký, ovšem informativní přehled současných pohledů na patogenezi obstrukční spánkové apnoe a na její úlohu v rozvoji hypertenze související s obezitou.
22. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205–208.
- Nová aktualizace doporučení ohledně léčby pacientů s obstrukční spánkovou apnoí a péče o ně v širším smyslu s důležitou vazbou na problematiku rezistentní hypertenze související s obezitou.
23. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, *et al.* Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111:614–621.
24. Baguet JP, Hammer L, Levy P, *et al.* Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23:521–527.
- Významná studie, z níž vyplývá, že pro diagnostiku hypertenze u obézních osob trpících obstrukční spánkovou apnoí může mít klíčový význam ambulantní monitorování krevního tlaku.
25. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, *et al.* Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005; 45:1035–1041.
- Systematický přehled randomizovaných kontrolovaných studií, jenž naznačuje, že extraplace krátkodobých změn krevního tlaku dosažených snížením hmotnosti na dlouhodobější změny může být zavádějící.
26. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, *et al.* Weight loss and the renin–angiotensin–aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45:356–362.
- Tato vynikající studie jako první prokázala, že i malé snížení tělesné hmotnosti může vést ke klinicky významnému poklesu aktivity systému renin–angiotensin–aldosteron v tukové tkáni.
27. Sharma AM, Golay A. Effect of orlistat-induced weight loss on blood pressure and heart rate in obese patients with hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:1873–1878.
28. Jordan J, Scholze J, Matiba B, *et al.* Influence of sibutramine on blood pressure: evidence from placebo-controlled trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005; 29:509–516.
29. Sharma AM. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Sibutramine pharmacology and the cardiovascular system. *Eur Heart J Supplements* 2005; 7 (Suppl L):L5–L10.
30. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353:2121–2134.
31. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, *et al.*, Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683–2693.
32. Sharma AM, Pischon T, Engeli S, Scholze J. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19:667–674.
33. Reisin E, Weir MR, Falkner B, *et al.*, Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Hypertension* 1997; 30:140–145.
34. de Simone G, Wachtell K, Palmieri V, *et al.* Body build and risk of cardiovascular events in hypertension and left ventricular hypertrophy: the LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) study. *Circulation* 2005; 111:1924–1931.
- Dodatečná analýza údajů ze studie LIFE, jejímž cílem bylo odhalit případné rozdíly v působení antihypertenziv na obézní a neobézní účastníky.
35. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, *et al.*, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine add-

- ing perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895–906.
- Z tohoto článku vyplývá, že antihypertenzní léčba amlodipinem (doplněná podle potřeby perindoprilem) může zajistit prevenci většího počtu závažných kardiovaskulárních příhod než léčba atenololem (doplněná podle potřeby bendroflumethiazidem) jak u neobézních, tak u obézních osob.
36. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685–1697.
 - Tato studie se zabývala otázkou, zda farmakologická léčba prehypertenze může oddálit rozvoj trvalé hypertenze, popřípadě zda mu může zcela zabránit.
 37. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, *et al.* Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963–969.
 38. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005; 165:742–748.
 39. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44:12–19.
 40. Ruilope LM, Rosei EA, Bakris GL, *et al.* Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14:196–209.
 - Jde o podrobný přehled studií, které se v nedávné době zabývaly blokátory receptoru pro angiotensin, zaměřenými na jejich příznivé metabolické vlastnosti a na ochranu cílových orgánů.
 41. Jandeleit-Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, *et al.* Why blockade of the renin–angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005; 23:463–473.
 - Elegantní přehled zahrnující metaanalýzu s důležitými výstupy pro léčbu hypertoniků ohrožených rozvojem diabetu.
 42. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O’Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:821–826.
 43. Jordan J, Engeli S, Boschmann M, *et al.* Hemodynamic and metabolic responses to valsartan and atenolol in obese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:2313–2318.
 - Tato studie přímo porovnávala změny krevního tlaku a metabolické odpovědi vyvolané léčbou obézních hypertoniků valsartanem a atenololem.
 44. Grassi G, Seravalle G, Dell’Oro R, *et al.* Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21:1761–1769.
 45. Schupp M, Janke J, Clasen, *et al.* Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004; 109:2054–2057.
 46. Clasen R, Schupp M, Foryst-Ludwig A, *et al.* PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 2005; 46:137–143.
 - Zajímavá studie zkoumající nový mechanismus zodpovědný za aktivaci PPAR γ blokátory receptoru pro angiotensin 1. typu, jejímž důsledkem je zvýšení citlivosti vůči inzulinu a antidiabetické působení.
 47. Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L, *et al.* Telmisartan but not valsartan increases caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension* 2006; 47:1003–1009.
 - Z této studie vyplývá možnost, že určité blokátory receptoru pro angiotensin II mohou významně ovlivňovat objem tukových buněk a hromadění tuku a že mohou zřetelně působit na energetický metabolismus.
 48. Bramlage P, Pittrow D, Wittchen HU, *et al.* Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. *Am J Hypertens* 2004; 17:904–910.

Léčba hypertenze a prevence cerebrovaskulárních onemocnění

Massimo Volpe^{a,b} a Giuliano Tocci^a

Význam přehledu

Cévní mozkové příhody mají v Evropě a USA ze všech kardiovaskulárních onemocnění nejhorší následky a každoročně je jich v USA zaznamenáno kolem 700 000, přičemž tento odhad zahrnuje 500 000 prvních příhod a 200 000 recidiv. Vysoký krevní tlak představuje nejvýznamnější ovlivnitelný rizikový faktor pro vznik cévní mozkové příhody.

Aktuální výsledky

U hypertoniků, zejména vykazují-li zároveň další kardiovaskulární rizikové faktory nebo trpí-li např. diabetem, poškozením cílových orgánů nebo s nimi souvisejícími chorobami, jsou i malá snížení krevního tlaku spojena s významnými poklesy incidence cévních mozkových příhod. Mezi snížením krevního tlaku a incidencí zmíněných příhod ovšem není přímo úměrný vztah a nedávno byl vysloven názor, že pokud jde o schopnost specificky chránit určité orgány a zprostředkovat prevenci cévních mozkových příhod, mohou se různé třídy antihypertenziv vzájemně lišit.

Souhrn

Další zkoumání si jakožto lákavá perspektiva zaslouží především hypotéza, že novější antihypertenziva nabízejí účinnější prevenci cerebrovaskulárních onemocnění než běžná antihypertenzní léčba.

Klíčová slova

antihypertenzní léčba, blokátory kalciových kanálů, blokátory receptorů pro angiotensin II, cerebrovaskulární onemocnění, cévní mozková příhoda, hypertenze

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) představují v celosvětovém měřítku jednu z nejvýznamnějších příčin nemoci a úmrtnosti [1–4]. Podle nejnovějších údajů je jich v USA každoročně zaznamenáno kolem 700 000, přičemž tento odhad zahrnuje 500 000 prvních příhod a 200 000 recidiv, což z tohoto onemocnění činí třetí nejčastější příčinu úmrtí na celém světě [2,3]. Přibližně u třetiny pacientů navíc CMP zanechávají závažné a trvalé funkční následky, přičemž více než 40 % uvedených osob vyžaduje aktivní rehabilitaci [3,4]. Cévní mozkové příhody z těchto důvodů zodpovídají v Evropě a USA za čerpání 3–4 % veškerých nákladů na zdravotní péči a i z tohoto hlediska se stávají významným problémem [1].

Zároveň však cévní mozková příhoda představuje „odvratitelnou katastrofu“ a vysoký krevní tlak je nejběžnějším a silným předpovědním ukazatelem jejího výskytu [5–8]. Různé observační studie přesvědčivě prokázaly, že riziko CMP progresivně stoupá od systolického krevního tlaku kolem 115 mm Hg výše, přičemž na každé zvýšení krevního tlaku o 20 mm Hg připadá dvojnásobný nárůst uvedeného rizika [5,6]. Z toho vyplývá, že i v rámci tradiční „normotenzní oblasti“ dochází při nárůstu krevního tlaku v libovolné životní dekádě k progresivnímu vzestupu zmíněného rizika a že se toto riziko dále zvyšuje při diabetu, při výskytu vícečetných přidružených kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo při poškození cílových orgánů [9,10]. Přibližně 75 % všech cévních mozkových příhod tedy postihuje osoby tradičně hodnocené jako „normotenzní“, a ačkoli lze vysoký krevní tlak označit za nejdůležitější ovlivnitelný rizikový faktor pro jejich vznik, do patogeneze těchto příhod mohou být zapojeny i jiné faktory [11].

Progresivní zlepšení léčby hypertenze v posledních desetiletích vedlo k podstatnému snížení incidence cévních mozkových příhod [12]. Rozsáhlé klinické studie a metaanalýzy vskutku potvrdily, že účinná léčba vysokého krevního tlaku ve srovnání s placebem či s absencí léčby významně snižuje incidenci všech závažných kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, zejména CMP, a to přibližně o 40 % [13,14*,15–18,19*,20*,21]. Především u vysoce ohrožených hypertoniků platí, že i malé snížení krevního tlaku je spojeno se značným poklesem incidence CMP [22,23,24**]. Lékaři se na základě uvedených poznatků domnívají, že hlavním cílem antihypertenzní léčby je prevence první cévní mozkové příhody [25].

Ve světle souhrnných výsledků nedávno zpracované metaanalýzy, podle nichž žádná třída antihypertenziv nevykazuje specifickou schopnost zajišťovat prevenci cévních mozkových příhod lépe než jiná [13,14*,15–18,19*,20*,21], nyní převládá představa – zdůrazněná rovněž v aktuálních směrnících pro léčbu hypertenze [26–28] – o možnosti

Antihypertensive therapy and cerebrovascular protection
Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:498–504
© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

^a Cardiology, II Faculty of Medicine, University of Rome „La Sapienza“, Sant'Andrea Hospital, Rome, Itálie, a ^b IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), Itálie

Adresa pro korespondenci: Massimo Volpe, MD, Chair and Division of Cardiology, II Faculty of Medicine, University „La Sapienza“ of Rome, Sant'Andrea Hospital, Via di Grottarossa, 1035-39, 00189 Rome, Itálie
E-mail: massimo.volpe@uniroma1.it

Zkratky

ACE	angiotensin-konvertující enzym (angiotensin-converting enzyme)
ARB	blokátor receptorů pro angiotensin II (angiotensin II receptor blocker)
CMP	cévní mozková příhoda
HCTZ	hydrochlorothiazid
RAS	systém renin–angiotensin (renin–angiotensin system)

účinně snižovat nemocnost a úmrtnost související s cévními mozkovými příhodami přísnou úpravou hodnot krevního tlaku, přičemž žádné z důkazů o specifických „pleiotropních“ vlastnostech upřednostňujících jednu třídu antihypertenziv z hlediska prevence CMP před jinými třídami nejsou považovány za zcela přesvědčivé. Výsledky pozdějších rozsáhlých studií zaměřených na výsledné klinické ukazatele ovšem vyvolaly nový zájem o myšlenku, že některá léčiva specificky antagonizují jiné mechanismy, zejména ve vztahu k aktivitě systému renin-angiotensin (renin-angiotensin system, RAS), které se mohou podílet na etiopatogenezi CMP postihujících hypertoniky [24**]. Obecně lze říci, že v současné době probíhá diskuse o otázce, zda „novější“ třídy antihypertenziv mohou být v tomto směru účinnější než třídy „starší“. Z uvedených důvodů se v tomto článku kriticky zabýváme velkými studii uzavřenými během několika posledních let a systematicky shrnutými v tab. 1, v nichž byly zkoumány významné třídy antihypertenziv.

Klinické studie zabývající se blokátory kalciových kanálů a cévními mozkovými příhodami

První důkazy o prospěšnosti antihypertenzní léčby založené na podávání blokátorů kalciových kanálů byly vyvozeny z výsledků dvou mezinárodních randomizovaných klinických studií. Studie Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) [29], zahrnující 4 695 starších pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí randomizovaných k užívání nitrendipinu v dávce 10–40 mg denně, k němuž bylo možno přidat inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE) enalapril v dávce 5–20 mg denně a hydrochlorothiazid v dávce 12,5–25 mg denně, nebo k podávání placeba, byla předčasně ukončena s průměrným odstupem dvou let, neboť u pacientů užívajících blokátory kalciových kanálů byl zaznamenán významný pokles výskytu primárního sledovaného ukazatele v podobě fatálních i nefatálních CMP. V projektu Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP Hypertension-2) [30] bylo 6 614 starších pacientů s těžkou hypertenzí randomizováno k užívání „konvenčních“ léčiv,

Tabulka 1 Incidence CMP v nových rozsáhlých studiích zabývajících se hypertenzí a její léčbou „novějšími“ antihypertenzivy, jako jsou blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE a blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II

Studie	Rok	Léčivo	Referenční látka	Rozdíl v TK (mm Hg)	Populace (n)	Počet příhod (léčivo/reference)	Pokles četnosti CMP	Hodnota p
Blokátory kalciových kanálů								
Syst-Eur	1997	Nitrendipin	Diuretika	-10/-5°	4 695	47/67	-27% (-62 až -39 %)	0,33
STOP2	1999	CCB	BB ± HCTZ	-0,3/0,9 [§]	6 614	207/237	0,88 (0,73–1,06)	0,16
INSIGHT	2000	Nitrendipin	HCTZ ± amilorid	0/0 [§]	6 321	(nefatální) 55/63 (fatální) 12/11	0,87 (0,61–1,26) 1,09 (0,48–2,48)	0,52 0,84
NORDIL	2000	Diltiazem	BB ± diuretika	n.r.	10 881	159/196	0,80 (0,65–0,99)	
SHELL	2003	Lacidipin	Chlorthalidon	-1,6/0,2 [§]	1 882	37/38	0,96 (0,61–1,51)	0,87
CONVINCE	2003	Verapamil	Atenolol ± HCTZ	n.r.	16 476	133/118	1,15 (0,90–1,48)	0,11
INVEST	2003	Verapamil	Atenolol	+0,3/-0,2 [§]	22 576	148/131	0,89 (0,70–1,12)	0,33
ALLHAT	2004	Amlodipin	Chlorthalidon	+0,8/-0,7°	33 357	377/675	0,93 (0,82–1,06)	0,28
ASCOT-BPLA	2005	Amlodipin	Atenolol ± HCTZ	-1,6/-1,8°	19 257	307/422	0,77 (0,66–0,89)	0,0003
Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu								
STOP2	1999	ACEI	BB ± HCTZ	-1,3/-0,4 [§]	6 614	215/237	0,90 (0,74–1,08)	0,24
CAPPP	1999	Captopril	BB ± HCTZ	(n.r.) [§]	10 985	224/174	1,43 (1,12–1,82)	0,004
UKPDS	1998	Captopril	Atenolol	-1,0/-2,0 [§]	1 148	21/17	1,12 (0,59–2,12)	0,74
HOPE	2000	Ramipril	Placebo	-3,0/-1,0*	9 297	156/226	0,68 (0,56–0,84)	< 0,001
PROGRESS	2001	Perindopril	Placebo	-9,0/-4,0*	6 105	307/420	0,72 (0,62–0,83)	< 0,001
ANBP2	2003	ACEI	Diuretika	0/0 [§]	6 083	112/107	1,02 (0,78–1,33)	0,91
ALLHAT	2004	Lisinopril	Chlorthalidon	+1,8/0,2	33 357	457/675	1,15 (1,02–1,30)	0,02
Blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II								
LIFE	2002	Losartan	Atenolol	-1,3/0,4 [§]	9 193	232/309	0,75 (0,63–0,90)	< 0,001
SCOPE	2003	Candesartan	Placebo	-3,2/-1,6°	4 964	89/115	0,76 (0,57–1,02)	0,056
VALUE	2004	Valsartan	Amlodipin	+2,2/1,6°	15 245	322/281	1,15 (0,98–1,35)	0,08
MOSES	2005	Eprosartan	Nitrendipin	+1,5/0,6 [§]	1 405	206/255	0,75 (0,58–0,97)	0,026

Ve studiích Syst-Eur [29], STOP2 [30], INSIGHT [31], SHELL [32], NORDIL [33], CONVINCE [34], ALLHAT [36], ASCOT-BPLA [37**], UKPDS [54], HOPE [39], LIFE [42], SCOPE [49] a VALUE [50] zahrnuje počet příhod fatální a nefatální cévní příhody mozkové; ve studii CAPPP [41] jsou v tomto počtu zahrnuty fatální a nefatální CMP a transitorní ischemické ataky; ve studii INVEST [35] se počtem příhod rozumí počet nefatálních CMP; ve studii PROGRESS [38] jsou zahrnuty fatální či invalidizující a nefatální či invalidizující CMP, CMP krvácivé a neznámého typu; ve studii MOSES [52] zahrnuje počet příhod fatální a nefatální CMP a jejich recidivy. ACEI – inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu; ARB – blokátory receptorů pro angiotensin; BB – beta-blokátory; CCB – blokátory kalciových kanálů (calcium-channel blockers); HCTZ – hydrochlorothiazid; n.r. – neuvedeno (not reported); TK – krevní tlak; § – nevýznamné; * p < 0,05; ° p < 0,001.

2 196 k podávání blokátorů kalciových kanálů a 2 205 k léčbě inhibitory ACE. Při srovnatelných poklesech krevního tlaku byl v rámci celkového porovnání „nových“ léčiv se „starými“ pozorován trend ke snížení relativního rizika fatálních i nefatálních CMP [30]. Porovnáním blokátorů kalciových kanálů či inhibitorů ACE s konvenčními léčivy ovšem žádný významný rozdíl zjištěn nebyl, což platilo i pro vzájemné srovnání blokátorů kalciových kanálů a inhibitorů ACE [30].

Na základě důkazů získaných ve studii STOP-2 [30] byl navržen projekt International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) [31], do něhož bylo zařazeno 6 321 pacientů s hypertenzí a alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem a jehož účastníci byli randomizováni k léčbě 30–60 mg nifedipinu denně ve formě dlouhodobě působícího přípravku GITS (= gastrointestinální transportní systém), nebo k užívání 25–50 mg hydrochlorothiazidu a 2,5 mg amiloridu denně, v případě potřeby doplněných atenolem v dávce 25–50 mg denně či enalapilem v dávce 5–10 mg denně. Obě léčebné skupiny se ovšem při srovnatelných poklesech krevního tlaku nijak významně nelišily, pokud jde o výskyt fatálních a nefatálních CMP. Rozdíly v četnosti kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod a v celkové úmrtnosti nebyly zaznamenány ani ve studii Systolic Hypertension in the Elderly (SHELL) [32], zahrnující 1 882 hypertoniků randomizovaných k léčbě 4 mg lacidipinu denně, nebo k užívání 12,5 mg chlorthalidonu denně. Stejně výsledky byly získány i v dalších klinických studiích, v nichž byly podávány nedihydropiridinové blokátory kalciových kanálů [33–35]. V projektu International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) [35], věnovaném sekundární prevenci v klinické praxi, bylo 22 576 pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční randomizováno k podávání verapamilu s prodlouženým uvolňováním v dávce 120–240 mg dvakrát denně (n = 11 267), nebo k léčbě atenolem v dávce 50 mg dvakrát denně (n = 11 309). Pokud nemocní nedosáhli cílových hodnot krevního tlaku, byla jejich léčba rozšířena o inhibitor ACE trandolapril (2–4 mg denně) a/nebo o diuretikum hydrochlorothiazid (25 mg dvakrát denně). Při srovnatelných poklesech krevního tlaku nebyly mezi oběma léčebnými skupinami co do výskytu hlavních výsledných kardiovaskulárních příhod včetně fatálních a nefatálních CMP zjištěny žádné významné rozdíly [35].

V projektu Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [36] bylo celkem 33 357 osob s anamnézou hypertenze a nejméně jednoho dalšího kardiovaskulárního rizikového faktoru randomizováno k léčbě chlorthalidonem v dávce 12,5–25 mg denně (n = 15 255), amlodipinem v dávce 2,5–10 mg denně (n = 9 048), nebo lisinopilem v dávce 10–40 mg denně (n = 9 054). Ačkoli léčebný režim této studie vycházející z podávání chlorthalidonu snižoval krevní tlak během deseti let trvajících sledování výrazněji než blokátory

kalciových kanálů či inhibitory ACE, nebyl porovnáním amlodipinu s chlorthalidonem zjištěn žádný významný rozdíl v relativním riziku CMP [36]. Naopak výsledky studie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) přispěly k vyzdvižení přínosu léčebné strategie založené na podávání blokátorů kalciových kanálů, podle potřeby doplněných inhibitory ACE, z hlediska snížení četnosti CMP, a to ve srovnání s tradiční antihypertenzní léčbou vycházející z kombinace podávání beta-blokátorů a thiazidových diuretik [37**]. Ačkoli byla tato studie předčasně ukončena, režim léčby amlodipinem/perindopilem se u 19 257 osob s hypertenzí a nejméně třemi dalšími cévními rizikovými faktory opakovaně jevil jako lepší záruka prevence CMP než terapie, s níž byl porovnáván [37**].

Výše uvedené skutečnosti lze shrnout následovně: zatím nemáme přesvědčivý či definitivní důkaz o tom, že blokátory kalciových kanálů jsou lepší než konvenční antihypertenziva a že chrání před CMP nad rámec svého působení na krevní tlak, ovšem jak naznačují některé údaje z nedávno uzavřených rozsáhlých klinických studií, tato léčiva – zejména ve specifických kombinacích – snad lepší prevenci CMP zajišťovat mohou [35,37**].

Klinické studie zabývající se inhibitory ACE a cévními mozkovými příhodami

Přesvědčivější klinické důkazy o ochraně před cerebrovaskulárními onemocněními zprostředkované antihypertenzivy byly získány ve studiích, které prokázaly pokles incidence cévních mozkových příhod při užívání farmak blokujících aktivitu RAS [38–42].

V tomto ohledu zajímavé údaje, týkající se sekundární prevence v klinické praxi, vyplynuly z výsledků Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS) [38], do níž bylo zařazeno 6 105 pacientů s anamnézou CMP v předchozích pěti letech. Při monoterapii perindopilem bylo dosaženo poklesu systolického krevního tlaku pouze o 5 mm Hg a v porovnání s placebem nebylo zaznamenáno významné snížení rizika recidivy CMP. U pacientů léčebných kombinací perindoprilu a indapamidu byl nicméně další pokles hodnot systolického krevního tlaku (přibližně o 12 mm Hg) spojen s vysoce významným 40% snížením četnosti CMP [38]. Ve studii Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) bylo celkem 9 297 vysoce rizikových pacientů, u nichž se rovněž vyskytovalo přidružené kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus nebo jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, randomizováno k léčbě ramipilem v dávce 10 mg denně, nebo k užívání placeba [39]. Léčba ramipilem vedla oproti placebo k významnému poklesu četnosti CMP [39]. Tento přínos byl hodnocen jako z velké části nezávislý na snižování krevního tlaku, ačkoli ve skupině léčené inhibitorem ACE byl oproti skupině užívající placebo vskutku pozorován jeho pokles o 3–4 mm Hg. Takové snížení může být u vysoce rizikových jednotlivců pokládáno za klinicky významné a mohlo by – alespoň čás-

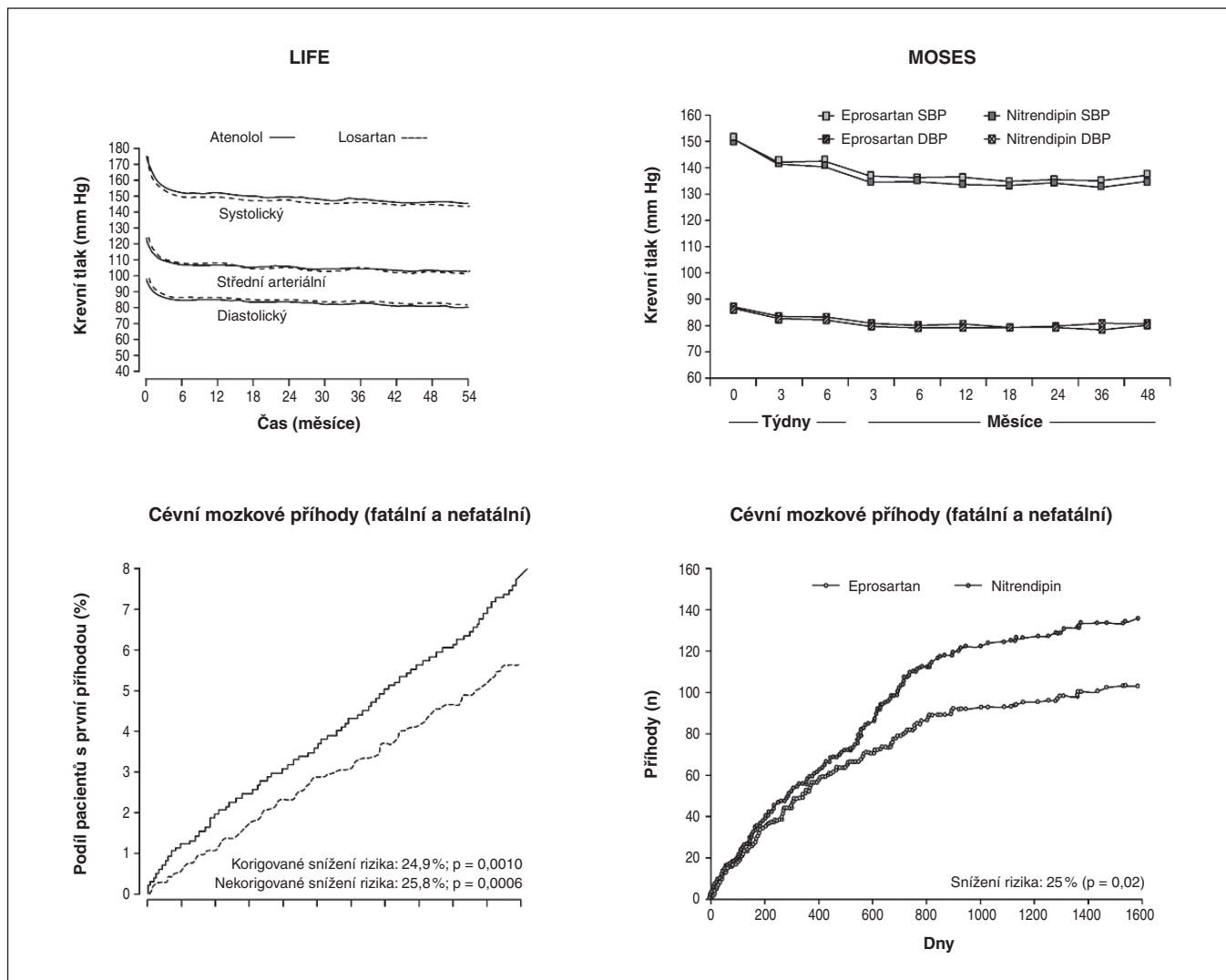
tečně – vysvětlovat pokles incidence CMP zaznamenaný v dané studii [39].

Na základě dostupných důkazů lze říci, že přínos inhibice ACE z hlediska incidence cévních mozkových příhod u hypertoniků se zdá být systematicky vázán na významný pokles krevního tlaku v důsledku užívání těchto léčiv [38,39], jak ukazuje tab. 1. V této souvislosti je třeba zmínit závěr jedné z rozsáhlých metaanalýz, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, jež ve srovnání s konvenční terapií prokázala okrajově menší účinnost léčby založené na podávání inhibitorů ACE ve smyslu prevence CMP [14]. I zde je důležité zdůraznit, že byla-li podle dvou výše uvedených studií prevence CMP zprostředkována léčbou založenou na podávání inhibitorů ACE ve srovnání s placebem účinnější [38,39], pak byl tento přínos pozorován souběžně s významným poklesem krevního tlaku v aktivně léčených skupinách, přičemž kontrolní skupiny užívaly placebo. Z přímého porovnávání inhibitorů ACE s dalšími léčivy snižujícími krevní tlak [30,36,40,41] navíc ze žádné ze studií nevyplývá, že by inhibice ACE chránila před cévními mozkovými příhodami lépe než jiná antihypertenziva.

Klinické studie zabývající se blokátory receptorů pro angiotensin a cévními mozkovými příhodami

Jak dokládá obr. 1, byl při léčbě blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II (angiotensin II receptor blockers, ARB) na rozdíl od terapie blokátory kalciových kanálů a inhibitory ACE pozorován jejich příznivý vliv na četnost cévních mozkových příhod i ve studiích založených na přímém porovnání ARB se srovnatelnou aktivní léčbou, která vedla k obdobnému poklesu krevního tlaku. Tento výklad částečně potvrzují i nové metaanalýzy, podle nichž je ochranný vliv ARB ve smyslu snižování incidence cévních mozkových příhod na dosaženém poklesu krevního tlaku poměrně nezávislý [14,16,20]. Zmíněný nálezn je ovšem do značné míry ovlivněn výsledky studie Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE), do níž bylo zařazeno více než 9 000 pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé srdeční komory [42]. Léčebný režim vycházející z podávání losartanu vedl v porovnání s užíváním atenololu i při víceméně srovnatelném snížení krevního tlaku k významnému 25% poklesu incidence fatálních i nefatálních CMP [42], což je znázorněno na obr. 1. Podobné dodatečné přínosy z hlediska inci-

Obrázek 1 Souhrn mechanismů a hormonálních systémů zapojených do rozvoje hypertenze související s obezitou



dence CMP byly pozorovány v kohortách diabetiků [43], pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí [44], hypertrofií levé srdeční komory [45] a dalšími onemocněními zvyšujícími riziko těchto příhod [46–48].

Shodné, avšak méně působivé údaje byly získány v projektu Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) [49], do něhož byli zařazováni starší pacienti s převážně systolickou hypertenzí. ARB candesartan v této studii ve srovnání s placebem (ve většině případů šlo však o aktivní léčbu) zajišťoval statisticky významné 28% snížení incidence nefatálních CMP a nevýznamný 24% pokles četnosti všech CMP. Uvedené výsledky lze nicméně zčásti vysvětlit rozdílnými hodnotami krevního tlaku v obou větších studiích ve prospěch candesartanu. Pokud jde o právě zmíněné hledisko, také studie Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) usilovala o porovnání dlouhodobých vlivů antihypertenziv na incidenci kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti u 15 245 hypertoniků s předem definovanými kombinacemi kardiovaskulárních rizikových faktorů „na téže úrovni dosaženého krevního tlaku“ [50,51]. Z pohledu objektivní interpretace této studie je škoda, že režim založený na podávání amlodipinu zajišťoval výraznější pokles krevního tlaku než valsartan, což platilo v celém průběhu studie, ale zejména v prvních šesti měsících sledování, kdy byla zaznamenána nejvyšší četnost kardiovaskulárních příhod včetně CMP [50,51]. Podle studie MOrbidity and mortality after Stroke – Eprosartan compared with nitrendipine in Secondary prevention (MOSES), zahrnující 1 405 pacientů s hypertenzí a anamnézou předchozích cerebrovaskulárních příhod, vedl léčebný režim vycházející z užívání eprosartanu při poměrně srovnatelných poklesech krevního tlaku v obou léčebných skupinách k příznivému ovlivnění incidence primárních sledovaných ukazatelů, neboť – jak vyplývá z obr. 1 – bylo více příhod zaznamenáno ve skupině léčené nitrendipinem. Ačkoli užitý kombinovaný výsledný ukazatel nevykazuje stejně silnou a objektivní platnost jako ukazatelé v jiných studiích [42], podporují výsledky studie MOSES hypotézu, že ARB mohou před cerebrovaskulárními onemocněními chránit nad rámec své schopnosti snižovat krevní tlak.

Dosud není jasné, zda je přínos z hlediska cerebrovaskulárních onemocnění vázán na inhibici RAS, nebo na svébytnou interakci ARB se sítí receptorů pro angiotensin II. Jestliže byl ovšem zmíněný přínos zaznamenán při porovnávání ARB s různými typy jiných léčiv, měla by uvedená skutečnost stimulovat další výzkum na tomto poli. Výše diskutované body budou podrobněji objasněny výsledky rozsáhlého projektu ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) porovnávajícího ARB telmisartan s inhibitorem ACE ramipilem a s kombinací obou těchto léčiv u vysoce

rizikových jednotlivců [53], neboť incidence CMP v něm bude představovat jeden z předem definovaných sledovaných ukazatelů.

Závěry

Velké množství klinických studií a metaanalýz prokázalo, že účinná léčba vysokého krevního tlaku významně snižuje incidenci všech závažných kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod, především cévních mozkových příhod [13,14*,15–18,19*,20*,21]. Aktuální směrnice pro léčbu hypertenze důrazně doporučují pečlivou úpravu hodnot krevního tlaku s cílem dosáhnout účinného poklesu kardiovaskulární nemoci a úmrtnosti [25–27]. Analýzy prováděné v poslední době podporují hypotézu, podle níž neexistuje přímá úměrnost mezi snížením krevního tlaku a incidencí CMP a která předpokládá, že různé třídy antihypertenziv mohou z hlediska ochrany orgánů a prevence cerebrovaskulárních příhod vykazovat specifické vlastnosti [27–31]. Dostupnost výsledků rozsáhlých studií zaměřených na výsledné klinické ukazatele u hypertenze vzbudila v tomto ohledu nový zájem o možnost, že některé třídy antihypertenziv specificky antagonizují jiné mechanismy zapojené do etiogeneze CMP postihujících hypertoniky. Jak naznačují dostupné důkazy, mohou být „novější“ třídy antihypertenziv z hlediska prevence CMP účinnější než třídy „starší“.

Odkazy a doporučená literatura

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol* 2003;10:471–477.
 2. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, *et al.*, on behalf of the American Cancer Society, American Diabetes Association and American Heart Association. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes: a common agenda for the American Cancer Society, the American Diabetes Association, and the American Heart Association. *Stroke* 2004;35:1999–2010.
 3. WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. *Stroke* 1989;20:1407–1431.
 4. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, *et al.* Coronary Risk Evaluation in Patients With Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:2310–2322.
 5. MacMahon S, Peto R, Cutler J, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
 6. Collins R, Peto R, MacMahon S, *et al.* Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–839.
 7. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001;10:190–192.
 8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al.*, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
 9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2001;345:1291–1297.
 10. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profile. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
 11. Andersson OK, Almgren T, Persson B, *et al.* Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *BMJ* 1998;317:167–171.

12. Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther* 2004;26:631–648.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.*, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
14. Turnbull F, *et al.*, for The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
 - Tato metaanalýza prokázala, že vliv posuzovaných antihypertenzních léčebných režimů na četnost závažných kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem a bez něj byl v podstatě srovnatelný.
15. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should Beta-Blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553.
16. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1st March. *J Hypertens* 2003;21:1055–1076.
17. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, *et al.* Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949–1954.
18. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, *et al.* Calcium Channel Blockade to prevent stroke in Hypertension. A meta-analysis of 13 studies with 130 793 subjects. *Am J Hypertens* 2004;17:817–822.
19. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, *et al.* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for coronary artery disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005;46:386–392.
 - Tato metaanalýza potvrzuje, že snížení krevního tlaku má klíčový význam pro prevenci ischemické choroby srdeční a cévních mozkových příhod. Inhibitory ACE se mimo snižování krevního tlaku a nad jeho rámec zdají být účinnější než blokátory kalciových kanálů v prevenci ischemické choroby srdeční, zatímco antagonisté kalcia zřejmě ve srovnání s inhibitory ACE lépe zajišťují prevenci cévních mozkových příhod.
20. Williams B. Recent hypertension trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 813–827.
 - Studie zahrnuté do této rozsáhlé a aktuální analýzy významně potvrzují klíčovou úlohu snižování krevního tlaku v rámci klinické péče o hypertentiky. Zohledňování specifických vlastností různých tříd antihypertenziv nebo přidání statinu (i v případě fyziologických koncentrací celkového cholesterolu) představuje účinnou strategii směřující k poklesu nemocnosti a úmrtnosti v populaci osob s hypertenzí.
21. Kjeldsen SE, Julius S. Hypertension mega-trials with cardiovascular end points: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Am Heart J* 2004;148:747–754.
22. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, *et al.* Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. *Am J Hypertens* 2002;15 (10 Pt 1):917–923.
23. Volpe M, Alderman MH, Furberg CD, *et al.* Beyond hypertension toward guidelines for cardiovascular risk reduction. *Am J Hypertens* 2004;17 (11 Pt 1):1068–1074.
24. Ruilope LM, Rosei EA, Bakris GL, *et al.* Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005;14: 196–209.
 - Tento aktualizovaný přehledový článek dokládá příznivé působení blokády receptorů pro angiotensin II překračující rámec úpravy krevního tlaku, a to v různých klinických podmínkách.
25. Volpe M, Machado E. Treatment priorities and current prescribing patterns in hypertension: results of Global Research on Attitudes about hypertension and Stroke Prevention (GRASP), an international physician survey. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1151–1160.
26. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH). Statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1983–1992.
27. Chobanian A, Bakris G, Black H, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–2571.
28. European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.
29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.*, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757–764.
30. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs on cardiovascular mortality and morbidity in elderly patients with hypertension: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 (STOP-2). *Lancet* 1999;354:1751–1756.
31. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356:366–372.
32. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, *et al.*, for the SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the ELderly (SHELL) Study results. *Blood Press* 2003;12:160–167.
33. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
34. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, *et al.*, for the CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–2082.
35. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, *et al.*, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
36. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2981–2997.
37. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, *et al.*, for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
 - Ve studii ASCOT-BPLA byly hodnocením velké populace vysoce rizikových hypertentiků získány důkazy o příznivém působení antihypertenzního léčebného režimu založeného na podávání amlodipinu/perindoprilu z hlediska kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění, a to v porovnání s režimem vycházejícím z podávání atenololu/hydrochlorothiazidu.
38. The Perindopril PROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS) Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
39. Yusuf S, Sleight P, Dagenais G, *et al.*, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Group. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342:145–153.
40. Wing L, Reid C, Ryan P, *et al.*, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group (ANBP2). A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583–592.
41. Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J, *et al.*, for the CAPPp Study Group. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients. A subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPp) *J Hypertens* 2004;22:645–652.
42. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al.*, for The LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
43. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, *et al.*, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study: a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–1010.
44. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, *et al.*, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491–1498.
45. Devereux RB, Dahlof B, Gerdts E, *et al.* Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2004;110:1456–1462.
46. Gerdts E, Oikarinen L, Palmieri V, *et al.*, for the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002;39:739–743.
47. Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, *et al.* Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:712–719.
48. Wachtell K, Horneft B, Lehto M, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705–711.
49. Lithell H, Hansson L, Skoog I, *et al.*, for the SCOPE Study Group. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE):outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004;22:1605–1612.
50. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, *et al.*, for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) randomised trial. *Lancet* 2004;363: 2022–2031.
51. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, *et al.* Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051.
52. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, *et al.*, for the MORbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary preven-

- tion (MOSES) Study Group. Principal results of a prospective randomized controlled study. *Stroke* 2005;36:1218–1226.
53. Teo K, Yusuf S, Sleight P, *et al.*, for the ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52–61.
54. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Tight Blood Pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998;317:703–713.



TARKKA®

Trandolapril + Verapamil 180/2 mg, 240/4 mg



Tarka®

Tarka 180/2 mg tbl.®

Tarka 240/4 mg tbl.®

Verapamil hydrochlorid, trandolapril

Zkrácená informace o přípravcích:

Složení: Tarka®: verapamili hydrochloridum 180 mg a trandolaprilum 2 mg v jedné tobolce s řízeným uvolňováním. Tarka tbl.®: verapamili hydrochloridum 180 mg, event. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, event. 4 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých je vhodná kombinovaná terapie. **Dávkování:** Tarka®: jedna tobolka přípravku jednou denně. Tarka tbl.®: jedna tableta přípravku Tarka tbl.® 180/2 mg nebo 240/4 mg jednou denně. **Kontraindikace:** přecitlivělost na trandolapril, jiný ACE inhibitor či verapamil, výskyt angioneurotického edému, kardiogenní šok, čerstvý IM s komplikacemi, AV blok II a III stupně bez pacemakeru, SA blok, sick sinus syndrom, městnavé srdeční selhání, fibrilace/flutter síní s akcesorními drahami, clearance kreatininu <10 ml/min, dialýza, jaterní cirhóza s ascitem, aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, primární aldosteronismus, gravidita, laktace, dětský věk. **Zvláštní upozornění:** Opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se stimulovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron je zvýšené riziko vzniku symptomatické hypotenze. U sekundární hypertenze z renálních příčin se podání přípravku nedoporučuje, stejně jako u pacientů s těžkou poruchou jater. **Interakce:** Přípravky Tarka® a Tarka tbl.® vykazují řadu lékových interakcí, např. zvyšují účinek jiných antihypertenziv, zvláště při podání diuretik. Kombinace s kalium šetřícími diuretiky se nedoporučuje. Přípravky Tarka® a Tarka tbl.® mohou zvyšovat účinek anestetik a myorelaxancií, atd. **Nežádoucí účinky:** jsou totožné s těmi, které se vyskytují při samostatném užívání jednotlivých složek přípravků. Nejčastěji se vyskytují kašel, bolesti hlavy, zácpa, závratě a návaly. **Uchovávání:** při 15–25 °C. **Balení:** Tarka®: 28 x 180/2 mg. Tarka tbl.®: 28 x 180/2 mg nebo 240/4 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, SRN. **Registrační čísla:** Tarka®: 58/265/97-C, Tarka 180/2 mg tbl.®: 58/160/06-C, Tarka 240/4 mg tbl.®: 58/161/06-C. **Poslední revize textu:** Tarka®: 30. 11. 2005, Tarka tbl.®: 26. 4. 2006. Přípravky jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění a jsou vázány na lékařský předpis. Dříve, než kterýkoliv přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.

TAR/04/06/10/00

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2590/33d, 160 00 Praha 6.
Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz

 **Abbott**
A Promise for Life