

Via practica



Téma roka

- » **Novinky vo farmakologickej liečbe obezity/diabetesu**

Prehľadové články

- » **Indikácie ambulantnej enterálnej výživy**
- » **Chronobiologické aspekty liečby artériovej hypertenzie**
- » **COVID-19 a poškodenie obličiek – aktuálny problém**
- » **Evolúcia alebo revolúcia? Čo prinášajú fixné kombinácie ako iniciálny krok v liečbe primárnej hypertenzie?**

Medziodborové konzílium

- » **Akútne skrótum**

Odborné podujatia

- » **Artérová hypertenzia – súčasné klinické trendy 2022 – 1. časť**
- » **XX. sympóziu o artériovej hypertenzii v Prahe**

Indikácie ambulantnej enterálnej výživy

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mimoriadny profesor

Katedra všeobecného lekárstva Lekárskej fakulty SZU v Bratislave

Malnutricia napriek tomu, že predstavuje závažné zdravotné riziká pre väčšinu pacientov, stále patrí medzi nedostatočne diagnostikované a liečené medicínske problémy. Vo viacerých krajinách jej skrining, diagnostika a liečba predstavujú neoddeliteľnú súčasť zdravotnej starostlivosti. Vzhľadom na rozsah problematiky malnutricie je potrebná multidisciplinárna spolupráca, ktorou je možné zlepšiť nielen zdravotný stav a kvalitu života pacientov, ale v neposlednom rade aj znížiť finančné náklady spojené s jej komplikáciami. Klinická výživa je významnou súčasťou zdravotnej starostlivosti o pacientov, ktorí štandardným príjmom potravy nie sú schopní pokryť všetky nároky, resp. potrebujú modifikovaný prístup a zloženie výživy. Od roku 2014 môžu aj všeobecní lekári samostatne za presne stanovených podmienok manažovať ambulantnú enterálnu klinickú výživu, čím sa zabezpečila jej lepšia dostupnosť pre indikovanú skupinu pacientov v starostlivosti všeobecných lekárov.

Kľúčové slová: malnutricia, skrining, diagnostika, klinická výživa, enterálna výživa, preskripcia, sipping

Indications of enteral clinical nutrition

Malnutrition constitutes serious health risks for most patients. Nevertheless, is a poorly diagnosed and treated medical problem. In several countries screening, diagnosis and treatment of malnutrition represent an integral part of healthcare. Due to the scope of the issue is the necessary cooperation of many specialists. Early screening, diagnosis and treatment would improve not only the health and the quality of patient life and, last but not least, financial costs associated with its complications. Clinical nutrition is a significant part of health care for the patients suffering from food intake problem and need a modified approach and composition of nutrition. In year 2014, was allowed that also general practitioners can independently, under precise conditions to manage enteral clinical nutrition, thereby ensuring a better availability of enteral nutrition for the indicated group of patients in general practitioners.

Key words: malnutrition, screening, diagnosis, clinical nutrition, enteral nutrition, prescription, sipping

Via pract., 2022;19(5):205-210

Podvýživa (malnutricia) predstavuje celosvetovo závažný medicínsky, sociálny a ekonomický problém. Ide o patologický stav spôsobený neadekvátnym alebo nedostatočným príjmom energie alebo iných živín potrebných na správne fungovanie organizmu, ktorý je zapríčinený nielen nedostatočným príjmom potravy, ale aj zápalom a inými mechanizmami sprevádzajúcimi viacero chorobných stavov (1). Jej prítomnosť je asociovaná so zvýšením mortality, ako aj morbidít vo všetkých skupinách pacientov. Okrem toho znižuje funkčnú kapacitu, predlžuje hospitalizáciu a zvyšuje finančné náklady spojené s poskytovaním zdravotnej starostlivosti (1, 2, 3). Včasnou diagnostikou a správnu liečbou, s využitím všetkých dostupných prostriedkov klinickej výživy, by sa veľa krát dalo predísť jej následkom.

V Európe postihuje podvýživa viac ako 30 miliónov ľudí. Aj napriek tomu, že ide o život ohrozujúci stav, nevenuje sa jej stále dostatočná pozornosť a vo väčšine prípadov, žiaľ, zostáva neliečená, resp. nedostatočne liečená aj na Slovensku.

Malnutricia môže byť spôsobená nedostatkom alebo poruchou príjmu potravy, poruchami trávenia, vstrebávania a pasáže aborálnej časti tráviaceho traktu (GIT), krátkodobým alebo dlhodobým zvýšením alebo zmenením nutričných požiadaviek a inými chorobnými stavmi, ako napr. ochorenia respiračného systému, obličiek, infekčné ochorenia, infekcia COVID-19 (3).

Z hľadiska výskytu alebo prehlbenia malnutricie patria k rizikovým hlavne pacienti s onkologickými (85 %), črevnými zápalovými (80 %), chronickými respiračnými (45 %) ochoreniami, ako aj pacienti v kritickom stave (65 %) a geriatrickí pacienti (50 %) (tabuľka 1) (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Z etiologického hľadiska môže byť malnutricia primárna s významne zníženým alebo úplne zastaveným energetickým príjmom s aktivizáciou regulačných mechanizmov využívajúcich zásobné zdroje v poradí glykogén, lipidy. Bielkoviny sa stávajú zdrojom energie iba pri katabolických stavoch podmie-

nených stresom alebo interkurentnými infekciami. Sekundárna malnutricia vzniká ako dôsledok iných primárnych ochorení vedúcich k zvýšeniu nutričných požiadaviek (horúčka, chirurgický výkon, trauma), stratám energie a/alebo substrátov (hnačky, krvácanie, exudatívne enteropatie), k zníženiu príjmu potravy (nechutenstvo, nauzea z rôznych príčin, ochorenia tráviaceho traktu), resp. ku kombinácii uvedených mechanizmov.

Klinicky sa malnutricia prejavuje úbytkom hmotnosti, opuchmi, poklesom systolického vývrhového objemu, atrofiou dýchacích svalov s následnou redukciou objemov a kapacít pľúc, znížením motility a sekrécie žalúdka, atrofiou sliznice čreva a stratou črevných klkov, postihnutou obnovou enterocytov, zníženou exokrinnou činnosťou pankreasu pri zachovanej endokrinnnej produkcii, atrofiou a zníženou koncentračnou schopnosťou obličiek, atrofiou pečene s hepatomegáliou podmienenou jej steatózou, zníženou produkciou hormónov – testosterónu u mužov a FSH

a LH u žien, porušenou konverziou T4 na T3, znížením všetkých zložiek bunkovej aj humorálnej imunity, atrofiou kože a slizníc tráviaceho traktu, zhoršeným hojením rán (3).

Global Leadership Conversation Addressing Malnutrition (GLIM) definovalo 5 hlavných kritérií na hodnotenie malnutricie:

- novozistená/zaznamenaná strata hmotnosti,
- nízke BMI,
- pokles svalovej hmoty,
- znížený príjem potravy,
- chorobná záťaž/zápal (12).

V efektívnom skríningu a diagnostike malnutricie sa využíva zhodnotenie etiológie (znížený príjem potravy, choroba/zápal), anamnestických dát/symptómov využívajúcich subjective global assessment (SGA – dotazník zameraný na zistenie zmien hmotnosti, príjmu potravy, GIT ťažkostí, zmeny funkčnej kapacity podmienenej malnutriciou, anorexie, únavy) a znakov/fenotypických prejavov (strata hmotnosti, body mass index (BMI), chudosť, chýbanie tukovej hmoty/svalovej hmoty, funkcia svalov (napr. schopnosť úchopu), retencia tekutín/ascites, biochemické parametre) (1, 12, 13). Dôležité je aj posúdenie fyzickej kondície pomocou hodnotiacej škály výkonnosti podľa Karnofského alebo podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) (14, 15).

U hospitalizovaných pacientov v nemocniciach je diagnostický algoritmus rozpracovaný vo formulári Nemocničný rizikový skríning (NRS), ktorý je povinnou súčasťou chorobopisu. U ambulantných pacientov diagnostiku a liečbu malnutricie zabezpečujú špecialisti v rámci špecializovanej ambulantnej starostlivosti (ŠAS) alebo všeobecní lekári (16).

Komplikácie sprevádzajúce malnutriciu môžu byť morfológické, ako aj funkčné, postihujúce GIT (17), kardiovaskulárny, respiračný, centrálny nervový a imunitný systém, obličky, ako aj telesnú teplotu. Prejavujú sa aj poruchami regenerácie a reparácie tkanív, zhoršeným metabolizmom liekov a znížením svalovej sily. Väčšina komplikácií malnutricie vrátane smrteľných nemá viditeľné spojenie (napr. pneumónia), a preto malnutricia zostáva ako ich príčina nerozpoznaná a nezaznamenaná sa ani do zdravotnej dokumentácie (3).

Tabuľka 1. Rizikový pacienti z hľadiska rizika podvýživy

Nechcené schudnutie o viac ako 3 – 6 kg v priebehu posledných 6 mesiacov
Pretrvávajúce chudnutie
Nízky príjem stravy < 75 % oproti predchádzajúcemu obvyklému príjmu stravy
Stavy spojené s poruchou príjmu potravy – nechutenstvo, poruchy vnímania chuti, patológie dutiny ústnej, poruchy prehltnutia, trávenia
Nízka telesná hmotnosť sprevádzaná telesnou slabosťou a pocitom nedostatku energie
Sarkopénia aj bez chudnutia
Stavy po operácii tráviaceho traktu
Závažné chronické ochorenia pečene, obličiek, nervového systému, metabolické
Onkologické ochorenia a ich liečba
Nižší sociálny a finančný status

Liečebná výživa

Liečebná výživa je výživa, pomocou ktorej sa zlepšuje zdravie. Sprostredkovaná je lekárom od primárnej prevencie až po liečbu komplikácií. Predstavuje formu liečby so všetkými atribútmi farmakoterapie. Jej nepodanie alebo nesprávne podanie je možné považovať za postup non lege artis.

Pomocou klinickej výživy sa zabezpečuje adekvátny príjem energie, základných živín (bielkovín, tukov, cukrov) v správnom pomere, minerálnych látok, stopových prvkov, vitamínov. Zameriava sa na zlepšenie svalovej sily (dýchacieho aj kostrového svalstva), zabránenie straty hmotnosti, podporu imunity, stabilizáciu zdravotného stavu, jeho zlepšenie alebo vylúčenie jeho zhoršenia v priebehu liečebného procesu (18).

Klinická výživa sa snaží čo najdlhšie zachovať prirodzenú formu príjmu, digescie, resorpcie živín a energetického krytia organizmu prostredníctvom enterálnej výživy (EV), ktorá predstavuje aj prvú voľbu nutričnej liečby. Na jej aplikáciu je nevyhnutný fungujúci GIT schopný digescie a absorpcie jednotlivých látok. K jej výhodám patria výživa čreva – gut feeding, udržanie fyziologickej črevnej mikroflóry a bariérovej funkcie čreva, zabezpečenie prevencie atrofie klkov, zlepšenie antioxidačného statusu, stimulácia črevnej motility a sekrécie GI hormónov. Umožňuje predchádzať komplikáciám podvýživy v kritických stavoch, pri chronických ochoreniach, pri chirurgických výkonoch, onkologickej liečbe. V neposlednom rade je finančne menej náročná a má zriedkavejšie

Tabuľka 2. Efekt klinickej výživy

Udržanie telesnej hmotnosti a zabránenie chudnutiu
Priberanie po predchádzajúcej strate hmotnosti
Zlepšenie funkčného stavu/výkonnosti aj bez nárastu hmotnosti
Zníženie počtu komplikácií
Zlepšenie imunitných funkcií
Zlepšenie tolerancie kauzálnej liečby – onkologickej, operačnej a pod.
Zlepšenie samostatnosti pacientov
Skrátenie hospitalizácie a zníženie počtu rehospitalizácií
Zníženie práceneschopnosti
Zníženie morbidít a mortality
Zlepšenie prognózy liečby
Zníženie celkových nákladov na liečbu, ako aj spojených s hospitalizáciou, komplikáciami, chronicitou, práceneschopnosťou, inou finančne nákladnejšou liečbou

a menej závažné komplikácie v porovnaní s parenterálnou výživou (PV) (19, 20). V praxi sa využíva aj kombinácia EV s PV. Ich pomer je určený toleranciou EV vrátane odporu k chuti nutričných prípravkov, ich nežiaducich účinkov (najmä hnačka), objemu žalúdočného rezídua (21).

Výživa ako indikátor hodnotenia kvality a bezpečnosti zdravotnej starostlivosti by sa mala vnímať ako rovnocenná súčasť liečebného procesu v ambulantnej, ako aj nemocničnej starostlivosti. Mala byť súčasťou komplexnej liečby a EV aj ukazovateľom kvality pracoviska. Osobitnú pozornosť je potrebné venovať výskytu podvýživy a adekvátnej výžive v domovoch sociálnej starostlivosti a u pacientov nad 75 rokov (3, 7, 18, 21).

K najvhodnejším kritériám účinnosti nutričnej podpory patrí sledovanie komplikácií, potreba užívania antibiotík, trvanie dýchania prístrojom (zníženie rizika vzniku hypostatických pneumónií pri malnutriácii), skrátenie času rehabilitácie a tým zlepšenie kvality života a v neposlednom rade zníženie finančných nákladov pri starostlivosti o pacienta.

Efekt klinickej výživy sa dosiahne pri jej správnej a včasnej indikácii (tabuľka 2). Na Slovensku sa prelomovým z pohľadu klinickej výživy stal rok 2006, keď bolo vydané Odborné usmernenie organizácie klinickej výživy v nemocniciach, ktorého novela z roku 2009 už špecifikovala organizáciu liečebnej výživy, ako aj zásady ambulantnej preskripcie EV (22). Vestník definuje formy liečby podvýživy a určuje kritériá, pri ktorých má pacient nárok na

Tabuľka 3. Výhody sippingu

Vysoký obsah energie a bielkovín v malom objeme
Prítomnosť všetkých vitamínov, minerálnych látok a stopových prvkov vo zvýšenom množstve
Presne stanovený obsah živín
Dobrá vstrebateľnosť živín
Rýchla dostupnosť na okamžité použitie
Možnosť užívania aj pri ťažkostiach s dutinou ústnou, chrupom alebo prehĺtaním
Široká ponuka prípravkov a príchuť
Väčšina prípravkov neobsahuje lepok ani laktózu
V malom objeme vysoký obsah energie, bielkovín, živín a vitamínov
Pri správnom užívaní dochádza k zvýšeniu celkového príjmu energie, bielkovín a vitamínov
Prípravky je možné kúpiť aj bez receptu na úhradu pacienta
Ošetrojúci lekár môže predpísať recept aj na čiastočnú úhradu zdravotnou poisťovňou

nutričnú starostlivosť. Podľa usmernenia u pacientov, ktorí nemôžu alebo nesmú byť živí prirodzenou cestou, je indikovaná EV alebo PV. Existuje viacero prác, ktoré jasne dokazujú, že správna podpora výživy u pacientov s chorobou podmienenou malnutríciou výrazne znižuje ich morbiditu, ako aj mortalitu (2).

V roku 2012 kategorizačná komisia MZ pre dietetiká iniciovala vypracovanie novej ATC klasifikácie dietetických potravín a zároveň boli vypracované zásady využitia EV u ambulantných pacientov.

S účinnosťou od 1. júla 2013 vydalo MZ SR nové Metodické usmernenie k indikácii a preskripcii dietetických potravín zaradených v zozname kategorizovaných dietetických potravín v terapeutickú skupinu EV, ktoré vychádzalo z nového rozdelenia dietetických potravín podľa kcal/ml, čím sa úplne zmenilo dovtedajšie rozdelenie jednotlivých dietetík. Zadefinovalo kritériá preskripcie nutričnej podpory u dospelých na základe dokázanej malnutrície, potvrdenej podľa protokolu iniciálnej indikácie ambulantnej EV pre dospelých pacientov alebo u detí po dovršení štvrtého roku veku. Určilo dva druhy nutričnej intervencie, a to: nutričnú podporu formou sippingu – popíjanie tekutých prípravkov výživy s kompletným obsahom všetkých nevyhnutných živín, a plnú EV (vyživovanie nazogastrickou, nazoenterálnou, perkutánnou alebo chirurgickou gastrostómiou alebo jejunostómiou), ako aj množstevné limity a presný manažment preskripcie liečby. Výhody a zásady sippingu sú v tabuľkách 3 a 4.

Tabuľka 4. Zásady správneho užívania sippingu

Ide o doplnok výživy s kompletným zložením živín – základom je strava
Vysvetliť pacientovi dôvody podania nutričného doplnku a jeho výhody, zloženie a výživovú hodnotu – compliance pacienta
Pravidelné užívanie prípravkov podľa odporúčania na základe nutričného skríningu
Popíjanie prípravkov po malých jednotlivých dávkach (po 50 ml = ¼ balenia obvyklej veľkosti, pri vyššom príjme naraz napr. 1 balenie – riziko tráviacich ťažkostí), v úvode alebo pri horšej tolerancii po dúškoch alebo polievkových lyžiciach (15 ml)
Užívanie medzi jedlami alebo po jedle, navyše k strave (doplnenie a obohatenie stravy), večer, resp. neskoro večer, pridávanie do potravín a hotových pokrmov
Striedanie chutí, resp. neutrálna chuť s možnosťou individuálneho ochutenia pacientom
Výber hodných prípravkov podľa individuálnych potrieb pacienta
– džúsové formy – vhodné pre vyšší obsah bielkovín a sú bez tuku
– koncentrované prípravky – pri príjme malých množstiev
Podávať chladené prípravky (z chladničky)
Zaznamenávať množstvo prijatých prípravkov (za deň, týždeň)
Pri intolerancii prípravku – vyskúšať iný, resp. inú príchuť, pri pretrvávajúcom prehodnotiť

Základnou podmienkou hradenej liečby diétami sa stal vyplnený protokol uchovávaný v zdravotnej dokumentácii predpisujúceho lekára (príloha 1).

Protokol iniciálnej indikácie ambulantnej EV obsahuje zoznam indikácií:

1. Znížený príjem potravy
2. Poruchy pasáže
3. Zvýšené nutričné požiadavky
4. Zvýšené straty proteínov
5. Poruchy trávenia a vstrebávania
6. Poruchy metabolizmu

Množstvo predpisanej EV závisí od druhu indikovanej nutričnej intervencie (nutričná podpora, plná EV) a časového údaja. Pri nutričnej podpore označovanej ako L7 je vo výške 20 925 kcal (675 kcal/deň) a pri plnej EV označovanej ako L8 vo výške 62 000 kcal (2000 kcal/deň). Na zjednodušenie predpisu, bez nutnosti počtu energie v jednotlivých preparátoch, sú hodnoty L7 – L8 uvedené v kategorizačnom zozname vydávanom MZ SR, ktorý sa každé 3 mesiace aktualizuje. Recept je potrebné zo zadnej strany označiť typom množstevného limitu, pečiatkou a podpisom. Pri dobrej tolerancii výživy sa môže EV predpisovať najviac na 31 dní po období 6 mesiacov. Po šiestich mesiacoch hradenia podlieha pokračovanie v liečbe predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej po-

istovne (ZP). Je potrebné vypísať žiadosť na schválenie individuálnej liečby podľa osobitného spôsobu úhrady dietetickej potraviny, po schválení revíznym lekárom (ZP) je možné pokračovanie v preskripcii. V prípade prerušenia preskripcie, keď dôjde k opätovnému vzniku a rozvoju malnutrície, je možné opäť vypísať nový protokol iniciálnej indikácie EV a pacientovi ju preskribovať počas 6 mesiacov za splnenia indikačných kritérií. V prípade plnej EV preskripcia nie je časovo obmedzená.

Medicínska efektivita liečby diétami opierajúca sa o medicínske kritériá súvisiace s indikáciou liečby v spojení so základným ochorením alebo stavom, ktorý ju vyvolal (nezohľadňuje sociálne kritériá), sa priebežne sleduje a zaznamenáva do zdravotnej dokumentácie. Pacient musí liečbu v prvom rade dobre tolerovať, aby sa mohla efektivita liečby prejavíť. Následne z nej musí fyzicky aj psychicky profitovať, čo sa prejaví stabilizáciou alebo zlepšením jeho fyzickej kondície, stabilizáciou alebo nárastom jeho hmotnosti alebo laboratórnymi parametrami, ktoré zohľadňujú rovnováhu medzi prijatou výživou a nutričnými potrebami organizmu.

Od 1. júla 2014 sa zaviedla možnosť preskripcie EV všeobecnými lekármi, ktorí ju môžu pacientom predpisovať za rovnakých podmienok ako lekári ostatných špecializácií. Hradená liečba polymérnymi diétami je indikovaná u dospelých pacientov s malnutríciou potvrdenou Protokolom iniciálnej indikácie ambulantnej EV pre dospelých pacientov (príloha 1: www.avkv.sk). Základnou podmienkou hradenej liečby štandardnými polymérnymi diétami je uchovávanie vyplneného Protokolu v zdravotnej dokumentácii predpisujúceho lekára. Inicialne sa preskribuje EV na 31 dní, podmienkou pokračujúcej hradenej liečby je zhodnotenie tolerancie liečby a zhodnotenie prínosu liečby (stabilizácia fyzickej kondície alebo hmotnosti), ktoré je zdokumentované v zdravotnej dokumentácii pacienta. Pokračujúca liečba sa môže indikovať najviac na 31 dní. Po šiestich mesiacoch podlieha predchádzajúcemu súhlasu ZP. Rovnako platí aj tzv. množstevný limit na indikáciu EV ako nutričnej podpory na max. 31 dní – limit L7; a na indikáciu plnej výživy na max. 31 dní – limit L8. Forma EV sa pri preskripcii vyznačí slovami „nutričná podpora“ alebo

„plná EV“, alebo značkou množstvomého limitu pre príslušnú formu EV L7 alebo L8 na zadnej strane lekárskeho predpisu a potvrdí sa podpisom a odtlačkom pečiatky predpisujúceho lekára, resp. e-receptom.

Plná EV (limit L8) sa indikuje v prípade aplikácie nazogastrickou sondou alebo perkutánnou endoskopickou alebo chirurgickou gastrotómiou alebo jejunostómiou; preskripcia sa realizuje najviac na 31 dní; hradená liečba si nevyžaduje predchádzajúci súhlas ZP, pokiaľ je indikovaná v súlade s aktuálnym znením preskripčných, indikačných a množstvomých limitov.

Pre deti do veku 18 rokov a 365 dní sa hradená liečba štandardnými polymérnymi diétami poskytuje bez predchádzajúceho súhlasu ZP a súčasne sa na ňu nevzťahuje množstvomý limit L7 a L8.

V tabuľke 5 je uvedené rozdelenie prípravkov EV podľa ich obsahu a vlastností. Všeobecný lekár môže predpisovať prípravky EV na svoj kód v skupinách platného Zoznamu kategorizovaných dietetických potravín (vrátane všetkých podskupín) uvedených v tabuľke 6. Prípravky EV kategorizované v iných ako uvedených skupinách v tabuľke 6 môže všeobecný lekár predpisovať naďalej len na základe delegovania špecialistu podľa platnej legislatívy.

Postup pri predpisovaní prípravkov EV v ambulancii všeobecného lekára je nasledovný:

1. Indikácia a preskripcia pre nových pacientov
 - a) Zhodnotenie nutričného stavu pacienta lekárom.
 - b) Vypísanie Protokolu pre dospelých alebo pre deti. Protokol ostáva uchovávaný v zdravotnej dokumentácii pacienta u lekára, ktorý začal iniciálnu indikáciu.
 - c) Vyhodnotenie protokolu: klinické zhodnotenie nutričného stavu a indikácia ambulantnej EV.

Základnou podmienkou preskripcie EV je schopnosť GI traktu vstrebať nutričný prípravok. Pacient bez sondovej výživy – nutričná podpora na 31 dní (limit L7). Pacient na sondovej výžive – plná výživa na 31 dní (limit L8).

2. Pokračujúca liečba

- a) Zhodnotenie tolerancie liečby a prínosu liečby po 31 dňoch so záznamom do dokumentácie pacienta.

Tabuľka 5. Rozdelenie prípravkov do skupín podľa obsahu a vlastností

Druh prípravku	Charakteristika
Bežné typy prípravkov	dobrý obsah živín, nižšia cena
Džúsové typy	bez tuku, vyšší obsah bielkovín
Vysoký obsah bielkovín	20 g bielkovín/balenie
Vysoko koncentrované	zvýšený obsah živín v malom objeme
S obsahom vlákniny	pri črevných ťažkostiach – hnačka/zápcha
Pre diabetikov	pri nekompenzovanom diabetes mellitus
Pacienti s ochoreniami obličiek	s presne definovaným obsahom energie, bielkovín alebo s nízkym obsahom iónov

Tabuľka 6. Kategorizované dietetické potraviny, ktoré môžu predpisovať všeobecní lekári pre dospelých a pre deti

ATC kód	Názov skupiny
V06EA	Štandardné polymérne diéty
V06EB	Štandardné polymérne diéty pre deti

b) V prípade pokračovania v liečbe – ďalšia preskripcia najviac na 31 dní (cyklická preskripcia EV podľa mesačných limitov každých 31 dní).

c) Po 6 mesiacoch (6-krát 31 dní) – v prípade pokračovania v preskripcii potrebné vypísať žiadosť a požiadať ZP o súhlas. V opačnom prípade nebude nutričná podpora hradená zo zdravotného poistenia. Preskripcia plnej EV (sondovej výživy) podľa mesačných limitov (L8) je bez časových obmedzení – preskripcia na dobu neurčitú. V prípade prerušenia liečby na nejaký čas (nie je definovaný) je možné opätovné začatie iniciálnej nutričnej podpory. Treba opätovne vypísať nový Protokol a uchovať ho v zdravotnej dokumentácii a pokračovať podľa horeuvedeného postupu.

Klinické zhodnotenie efektu klinickej výživy na nutričný stav pacienta musí byť jasne zdokumentované v zdravotnej dokumentácii so zhodnotením celkového stavu pacienta, vývoja fyzického a psychického stavu pacienta, vývoja klinickej diagnózy, komorbidít, terapie, denného príjmu potravy vyjadrenej v % dennej dávky, zmeny hmotnosti (+/-), odporúčania dietetických opatrení + EV. Toto zhodnotenie by malo vychádzať z definície Ministerstva zdravotníctva SR, že pacient musí liečbu v prvom rade dobre tolerovať, aby sa mohla efektívnosť liečby prejavovať a následne z nej musí fyzicky aj psychicky profitovať, čo sa prejaví napr.:

- stabilizáciou alebo zlepšením jeho fyzickej kondície,
- stabilizáciou alebo nárastom jeho hmotnosti alebo

– laboratórnymi parametrami, ktoré zohľadňujú rovnováhu medzi prijatou výživou a nutričnými potrebami organizmu.

Okrem uvedených usmernení MZ SR od 1. októbra 2014 zaviedlo tzv. párujúce kódy k dietetickým potravinám uvedeným v zozname kategorizovaných dietetických potravín v stĺpci C, čím sa umožní kombinovať, resp. zamieňať príchuť jednotlivých potravín. Týka sa to však výlučne dietetických potravín, ktoré majú rovnaký párujúci kód a rovnaký názov, rozdielnu príchuť alebo typ, sú určené na rovnaký účel, majú identické množstvo, rovnaký počet referenčných dávok, ako aj konečnú cenu dietetickej potraviny vo verejnej lekární, ktorá nepresahuje výšku maximálnej ceny dietetickej potraviny vo verejnej lekární. Prínosom je, že sa dajú zamieňať a pri výdaji vo verejnej lekární v rámci poskytovania lekárenskej starostlivosti kombinovať v rôznych dostupných typoch a príchutiach. Tieto kódy sú výhodou hlavne pre pacientov, u ktorých sú prípravky súčasťou dlhodobej liečby ochorenia, nakoľko do tohto dátumu mohli lekárnici vydať pacientom na základe lekárskeho predpisu maximálne dva typy alebo dve príchuť dietetických potravín v danom množstve. Stávalo sa, že pacienti nemali možnosť kombinácie a dlhodobo konzumovali prípravky EV iba dvoch príchutí, čo bolo pre niektorých pacientov zaťažujúce a viedlo to k neužívaniu takto predpísaných dietetických potravín, čím sa liečba stávala neefektívnou a strácal sa jej požadovaný účinok.

Pri predpisovaní dietetických potravín uvedená zmena nemá žiaden vplyv, na-

Literatúra

1. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):1-9. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>>. Accessed March 3, 2022.
2. Kaegi-Braun N, Mueller M, Schuetz P, et al. Evaluation of Nutritional Support and In-Hospital Mortality in Patients With Malnutrition. *JAMA Network Open*. 2021;4(1):e2033433. Available from: <[doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.33433](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33433)>. Accessed April 4, 2022.
3. Fojtová A, Gazdíková K. Skríning a diagnostika malnutricie. *Lek Obz*. 2021;70(11):400-408.
4. Grigorakos L. The Role of Nutrition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2018;2(4):20-23.
5. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutrition*. 2017;36:623-650. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>>. Accessed January 15, 2022.
6. Hill A, Nesterova E, Lomivorotov V, et al. Current Evidence about Nutrition Support in Cardiac Surgery Patients – What Do We Know? *Nutrients*. 2018;10:597. doi:10.3390/nu10050597. Available from: <www.mdpi.com/journal/nutrients>. Accessed January 15, 2021.
7. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutrition*. 2019;38(1):10-47. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.024>>. Accessed February 15, 2021.
8. Parrish CR, DiBaise JK. Managing the Adult Patient With Short Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017;13(10):600-608.
9. Sandrucci S, Beets G, Braga M, et al. Perioperative nutrition and enhanced recovery after surgery in gastrointestinal cancer patients. A position paper by the ESSO task force in collaboration with the ERAS society (ERAS coalition). *European Journal of Surgical Oncology*. 2018;44:509-514. Available from: <<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.12.010>>. Accessed January 15, 2022.
10. Shi J, Wei L, Huang R, et al. Effect of combined parenteral and enteral nutrition versus enteral nutrition alone for critically ill patients. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018;97:41(e11874). Available from: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011874>>. Accessed January 15, 2022.
11. Škripeková A. Výživa pacientov s pokročilým nádorovým ochorením. *Farmakoterapia*. 2013;3(1):55-59.
12. Jensen GL, Cederholm T, Correia ITD, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2018;0(0):1-9. Available from: <<https://www.researchgate.net/publication/327398092>>. Accessed January 15, 2022.
13. Lichvárová I. Parenterálna výživa u malnutričných pacientov. *Onkológia (Bratisl.)*. 2011;6(2):99-102.
14. Barthelemy N, Streel S, Donneau A-F, et al. Screening for malnutrition in lung cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer*. DOI 10.1007/s00520-013-2116-9. Published online January 14, 2014. Available from: <<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/163847/1/Screening%20for%20malnutrition%20in%20lung%20cancer%20patients%20undergoing%20radiotherapy.pdf>>. Accessed January 15, 2022.
15. Chue L, Ren Y, Zhang L, et al. Evaluation of effects of nutritional risk assessment and enteral and parenteral nutritional interventions after esophageal cancer surgery. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(5):5110-5116. Available from: <www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0074101>. Accessed January 15, 2022.
16. Lehocká Ľ, Fulmeková M, Masaryková L, et al. Význam enterálnej výživy u ambulantných pacientov. *Prakt lekár*. 2015;5(3-4):107-111.
17. Desátová B, Fojtová A, Bátorvský M. Špecifiká enterálnej výživy. *Gastroenterol prax*. 2013;12(1):12-14.
18. McClave S, Taylor BD, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40(2):159-211. Available from: <<https://www.researchgate.net/publication/290605265>>. Accessed February 15, 2021.
19. Horikita S, Sanui M, Lefor AK, et al. Can nutritional interventions change major clinical outcomes? *Critical Care*. 2018;22:155. Available from: <<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2085-y>>. Accessed February 15, 2022.
20. Gramlich L, Hurt RT, Jin J, et al. Home Enteral Nutrition: Towards a Standard of Care. *Nutrients*. 2018;10(8):1020. doi:10.3390/nu10081020. Available from: <www.mdpi.com/journal/nutrients>. Accessed February 20, 2022.
21. Fojtová A, Norek B, Gazdíková K. Klinická výživa – neodmysliteľná súčasť komplexnej liečby. *Interná med*. 2021;21(11):481-486.
22. -. Odborné usmernenie MZ SR, ktorým sa mení a dopĺňa odborné usmernenie MZ SR č. 13168/2006 OZS organizácie klinickej výživy. *Vestník MZ SR*. 2009;57(Čiastka 1-3). Available from: <www.npz.sk>.
23. Haščiková D, Havleková B. Chyby a omyly v preskripcii enterálnej výživy v ambulancii všeobecného lekára. *Kongres SVLS 2020*.

Doc. MUDr. Katarína Gazdíková, PhD., MHA, MPH, mim. prof.
Katedra všeobecného lekárstva
LF SZU
Limbová 14, 833 33 Bratislava
katarina.gazdikova@szu.sk



Chronobiologické aspekty liečby artériovej hypertenzie

Prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

Fakulta zdravotníckych vied UCM v Trnave

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Porucha cirkadiálneho rytmu krvného tlaku, charakterizovaná nedostatočným poklesom krvného tlaku v nočných hodinách (non-dipping) alebo jeho zvýšením v porovnaní s dennou fázou merania krvného tlaku (rising), je spojená so závažnejším stupňom ochorenia a vedie k akcelerovanému poškodeniu cieľových orgánov. Ambulantné monitorovanie krvného tlaku (AMTK) umožňuje sledovať cirkadiánnu variabilitu krvného tlaku so stanovením diurnálneho indexu. Poskytuje tiež nenahraditeľné informácie o účinnosti farmakoterapie vo vzťahu k redukcii hodnôt krvného tlaku, trvaní účinnosti liekov v priebehu času (chronofarmakologické aspekty) a vplyve liečby na variabilitu krvného tlaku. Podľa viacerých štúdií je nočný krvný tlak lepším prediktorom kardiovaskulárnej morbidita a mortality než denné hodnoty krvného tlaku, pričom zachovaný diurnálny rytmus je asociovaný so signifikantne lepšou prognózou. Záujem o problematiku chronobiologických aspektov liečby artériovej hypertenzie zvýšili výsledky štúdie Hygia (Hygia chronotherapy trial). Výsledky tejto štúdie však odborná verejnosť podrobila kritickej analýze, ktorá odhalila mnoho i principiálnych nedostatkov, takže paušálna medikácia antihypertenzív vo večerných hodinách, ako odporúčali autori tejto štúdie, bola zamietnutá.

Kľúčové slová: ambulantné monitorovanie krvného tlaku (AMTK), diurnálny rytmus krvného tlaku, dipping, prognóza, Hygia chronotherapy trial

Chronobiological aspects of arterial hypertension treatment

Circadian blood pressure rhythm disturbances, characterized by an insufficient decrease in blood pressure at night (non-dipper) or an increase compared to the daily phase of blood pressure measurement (riser), are associated with a more severe degree of disease and lead to accelerated damage to target organs. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) allows monitoring of circadian blood pressure variability with diurnal index determination. It also provides essential information on the effectiveness of pharmacotherapy in relation to the reduction of blood pressure, the duration of drug efficacy over time (chronopharmacological aspects) and the effect of treatment on blood pressure variability. According to several studies, nocturnal blood pressure is a better predictor of cardiovascular morbidity and mortality than daily blood pressure values, whereas the maintained diurnal rhythm is associated with a significantly better prognosis. The results of the Hygia chronotherapy trial have increased interest in the chronobiological aspects of arterial hypertension treatment. However, the results of this study were critically analyzed by the professional public, which revealed many, even principal, shortcomings, so that the flat-rate medication of antihypertensives in the evening, as recommended by the authors of this study, was rejected.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), diurnal rhythm of blood pressure, dipping, prognosis, Hygia chronotherapy trial

Via pract., 2022;19(5):212-214

Úvod

Podobne ako mnohé biologické funkcie organizmu je i krvný tlak (TK) z rytmických dejov najvýraznejšie ovplyvnený cirkadiánnym rytmom. Za normálnych okolností dosahuje TK najvyššie hodnoty v skorých ranných hodinách, pričom v noci, počas spánku, dochádza k poklesu TK. Na tejto neurohumorálnej regulácii sa podľa súčasných poznatkov najvýraznejšie podieľajú populácie neurónov v suprachiasmatickom jadre predného hypotalamu, a to prostredníctvom humorálnych pôsobkov a eferentných nervových dráh. Cirkadiánnny rytmus biologických funkcií vrátane krvného tlaku je významne pod kontrolou autonómneho nervového systému, ktorý sám podlieha cirkadiánnemu rytmu, čo ukazujú zmeny v plazmatických hladinách katecholamínov v prie-

behu dňa. Vplyv a úloha autonómneho nervového systému na krvný tlak a jeho variabilitu je komplexný (1, 2). Dôsledne sledovať a analyzovať cirkadiánnne zmeny vo výške krvného tlaku umožnilo 24-hodinové (a dlhšie) ambulantné monitorovanie tlaku krvi (AMTK), ktoré sa významne uplatňuje v manažmente pacientov s artériovou hypertenziou. Určením diurnálneho indexu pri AMTK možno opísať štyri základné profily krvného tlaku v priebehu dňa, t. j. 24 hodín. Pokles priemerného nočného TK o 10 – 20 % v porovnaní s priemernými dennými hodnotami je znakom normálneho fyziologického diurnálneho rytmu tlaku krvi, ide o „dipping“. Pokiaľ nedochádza k dostatočne výraznému poklesu priemerných nočných hodnôt TK (pokles do 10 %), hovoríme o „non-dippingu“. U pacientov s hypertenziou ide o častú po-

ruchu cirkadiálneho rytmu, asociovanú so subklinickým a klinickým orgánovým poškodením, ako sú hypertrofia svaloviny ľavej komory, mikroalbuminúria, cerebrovaskulárne a kardiovaskulárne príhody. V prípade, že priemerné hodnoty TK v nočných hodinách namiesto fyziologického poklesu naopak stúpajú nad priemerné denné hodnoty, hovoríme o „reverznom dippingu“, resp. označuje sa ako „rising“. Prognóza týchto pacientov je ešte menej priaznivá ako u non-dipperov. Pri nadmernom poklese nočného tlaku (o viac ako 20 %) oproti denným hodnotám ide o „extrémny dipping“, pri ktorom sú pacienti vo vyššom riziku cerebrovaskulárnych príhod (3, 4). Pretrvávajúce vysokých hodnôt TK aj v nočných hodinách predstavuje záťaž pre kardiovaskulárny systém a negatívne ovplyvňuje srdce a cievy, keďže v noci

počas spánku je na adekvátnu perfúziu orgánov potrebný nižší TK. V obličkách je počas odpočinku tonus aferentnej arterioly nižší, a tak pri vyššom TK stúpa aj tlak v glomeruloch, preto vyšší TK v noci vedie k renálnemu poškodeniu (5). Štúdie hodnotiace 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK a vplyv denného a nočného priemerného tlaku krvi ako prediktora morbidita a mortality ukazujú, že oba majú významný prognostický význam (6, 7). Zachovaný diurnálny pokles TK v noci je v mnohých štúdiách spojený so významne lepšou prognózou. Non-dipping môže odrážať zníženú schopnosť regulačných mechanizmov krvného tlaku, non-dipper mali v publikovaných štúdiách významne horšiu prognózu vo výskyte kardiovaskulárnych príhod. Porucha fyziologického nočného poklesu TK môže byť dôsledkom poruchy regulácie autonómneho nervového systému, nočného objemového preťaženia alebo zníženej sodíkovej exkrécie. S vyššou prevalenciou non-dippingu boli vo viacerých štúdiách asociované dlhotrvajúca a závažná hypertenzia, hyperaldosteronizmus, diabetes mellitus, autonómna dysfunkcia a renálne ochorenia (8).

Spektrum biologických rytmov a trvanie ich periódy ilustruje tabuľka 1 (2).

Artériová hypertenzia je významným nezávislým rizikovým faktorom rozvoja a progresie koronárnej choroby srdca, srdcového zlyhávania, cievnych mozgových príhod, periférneho artériového ochorenia, chronickej obličkovej choroby a hypertonickej retinopatie. Ide o modifikovateľný rizikový faktor, pri ktorom odstránením alebo zmiernením

ním jeho pôsobenia môžeme významne ovplyvniť prevalenciu kardiovaskulárnych ochorení a incidenciu ich komplikácií. AH má veľký vplyv i na progresiu chronickej obličkovej choroby, pričom až 28 % jej terminálneho štádia je v príčinnej súvislosti s AH (5). Pri klinickom hodnotení artériovej hypertenzie sa nesmie uspokojiť iba so stanovením samotnej diagnózy a stupňa hypertenzie, ale treba realizovať i skríning možných sekundárnych príčin hypertenzie, identifikovať faktory, ktoré potenciálne prispievajú k rozvoju hypertenzie, diagnostikovať konkomitantné kardiovaskulárne rizikové faktory a ochorenia, a v neposlednom rade stanoviť prítomnosť hypertenzie navodeného orgánového poškodenia (HNOP) alebo existujúceho kardiovaskulárneho, cerebrovaskulárneho alebo renálneho ochorenia. Iba tak dokážeme optimalizovať antihypertenzívnu liečbu s výhľadom dosiahnutia cieľových hodnôt TK.

Rozsah orgánových komplikácií pri AH nie je podmienený a ovplyvnený iba samotnou hodnotou systémového krvného tlaku, ale i variabilitou krvného tlaku a diurnálnym rytmom. Z klinického pohľadu majú práve poruchy diurnálneho rytmu rozhodujúci vplyv na výskyt orgánových komplikácií. Výsledky získané ambulantným monitorovaním krvného tlaku (AMTK) sú lepším prediktorom rizika mortality ako hodnoty krvného tlaku získané meraním TK v ambulancii lekára. Najlepším prognostickým ukazovateľom 5-ročného absolútneho rizika kardiovaskulárneho úmrtia sú priemerné hodnoty TK v nočnej fáze AMTK (9, 10). Z prognostického hľadiska nasledujú priemerné 24-hodinové hodnoty AMTK, priemerné hodnoty dennej fázy AMTK a napokon hodnoty TK získané meraním v ambulancii lekára. Platí to ako pre systolický, tak i diastolický krvný tlak. Nočná hypertenzia má významný vzťah ku kardiovaskulárnym príhodám alebo riziku smrti. Každý vzostup priemerných nočných hodnôt TK o 10 mmHg zvyšuje riziko závažných kardiovaskulárnych príhod o 18 % (11). Z uvedeného vyplýva význam ambulantného monitorovania krvného tlaku. AMTK má v porovnaní s jednorazovým meraním krvného tlaku väčšiu presnosť, spoľah-

livosť a reprodukovateľnosť nameraných údajov (12).

Non-dipper majú vyššie riziko kardiovaskulárnych príhod, je u nich vyšší výskyt CMP a tiež IM. Prevalencia non-dipperov je vysoká predovšetkým u pacientov so závažnou hypertenziou, sekundárnymi formami AH, chronickým obličkovým ochorením a autonómnou dysfunkciou. Až 25 % pacientov s esenciálnou hypertenziou má tento profil. S vyšším nočným tlakom sa dáva do súvisu aj syndróm spánkového obštrukčného apnoe, hyperinzulinémia a poškodenie cievnych stien procesom aterosklerózy (13). Z ďalších faktorov sa uplatňuje i dysbalancia medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom. Sledovanie diurnálneho rytmu je opodstatnené aj u pacientov vo vyšších vekových skupinách (70- a viacročných), hoci je známe, že samotný vek ovplyvňuje diurnálnu variabilitu TK. Menej výrazný pokles TK v tejto vekovej skupine môže súvisieť so zníženou fyzickou aktivitou počas dňa, so sekundárnou hypertenziou alebo aj s často sa vyskytujúcimi poruchami spánku, čo pri vyhodnocovaní AMTK záznamov treba brať do úvahy (14). Vzhľadom na zmenené limity autoregulácie cerebrálnej a koronárnej perfúzie vo vyšších vekových dekádach je táto problematika vo vzťahu k orgánovým komplikáciám (cievne mozgové príhody, koronárna choroba srdca) klinicky veľmi významná. Na regulácii cirkadiálnych rytmov sa významne podieľa hypotalamus. Do hypotalamu vedie tractus retinohypothalamicus, ktorý ako 3. neurón sietnice vedie vlákna do nucleus suprachiasmaticus. Vďaka tejto trajektórii sa do CNS dostávajú signály o dĺžke denného svetla, ako aj o striedaní svetla a tmy. Z tejto skutočnosti vyplýva poznatok, že pri hodnotení AMTK záznamov treba brať do úvahy viacero faktorov, pričom údaj o práci v nočných hodinách (zmennosť) je významným faktorom narušenia diurnálneho rytmu. Pacienti s nočnou hypertenziou majú zvýšený výskyt hypertrofie ľavej komory, zvýšenú incidenciu mikroalbuminúrie ako prejavu endotelovej a obličkovej dysfunkcie, ako i zvýšený výskyt ischemických a hemoragických cievnych mozgových príhod. Zvýšené

Tabuľka 1. Spektrum biologických rytmov a trvanie ich periódy (modifikované podľa 2)

Označenie rytmu	Trvanie periódy
Ultradiálny	< 20 h
Cirkadiálny	~ 24 ± 4 h
Infradiálny	> 28 h
Cirkasemiseptálny	~ 3,5 dňa
Cirkaseptálny	~ 7 ± 3 dni
Cirkavigintálny	~ 21 ± 3 dni
Cirkatrigintálny	~ 30 ± 5 dni
Cirkasemianuálny	~ 6 mesiacov
Cirkaanuálny	~ 1 rok ± 2 mesiace
Solárny	~ 10,5 roka

je i riziko ich recidívy. Viaceré štúdie poukázali na skutočnosť, že so zvyšujúcou sa závažnosťou AH a sprievodnou hypertrofiou stien ľavej komory narastá i výskyt komorových porúch rytmu vrátane komplexných foriem. To sa odráža i vo zvýšenom riziku náhlej srdcovej smrti. Korelácia medzi závažnosťou hypertenzie pri AMTK a komplexnou formou srdcovej arytmie sa potvrdila ako pre systolický, tak i diastolický TK (15). Pomocou AMTK je možné diagnostikovať ako maskovanú hypertenziu, tak i izolovanú nočnú hypertenziu. Z multietnickej medzinárodnej databázy ambulantných monitorovaní krvného tlaku vyplýva, že prevalencia izolovanej nočnej hypertenzie je vyššia v čínskej a japonskej populácii (10,9 a 10,2 %) a u Juhoafríčanov (10,5 %). V krajinách západnej Európy sa zistila prevalencia 6 % a v krajinách východnej Európy 7,9 % (16). Z prognostického hľadiska je izolovaná nočná hypertenzia obdobne riziková ako porucha diurnálneho rytmu s non-dippingom (17), pričom je typickým príkladom indikácie pre chronoterapiu. Podávaním antihypertenzív aj vo večerných hodinách možno významne napomôcť k lepšej kontrole TK u týchto osôb a predchádzať, resp. oddialiť komplikácie, ktoré sú asociované s arteriálnou hypertenziou (18, 19). Záujem o problematiku chronobiologických aspektov liečby arteriálnej hypertenzie zvýšili výsledky štúdie Hygia (Hygia chronotherapy trial) (20). Výsledky tejto štúdie boli však odbornou verejnosťou podrobené kritickej analýze, keďže odporúčanie autorov tejto štúdie aplikovať všetkým pacientom s hypertenziou všetky antihypertenzívne lieky iba vo večerných hodinách nemá, vychádzajúc zo závažných pochybení dizajnu (protokolu) štúdie, vedecké opodstatnenie. Medzi významné deficity štúdie, ktoré mohli ovplyvniť výsledky, možno zaradiť predovšetkým skutočnosť, že nebola realizovaná diferenciácia medzi neliečenými a liečenými pacientmi s hypertenziou, nie je známa závažnosť arteriálnej hypertenzie, pričom nezvyčajne vysoký podiel non-dipperov môže byť vysvetlený i v dôsledku kalkulácie zo 48-hodinového monitoringu. Takýto 48-hodinový monitoring sa v bežnej klinickej praxi neuplatňuje.

Pri liečbe pacientov sa vôbec nebral do úvahy diurnálny index (dipping status). Na základe týchto i ďalších skutočností sú výsledky spomínanej štúdie spochybnené, pretože aplikácia všetkých antihypertenzív výlučne vo večerných hodinách s ignoráciou diurnálneho indexu nemá racionálne opodstatnenie a môže naopak pacientov ohroziť hypotenziou s tichou (nemou), ale i klinicky manifestnou ischémiou vo forme cievnych mozgových príhod. Autormi štúdie navrhovaná paušálna večerná medikácia antihypertenzív, s ignoráciou diurnálneho indexu, by v skutočnosti znamenala, že vôbec nepotrebujeme 24-hodinové, resp. 48-hodinové AMTK, ktoré je práve cenné tým, že vieme zistiť zmeny diurnálneho rytmu krvného tlaku a tak individualizovať antihypertenzívnu liečbu.

Záver

Poruchy diurnálneho rytmu sú významným prognostickým ukazovateľom, preto im treba pri hodnotení záznamov AMTK venovať adekvátnu pozornosť. Absencia fyziologického nočného poklesu tlaku krvi je asociovaná so subklinickým orgánovým poškodením, pričom je nočná hypertenzia v rámci non-dippingu, reverzného-dippingu (rising), ako i pri izolovanej nočnej arteriálnej hypertenzii spojená aj so závažnými klinickými kardiovaskulárnymi komplikáciami. Diagnostika nočnej hypertenzie pomocou AMTK a následný manažment aj so zohľadnením chronoterapie môže napomôcť k zlepšeniu prognózy pacientov.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

- Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2018;128(6):2157-2167. doi:10.1172/JCI80590.
- Homolka P, a kol. Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy. Praha: Grada; 2010: 212 s.
- Zhou B, Li Ch, Shou J, et al. The cumulative blood pressure load and target organ damage in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens.* 2020;22(6):981-990. doi:10.1111/jch.13875.
- Kario K, Shimada K. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: antihypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clin Exp Hypertens.* 2004;26(2):177-189. doi:10.1081/ceh-120028556.
- US Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National

- Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease: Bethesda, MD, USA, 2019.
- Westhoff TH, Middeke M. Chronobiologischer Ansatz in der Hypertonitherapie. *Cardiovasc.* 2021;21(1):35-38. doi:10.1007/s15027-020-3451-7.
- Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, et al. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(11):97. doi:10.1007/s11906-018-0897-4.
- Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in 9 cohorts on 13.844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(12):2332-2340. doi:10.1097/HJH.0000000000000355.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension.* 2005;46(1):156-161. doi:10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a.
- Gupta R, Malik AH, Popli T, et al. Impact of bedtime dosing of antihypertensives compared to morning therapy: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(1):e5-e8. doi:10.1177/2047487320903611.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
- Kashyap S, Bala R, Behl T. Understanding the concept of chronotherapeutics in the management of diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(5):e221020187106. doi:10.2174/15733998166662010221020825.
- Bendzala M, Kruzliak P, Gaspar L, et al. Prognostic significance of dipping in older hypertensive patients. *Blood Press.* 2015;24(2):103-110. doi:10.3109/08037051.2014.992198.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013;31(9):1731-1768. doi:10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- Fan H Q, Li Y, Thijs L, et al. International database on ambulatory blood pressure in relation to cardiovascular outcomes investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens.* 2010;28(10):2036-2045. doi:10.1097/HJH.0b013e328363b49fe.
- Gašpar L, Dukát A, Sabaka P, et al. Prognostický význam nočnej hypertenzie. *Via pract.* 2016;13(4):142-143.
- Baka T, Stanko P, Šimko F. Chronoterapia hypertenzie: večerná aplikácia antihypertenzív ako reálny determinant kardiovaskulárnej prognózy? *Klin Farmakol Farm.* 2021;35(2):74-77. doi:10.36290/far.2021.012.
- Simko F, Baka T. Chronotherapy of cardiovascular pathologies: a hopeful strategy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:1-3. doi:10.1177/20406223221092372.
- Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia chronotherapy trial. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4565-4576. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.

Prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

I. interná klinika LF UK a UNB,
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
ludovitgaspar@gmail.com



COVID-19 a poškodenie obličiek – aktuálny problém

MUDr. Martina Slováčiková^{1,2}, doc. MUDr. Katarína Gazdíkova, PhD., MHA, MPH, mimoriadny profesor³

¹Oddelenie dlhodobých chorých Univerzitnej nemocnice v Bratislave

²Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra posudkového lekárstva

³Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Katedra všeobecného lekárstva

Akútne respiračné ochorenie COVID-19, ktorého šírenie z čínskej provincie Wuhan v decembri 2019 spôsobilo pandémiu, si vyžiadalo enormné celosvetové úsilie a bolo previerkou nielen zdravotníctva, ale aj sociálnej, spoločenskej a ekonomickej pripravenosti jednotlivých spoločností čeliť pandémie globálneho charakteru. Hoci dominantným bolo postihnutie respiračného systému, ochorenie, ako už vieme, vedie k multiorgánovému poškodeniu. Postihnutie obličiek infekciou COVID-19 nepatrí medzi zriedkavé. Etiológia poškodenia obličiek je multifaktoriálna a vedie k rôznym formám poškodenia obličiek, či už dokázaným, alebo hypotetickým. Hlavné poznanie patofyziológie a molekulárnych mechanizmov môže zlepšiť terapeutický manažment a navrhnúť efektívnu liečbu s cieľom minimalizovať postkovidové poškodenie obličiek.

Kľúčové slová: infekcia COVID-19, koronavírus, obličky, akútne obličkové poškodenie

COVID-19 kidney damage

The acute respiratory disease COVID-19, whose spread from the Chinese province of Wuhan in December 2019 caused a pandemic, required an enormous global effort and was a test not only of healthcare, but also of the social, social and economic preparedness of individual companies to face a pandemic of a global nature. Although the respiratory system was dominantly affected, the disease, as we already know, leads to multi-organ damage. Kidney damage from a COVID-19 infection is not rare. The etiology of kidney damage is multifactorial and leads to different forms of kidney damage, either proven or hypothesized. It is knowledge of pathophysiology and molecular mechanisms that can improve therapeutic management and design effective treatment in order to minimize post-covid kidney damage.

Key words: COVID-19 infection, coronavirus, kidneys, acute kidney injury

Via pract., 2022;19(5):215-217

Úvod

Akútne respiračné ochorenie identifikované prvýkrát v decembri 2019 v čínskom meste Wuhan v provincii Hubei, označované ako infekcia COVID-19, ktoré spôsobilo globálnu pandémiu, aj napriek celosvetovému úsiliu ostáva stále závažným medicínskym, spoločenským, ekonomickým, ako aj sociálnym problémom.

Vyvolávateľom ochorenia COVID-19 je vírus označovaný ako SARS-CoV-2 (koronavírus 2 spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm) patriaci do čeľade koronavírusov, ktoré infikujú stavovce. Infekcia COVID-19 je v poradí treťou závažnou koronavírusovou infekciou za ostatných 20 rokov. Od roku 1960 bolo identifikovaných celkovo 7 kmeňov koronavírusu (1), z ktorých štyri detegované ako HCoV (ľudské koronavírusy) (22E9, OC43, NL 63 a HKU1) boli zodpovedné za ľahké infekcie horných dýchacích ciest s prejavmi chrípky, parainfluenzy, faryngitídy, sinusitídy. Ojedinele však u dojčiat, malých detí, starých ľudí a imunokompromitovaných osôb spôsobovali závažné respiračné ochorenie (2). Ďalšie tri typy SARS (Severe

Acute Respiratory Syndrome – ťažký akútny respiračný syndróm), MERS (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) a SARS-CoV-2 sú zodpovedné za vznik ťažkého akútneho respiračného syndrómu s vysokou mortalitou v populácii. I napriek takmer 20-ročnej existencii koronavírusov ako ľudských patogénov nás infekcia COVID-19 zastihla nepripravených z hľadiska liečby a očkovej stratégie.

Vyplyva to zrejme zo skutočnosti, že chápanie patogenézy infekcie HCoV nie je stále celkom objasnené. Dôležitú úlohu v patogenéze a priebehu ochorenia zohrávajú rizikové faktory, medzi ktoré patria polymorbidita a prítomnosť chronických ochorení ako arteriálna hypertenzia (AH) – 70 %, diabetes mellitus (DM) – 31,7 %, chronické ochorenie obličiek (CKD) – 23,1 %, fibrilácia predsiení – 22,5 %, chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) – 18,1 %, prítomnosť akútneho onkologického ochorenia – 16,8 %, ischemická choroba srdca (ICHS) – 16 %, obezita – 10 %, fajčenie, vek, imunodeficiencia (3). V súčasnosti k rizikovým faktorom závažnejšieho priebehu ochorenia

môžeme, resp. musíme priradiť aj nezaočkovanosť.

Dominantným prejavom infekcie COVID-19 je postihnutie dýchacích ciest. Dnes je už ale zrejmé, že ide o multiorgánové poškodenie s globálnym šírením, vysokou morbiditou a mortalitou (4).

Okrem ARDS (syndróm akútnej dychovej tiesne) a akútneho alveolárneho zakrvácania dochádza k neurologickým, hematologickým a hepatálnym abnormalitám, k poškodeniu gastrointestinálneho traktu (GIT) a kardiovaskulárneho systému (KVS) (5). Mnohé štúdie potvrdzujú poškodenie obličiek, ktoré sa prejavuje ľahkou proteinúriou a hematúriou alebo až rozvojom akútneho renálneho poškodenia.

CKD je okrem rizikového faktora infekcie COVID-19 a jej závažného klinického až fatálneho priebehu aj prediktorom rozvoja akútneho poškodenia obličiek (AKI) (6). Publikované práce v USA a Európe poukazujú na skutočnosť, že COVID-19 indukuje AKI u 20 – 40 % pacientov hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS) (5). Poškodenie obličiek, KVS a GIT súvisia

s expresiou receptora angiotenzín konvertujúceho enzýmu-2 (ACE2). ACE2 je v rozpustenej forme viazaný na bunkové membrány. Premieňa angiotenzín II na angiotenzín, ktorý je rozhodujúci pri kontrole zápalu, vazokonstrikcii, oxidačnom strese, bunkovom poškodení, rozvoji trombózy, opuchu a zmene permeability. Obličky exprimujú ACE2 viac ako pľúcne tkanivo v proximálnych tubuloch a v menšej miere podocytoch (7, 8, 9).

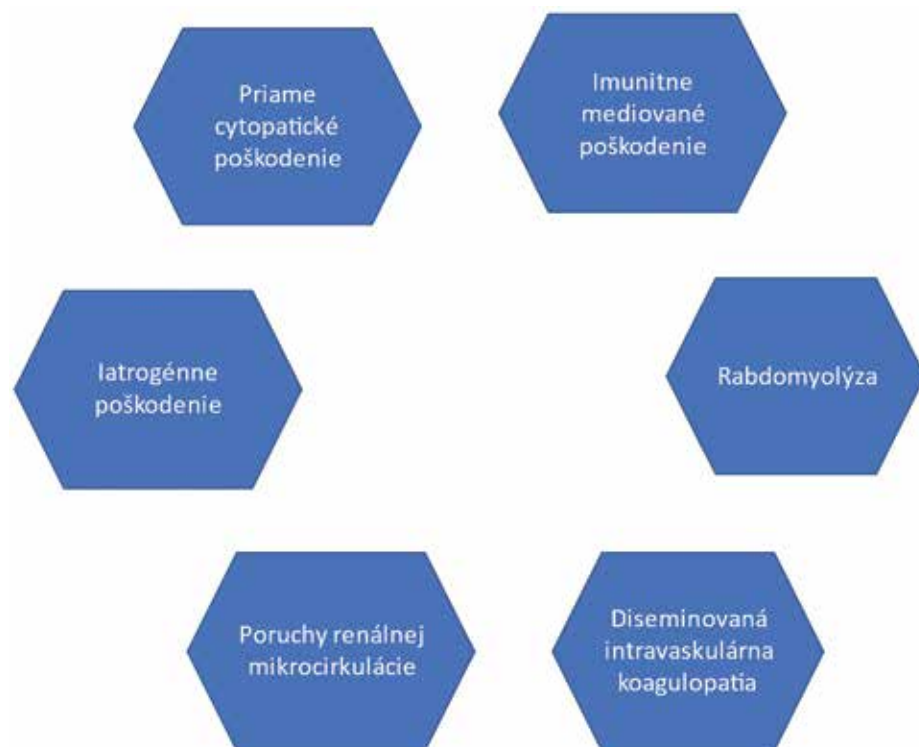
Patogenéza poškodenia obličiek pri infekcii COVID-19 je multifaktoriálna (10). Podľa publikovaných prác je podmienené priamym cytopatickým účinkom vírusu, ako aj imunitne mediovanými procesmi, rabdomyolýzou, rozvojom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie a poruchou renálnej mikrocirkulácie. Významnú úlohu v patogenéze zohráva aj iatrogénne poškodenie (obrázok 1).

Priamy cytopatický účinok vírusu na renálne tubuly a podocyty je sprostredkovaný aktiváciou ACE2, ktorý funguje ako receptor SARS-CoV-2 a transmembránovej proteázy serínu 2 (TMPRSS2). ACE2 v obličkách je exprimovaný predovšetkým na proximálnych tubulárnych bunkách (~82 %), bunkách zberného kanála, bunkách distálneho tubulu, parietálnych bunkách glomerulu a na podocytoch a taktiež na epitelových a imunitných bunkách (8 %) (11). Výsledkom tejto interakcie je akútna tubulárna nekróza, proteinúria v Bowmanovom puzdre, kolabujúca glomerulopatia a poškodenie mitochondrií. V elektrónovom mikroskope je poškodenie obličiek dokázané prítomnosťou nukleokapsidového proteínu SARS-CoV-2 v renálnych tubulárnych štruktúrach a vírusovými časticami v podocytoch a tubulárnych epitelálnych bunkách, čo podporuje teóriu priameho cytopatického pôsobenia vírusu SARS-CoV-2 v obličkách (12). Vírusová replikácia v podocytoch so známami poškodenia obličiek môže vysvetľovať proteinúriu a hematúriu, ktoré sa dokumentovali vo vysokom percente pacientov s infekciou COVID-19 (5).

Dysregulácia zápalovej odpovede

Ďalším mechanizmom poškodenia obličiek je imunitne mediované poškodenie zápalovými mediátormi a infiltráciou

Obrázok 1. Poškodenie obličiek pri COVID-19 infekcii



zápalovými bunkami s endoteliálnou dysfunkciou. Cytokínová búrka môže priamo aj nepriamo vyvolaním sepsy a septického šoku spôsobiť multiorgánové poškodenie a vznik fibrotických zmien v postihnutých orgánoch. V dôsledku cytokínovej búrky dochádza k nekróze a apoptóze T buniek, k zníženiu koncentrácie CD4 a CD8 T lymfocytov, k zvýšeniu koncentrácií faktora IL-10 (interleukín-10) a tumor nekrotizujúceho faktora- α (TNF- α) (13) a lymfopénii.

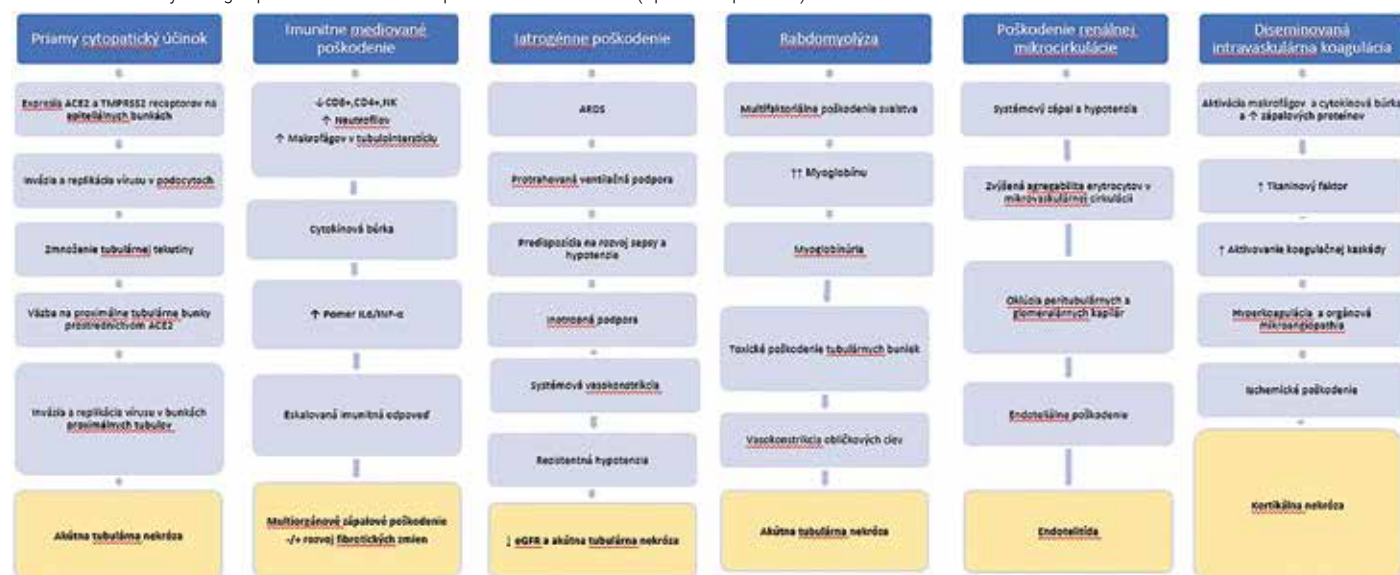
Aktiváciou signalizačnej dráhy nukleárneho faktora kappaB (NF- κ B) T bunky spúšťajú prozápalovú produkciu cytokínov. Podobne ako v prípade infekcie MERS aj pri infekcii SARS-CoV-2 sa hladiny cytokínov a chemokínov u pacientov s COVID-19 aktiváciou signalizačnej dráhy NF- κ B zvyšujú. Sekréciou chemokínu a cytokínov, ako sú IL-21, IL-8, TNF- α , IL-6, IL-1 β , CCL2, CCL3, CCL5, vzniká cytokínová búrka zodpovedná za poškodenie viacerých orgánov. Infekcia COVID-19 spôsobuje zníženie počtu CD4 a CD8 buniek a zvýšenie hladín cytokínov za vzniku zápalu. Nadmerná produkcia cytokínov, ktorá vedie k ARDS, sa spája so závažnejším priebehom infekcie COVID-19. Hyperzápalová odpoveď indukovaná vírusom SARS-CoV-2 zohráva kľúčovú úlohu z hľadiska závažnosti infekcie, rozvoja AKI a mortality (14).

Rabdomyolýza

Poškodenie svalstva so vzostupom myoglobínu spolu s hypoxiou indukuje viacerými mechanizmami poškodenie obličiek. Myoglobín vytvára v tubuloch pigmentové odliatky brániace normálnemu toku tekutiny. Okrem toho sa na priamej tubulotoxicite podieľajú aj reaktívne formy kyslíka (ROS) generované železom uvoľňovaným z hému. Ďalším, v poradí tretím mechanizmom je medulárna vazokonstrikcia, ktorá zhoršuje medulárnu hypoxiu a vedie k akútnej tubulárnej nekróze s následným AKI (15).

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia

V dôsledku ochorenia COVID-19 dochádza k zvýšenej koagulačnej aktivite s konzumpciou koagulačných faktorov vedúcich k mikrovaskulárnej trombóze (16). Dôsledkom zvýšenej aktivity zápalových buniek, cytokínovej búrky, zvýšeného tkanivového faktora a bielkovín zápalu je koagulopatia a hyperkoagulácia s mikroangiopatiou smerujúcou k renálnej ischemii s endoteliálnou dysfunkciou a prejavmi kortikálnej nekrózy. V dôsledku systémového zápalu s hypotenziou dochádza v renálnom riečisku k zvýšenej agregabilite erytrocytov. Mikrotromby v peritubulárnych a glomerulárnych kapi-

Obrázok 2. Patofyziológia poškodenia obličiek pri COVID-19 infekcii (upravené podľa 3)

lárach spôsobujú endoteliálnu dysfunkciu a rozvoj endotelitídy. U väčšiny pacientov so SARS-CoV-2 sa pozorovali zvýšené hladiny D-dimérov, ktoré korelovali so zvýšeným rizikom zlyhania obličiek (17).

Iatrogénne poškodenie

Iatrogénne poškodenie – ARDS, dlhodobá umelá pľúcna ventilácia, septickej stav s hypotenziou, vazopresorická podpora so systémovou vazokonstrikciou a renálnou hypoperfúziou spôsobujú zníženie odhadovanej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (eGFR) a akútnu tubulárnu nekrózu (3). Významnú úlohu zohráva aj polievkové poškodenie, zobrazovacie vyšetrenia s použitím kontrastných látok, hyperhydratácia a hemodynamická instabilita.

Stupeň obličkového poškodenia, ako aj rozvoj AKI pri infekcii COVID-19 závisia predovšetkým od stupňa virémie, zápalovej odpovede organizmu, pridružených ochorení, veku a prítomnosti rizikových faktorov. Závažnosť mimo pľúcnych komplikácií, podávaná nefrotoxická liečba, stupeň respiračnej insuficiencie, stav hydratácie významne zvyšujú riziko rozvoja AKI (obrázok 2) (3).

V úvode ochorenia COVID-19 je potrebné venovať zvýšenú pozornosť hlavne rizikovým pacientom z hľadiska rozvoja AKI. Poškodenie obličiek sa na začiatku môže prejaviť len významnou proteinúriou a hematúriou, keď realizácia preventívnych opatrení (oxygenoterapie, tekutinová resuscitácia, stabilizácia hemodynamiky, prevencia trombemboliz-

mu) môžu znižovať riziko rozvoja AKI alebo progresie preexistujúceho CKD. Po prekonaní akútnej vírusovej infekcie je pre riziko rozvoja CKD alebo jeho nepozorovanej eskalácie dôležitý aj následný monitoring obličkových funkcií.

Záver

Infekcia novým koronavírusom SARS-CoV-2 primárne postihuje dýchaciu sústavu s rozvojom ťažkého akútneho respiračného syndrómu. Obličky sú tak tiež orgánom, v ktorom dochádza počas infekcie k štrukturálnym a funkčným zmenám. Dominantné príznaky respiračnej insuficiencie často pokrývajú v úvode ochorenia prítomnosť diskretných zmien funkcie obličiek, ktorých podcenenie môže viesť k rozvoju AKI, zhoršeniu preexistujúceho obličkového poškodenia a v neposlednom rade zvyšuje mortalitu na ochorenie COVID-19.

Konflikt záujmu: Autori deklarujú, že nemajú potencionalný konflikt záujmov.

Literatúra

1. Su S. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502.
2. Isaacs D. Epidemiology of coronavirus respiratory infections. *Arch. Dis. Child.* 1983;58(7):500-503.
3. Gagliardi I, Patella G, Michael A, et al. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *Medicine* 2020;9(8):2506.
4. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Review. Postgrad. Med. J.* 2021;97(1147):312-320.
5. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney-disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;9(5):829-838.

6. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020;8:e1003-e1017.
7. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17(11):3067-75.
8. Yang Y, Peng F, Wang R, et al. The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J. Autoimmun.* 2020;111:102487.
9. Khoucliaa A, Bouyahya A. COVID-19 nephropathy: probable mechanisms of kidney failure. *J. Nephropathol.* 2020;9:e35.10.34172/jnp.2020.35.
10. Smarz-Widelska I, Grywalska E, Morawska I, et al. Pathophysiology and Clinical Manifestations of COVID-19-Related Acute Kidney Injury – The Current State of Knowledge and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):7082.
11. Qi F, Qian S, Zhang S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;526(1):135-140 doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
12. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv.* 2020;12(1):2506.
13. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British. J. Haematol.* 2020;189:428-437.
14. Li X, Geng M, Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 2020;10(2):102-108.
15. Heyman SN, Rosen S, Fuchs S, et al. Failure in the Rat: A Role for Medullary Hypoperfusion, Obstruction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996;7:1066-1074.
16. Ricksten SE, Bragadottir G, Redfors B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury. *Crit. Care.* 2013;17:221. <https://doi.org/10.1186/cc12530>.
17. Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL, et al. Kidney Infarction in Patients With COVID-19. *Am. J. Kidney Dis.* 2020;76:431-435.

MUDr. Martina Slováčiková

Katedra posudkového lekárstva
LF SZU
Limbová 12, 831 01 Bratislava
martina.slovackikova@szu.sk



Evolúcia alebo revolúcia?

Čo prinášajú fixné kombinácie ako iniciálny krok v liečbe primárnej hypertenzie?

MUDr. Ján Števlík, PhD.

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Primárna (esenciálna) hypertenzia (ďalej hypertenzia) je rizikovým faktorom celého spektra kardiovaskulárnych ochorení a zároveň vedúcim rizikovým faktorom predčasnej smrti a invalidity. Pre tieto riziká a vysokú prevalenciu predstavuje závažný celosvetový zdravotnícky problém. Napriek dôkazom, že adekvátnou liečbou je možné tieto riziká znížiť, nie je dosahovanie cieľových hodnôt krvného tlaku (TK) už dlhodobo a celosvetovo uspokojivé. Najnovšie Odporúčania ESC/ESH na manažment a liečbu hypertenzie (ďalej Odporúčania ESC/ESH 2018) si kladú za cieľ zvrátiť tento nepriaznivý stav a volajú po iniciácii liečby fixnou kombináciou antihypertenzív u väčšiny hypertonikov. Ich hlavnú výhodu vidia v zlepšení adherencie a perzistencie k liečbe, ktoré sú kľúčové pre dosiahnutie a dlhodobé udržanie cieľového TK. V súčasnosti máme na Slovensku k dispozícii širokú paletu rôznych fixných kombinácií, ktoré umožňujú „ušitie“ liečby na mieru, rýchle a spoľahlivé dosiahnutie cieľového tlaku krvi a tým aj zníženie morbidita a mortality tejto rizikovej populácie.

Kľúčové slová: primárna artériová hypertenzia, liečba artériovej hypertenzie, fixné kombinácie, adherencia a perzistencia k liečbe

What can fixed combinations bring as an initial step in the treatment of primary hypertension?

Primary (essential) hypertension is a risk factor for the entire spectrum of cardiovascular diseases and at the same time is a leading risk factor for premature death and disability. Because of its high prevalence and complications, primary hypertension represents a serious global health problem. Despite the evidence that adequate treatment can reduce risk of complications, achieving blood pressure (BP) target values is not satisfactory in the long term, worldwide. The most recent ESC/ESH 2018 Guidelines for the management and treatment of hypertension, aims to reverse this adverse condition and call for the initiation of treatment with a fixed combination of antihypertensive drugs (single pill combination) in most hypertensive patients. Improvement in persistence, and better adherence to treatment are considered as the main advantages of these medications to achieve and maintain the target BP in the long term. Currently, we have a wide range of different single pill combinations of antihypertensives available in Slovakia, which allow tailoring of treatment, as well as rapid and reliable achievement of the target blood pressure, and thus, reduction of morbidity and mortality of this „at-risk“ population.

Key words: primary hypertension, treatment of hypertension, fixed combination, adherence and persistence to treatment

Via pract., 2022;19(5):219-222

Úvod

Celosvetovo má diagnostikovanú hypertenziu zhruba 1,4 miliardy ľudí, ale sotva 15 % z nich má krvný tlak (TK) dobre kontrolovaný (1). V dôsledku toho hypertenzia ročne zabíja viac ako 10 miliónov ľudí a je tak celosvetovo hlavnou príčinou predčasnej úmrtnosti. Jedným z hlavných dôvodov nízkej úrovne kontroly TK je, že veľa pacientov je liečených iba monoterapiou (2), hoci máme k dispozícii dostatok dôkazov, že väčšina pacientov potrebuje na dosiahnutie optimálnej a trvalej kontroly TK dva alebo viac liekov (3).

Najčastejšou príčinou zotrávania pri monoterapii býva inercia lekára v zmysle neschopnosti adekvátnej „up-titrácie“ liečby aj pri nevyhovujúcich hodnotách TK (4). Pritom sa preukázalo, že najmenej u 30 % pacientov je na dosiahnutie dlhotrvajúcej kontroly TK nevy-

hnutná simultánna liečba antihypertenzívami z troch rôznych tried (5), optimálne s komplementárnym účinkom. To nepriamo vyplýva zo samotnej multifaktoriálnej etiológie primárnej artériovej hypertenzie (patogeneticky sa najčastejšie uplatňujú objemy cirkulujúcich tekutín, periférna vaskulárna rezistencia a aktivita systému renín-angiotenzín-aldosterón – RAAS).

Preto najnovšie Odporúčania ESC/ESH volajú po potrebe užívania fixných kombinácií ako iniciálnej liečby u väčšiny hypertonikov (2). Je to zásadný posun oproti smerniciam v minulosti, ktoré preferovali iniciálnu monoterapiu s eskaláciou dávky a kombináciu s látkou inej liekovej skupiny až pri nedostatočnej účinnosti. Zvyšovanie dávky pritom zvyčajne nesprevádzalo zásadné zvýšenie účinnosti, ale zvýšenie nežiaducich účinkov. Tento prístup bol teda nielen málo

efektívny, ale aj časovo náročný a frustrujúci tak pre lekára, ako aj pacienta.

Odporúčania ESC/ESH 2018 uvádzajú ako ďalší dôvod nedostatočnej kontroly TK zložitost súčasných liečebných stratégií, pri ktorých dodržiavanie liečby negatívne ovplyvňuje počet a frekvencia užívania liekov. Štúdie adherencie k liečbe dokumentovali, že kým pri užívaní jednej tablety 1-krát denne je non-adherencia nižšia ako 10 %, pri užívaní päť a viac tabliet je to už viac ako 50 % (3). Zjednodušenie liečebných režimov pomocou fixných kombinácií (FK) antihypertenzív rieši aj tento problém, t. j. odstraňuje zložitost liečebných stratégií. Tým významne zlepšuje adherenciu, uľahčuje dosiahnutie liečebných cieľov a vedie k zníženiu kardiovaskulárnej (KV) morbidita, ako aj výdavkov na zdravotnú starostlivosť (2).

Fixné kombinácie (FK) antihypertenzív (t. j. rôzne dávky jednotlivých zložiek v jednej tablete) tak môžu zlepšiť mieru kontroly TK bez zvýšenia rizika nežiaducich účinkov a tým zabrániť miliónom srdcových infarktov, náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP) a iných komplikácií nekontrolovanej hypertenzie (1).

Medzi základné antihypertenzíva radíme celkom päť skupín látok – inhibítory ACE, blokátory receptorov pre angiotenzín I (ARB alebo tzv. sartany), diuretiká (tiazidové a tiazidom príbuzné diuretiká, akými sú chlortalidón či indapamid), blokátory kalciových kanálov (BKK) a betablokátory. Všetky disponujú kvalitnými dôkazmi o svojej antihypertenznej účinnosti aj priaznivom ovplyvnení rizika KV príhod. V súčasnosti sú pre FK najčastejšie využívané látky zo skupiny inhibítorov RAAS (či už inhibítory ACE, alebo sartany) s dihydropyridínovým BKK alebo tiazidovým/tiazidom podobným diuretikom.

Dôkazy podporujúce začatie liečby kombináciou antihypertenzív

Okrem vyššie uvedených dôvodov bola podporujúcim faktorom pri tvorbe Odporúčaní ESC/ESH 2018 v prospech prvolíniovej kombinovanej terapie (vo forme FK) aj ambiciózna zmena cieľového TK oproti predchádzajúcim odporúčaniam, t. j. diastolického TK (dTK) < 80 mmHg pre všetkých pacientov a systolického TK (sTK) < 130 mmHg u väčšiny pacientov mladších ako 65 rokov (130 – 139 mmHg u pacientov vo veku 65 rokov a starších). Randomizované kontrolované štúdie (RKŠ) totiž ukázali, že aj na dosiahnutie menej prísnych cieľov TK sú u väčšiny pacientov potrebné 2 alebo viac antihypertenzív. Francúzska RKŠ STRATHE (Strategies of Treatment in Hypertension: Evaluation) (6) ukázala vyššiu úspešnosť pri dosahovaní cieľového TK po 3, 6, a 9 mesiacoch u pacientov, ktorí mali predpísanú kombináciu nízkych dávok antihypertenzív (62 %) v porovnaní so sekvenčnou monoterapiou (49 %, $P = 0,02$).

Podobne metaanalýza 42 KŠ (zahŕňajúca 11 000 osôb) ukázala, že pridanie lieku z inej triedy k počiatočnej monoterapii je oveľa výhodnejšie a účinnejšie v znížení TK ako zdvojnásobenie dávky toho istého lieku (7).

Význam skorého dosiahnutie cieľového TK jasne dokazuje štúdia VALUE

(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). Subanalýza tejto štúdie ukázala, že podstatné zníženie rizika fatálnych a nefatálnych vaskulárnych príhod (KV o -25 %; NCMP o -45 %) a celkovej mortality (o -21 %) sa preukázalo u pacientov, ktorí dosiahli kontrolu TK po 6 mesiacoch v porovnaní s tými, čo tento cieľ v tomto období nedosiahli (8). Rýchle dosiahnutie cieľového TK s minimom nežiaducich účinkov je dôležité nielen pre zníženie KV rizika (8), ale aj na prevenciu straty dôvery pacientov (s následným ukončením terapie) po neúspešných pokusoch dosiahnuť úpravu TK. Na rozdiel od toho rýchly terapeutický úspech s použitím dobre tolerovanej FK môže posilniť vzťah medzi lekárom a pacientom, zlepšiť adhérenciu a znížiť riziko prerušenia liečby. Predíde sa tým aj pozorovanému „zlozvyku“, že akonáhle sa monoterapiou dosiahne mierna úprava TK, pacienti aj lekári sú náchylní oddialiť prechod na kombinovanú terapiu. Štandardné použitie počiatočnej FK môže byť preto účinné nielen v prevencii zlej adhérencie, ale aj terapeutickú inercie (2).

Tieto štúdie dokumentovali, že počiatočná liečba duálnou medikamentóznou terapiou je lepšia ako iné liečebné stratégie s ohľadom na rýchlosť dosiahnutia cieľového TK. Čo je však hlavným argumentom používania FK? Je to práve dôkaz, že FK zlepšuje adhérenciu k liečbe, ktorá je kľúčovým faktorom kontroly TK a následnej prevencie s tým súvisiacich KV komplikácií.

Dôkazy podporujúce používanie FK ako nástroja na zlepšenie adhérencie k liečbe zhrnula metaanalýza 5 KŠ (17 999 pacientov), ktorá ukázala, že použitie FK sa spájalo s lepšou adhérenciou v porovnaní so zodpovedajúcimi voľnými kombináciami liekov ($OR = 1,21$; $p = 0,02$) (9). Podobne aj ďalšie metaanalýzy preukázali, že prechod od voľných kombinácií k FK je jedným z najúčinnějších spôsobov zlepšenia adhérencie (10).

Priaznivý vplyv zníženia počtu užívaných tabliet v KŠ môže byť v porovnaní s reálnou praxou dokonca ešte podhodnotený v dôsledku známeho pozitívneho vplyvu účasti v štúdiu na správanie pacientov (Hawthornov efekt), t. j. na ich adhérenciu a perzistenciu k liečbe (11).

Je pravda, že nemáme k dispozícii RKŠ priamo porovnávajúce prínos liečebných stratégií založených na FK v prvej línii

v prevencii KV príhod oproti voľným kombináciám, pretože sa ťažko uskutočňujú. Nedávno však aj Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) pridala FK 2 antihypertenzív do Zoznamu základných liekov WHO (Essential Medicines List), čím uznala, že používanie FK je novým osvedčeným postupom pre bezpečnú, účinnú, rýchlu a pohodlnú kontrolu hypertenzie na celom svete (12).

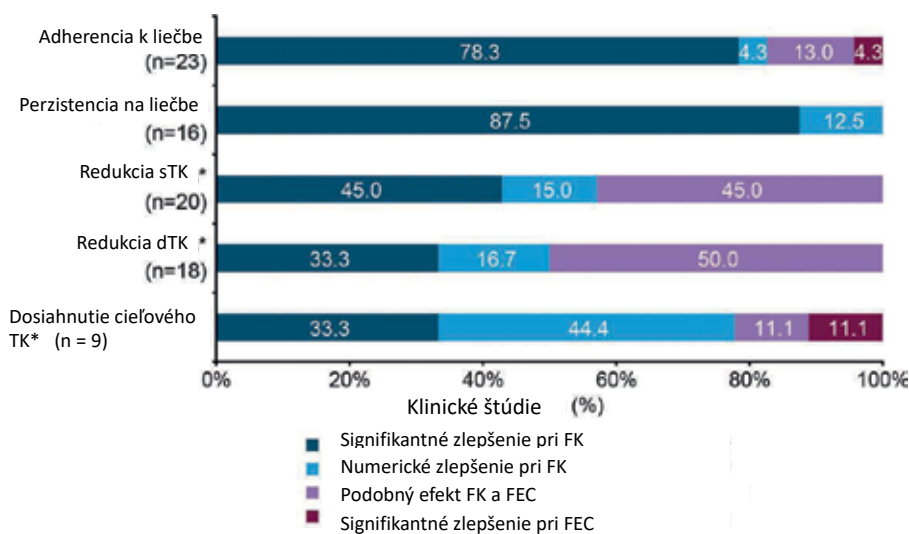
Bolo to tak aj preto, lebo napriek zvýšenému povedomiu o dôležitosti kontroly hypertenzie a dostupným možnostiam liečby miera kontroly hypertenzie za posledné desaťročie celosvetovo stagnovala. Dosahuje iba 17 % až 31 % u pacientov s diagnostikovanou hypertenziou v krajinách s vysokými príjmami (13). Miera kontroly je ešte horšia v krajinách so strednými a nízkymi príjmami. Celkovo 43 % až 66 % pacientov zlyháva v adhérencii k predpísaným antihypertenzným liekom a po 1 roku môže ≈ 40 % pacientov s hypertenziou ukončiť počiatočnú medikamentóznou liečbu. Asi 10 % pacientov zabudne užiť svoje lieky na dennej báze (14).

Práve stratégia FK ako iniciálnej liečby by mala na základe výsledkov KŠ ACCOMPLISH (15) umožniť dosiahnuť kontrolu TK u ≈ 80 % pacientov s hypertenziou, a to bez zvýšenia nežiaducich účinkov (v skutočnosti bol ich výskyt v tejto KŠ nižší).

Význam zníženia počtu užívaných tabliet vynikne ešte viac pri známom fakte, že až 75 % pacientov s hypertenziou má prinajmenšom jeden ďalší rizikový faktor KV ochorenia (16). Mnohí pacienti s hypertenziou sú teda kandidátmi nielen na antihypertenznú liečbu, ale aj na hypolipidemiká, antidiabetiká a pod., t. j. užívanie mnohých tabliet za deň.

Dôkazy o význame a efektívnosti FK v porovnaní s voľnými kombináciami dokumentuje systematický prehľad štúdií porovnávajúcich tieto stratégie (17). Výsledok je znázornený na obrázku 1. Zo 16 štúdií sa v 14 ukázalo, že pacienti, ktorí dostávali FK, mali významne lepšiu perzistenciu a výrazne nižšiu pravdepodobnosť prerušenia liečby ako pacienti, ktorí dostávali voľnú kombináciu (ekvivalentných) antihypertenzív. STK (priemerný rozdiel -3,99 mmHg; $p = 0,05$) a dTK (-1,54 mmHg; $p = 0,0076$) boli významne nižšie pri liečbe FK v porovnaní s voľnou kombináciou už v 12. týždni. To potvrdzuje, že FK vedie k lepšej adhéren-

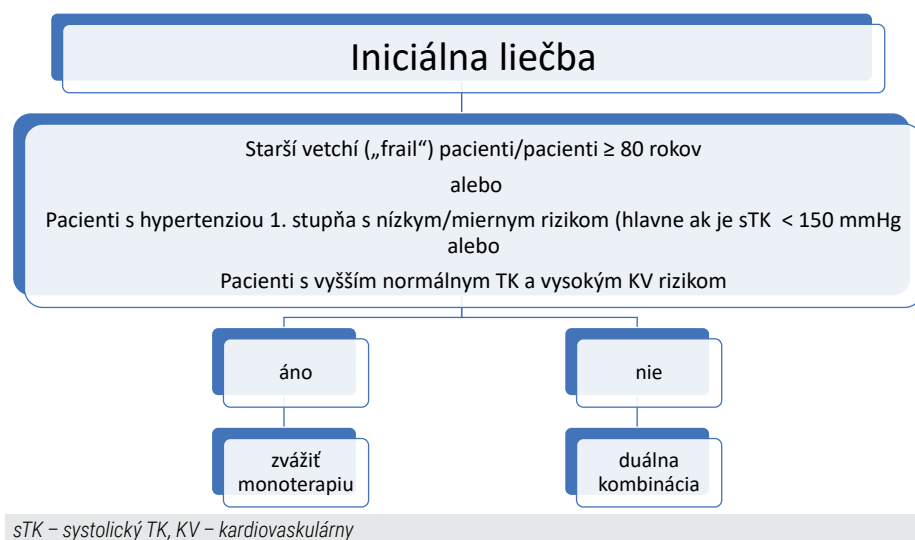
Obrázok 1. Rozdiely v adherencii, perzistencii a dosiahnutí cieľových hodnôt TK u pacientov, ktorí dostávali kombinovanú terapiu v jednej tabletke (FK) alebo terapiu voľnou ekvivalentnou kombináciou (FEC) (17)



* Zahnuté KŠ, v ktorých pacienti prešli z FEC na FK, takže priame porovnanie nebolo možné.

SBP – systolický TK, DBP – diastolický TK, SPC – fixná kombinácia, FEC – voľná ekvivalentná kombinácia

Obrázok 2. Algoritmus pre začatie kombinovanej liečby hypertenzie (2)



sTK – systolický TK, KV – kardiovaskulárny

Tabuľka 1. Odhadovaný účinok iniciácie antihypertenznej liečby FK 2 liekov oproti monoterapii na 1-ročný výskyt KV príhod (18)

Príhoda	HR (95 % CI)	p
Všetky KV príhody	0,85 (0,74 – 0,97)	0,02
Koronárna choroba srdca	0,73 (0,56 – 0,95)	0,02
Cerebrovaskulárne ochorenie	0,83 (0,61 – 1,14)	0,26
Srdcové zlyhávania	0,9 (0,54 – 1,51)	0,69
Fibrilácia predsiení	0,63 (0,42 – 0,94)	0,02

cii a perzistencii v porovnaní s terapiou založenou na voľnej kombinácii a k lepšej a rýchlejšej kontrole TK. Po prechode na FK dosiahlo cieľový TK $\geq 49\%$ z pacientov s nekontrolovanou hypertenziou pri voľnej kombinácii (17).

Samozrejme, niekedy je vhodné (aj v súlade s Odporúčaniami ESC/ESH

2018) začať liečbu monoterapiou. Ide hlavne o pacientov starších, vechých („frail“), s ortostatickou hypotenziou alebo s nízkym KV rizikom (obrázok 2). Ak u nich vznikne potreba kombinovanej liečby a nájdeme správnu dávku jednotlivých zložiek, aj tu je žiaduce stimulovať adherenciu predpísaním FK s 2 alebo 3 antihypertenzívmi.

Na základe uvedených údajov môžeme zrekapitulovať, že FK predstavujú v súčasnosti najlepšiu cestu na spoľahlivú, rýchlu a bezpečnú kontrolu TK a vedú k redukcii klinicky závažných príhod. Odhadovaný efekt iniciácie liečby F2K liekov v porovnaní s monoterapiou je uvedený v tabuľke 1.

Zásady výberu fixných kombinácií a ich dostupnosť

Pri výbere FK je základnou zásadou voliť účinné a súčasne bezpečné antihypertenzíva a ich kombinácie vychádzajúce z komplementarity mechanizmu účinku. Súčasne je nemenej významnou požiadavkou aj dobrá znášanlivosť, ktorá je kľúčová pre adherenciu a perzistenciu pacientov k liečbe. Pri porovnaní skupín antihypertenzív preukázali najlepšiu toleranciu (a tým aj adherenciu k liečbe) ARB (sartany) (4). Napriek tomu sú nateraz tieto látky zriedkavejšou súčasťou FK.

Pred predpísaním kombinovanej liečby je potrebné zvážiť aj výskyt komorbidít u pacienta a sprievodnú medikáciu. Tieto faktory môžu výrazne ovplyvniť riziko nežiaducich účinkov. Je preto vhodné diskutovať s pacientom nielen o výhodách FK, ale aj o možných nežiaducich účinkoch. Informovanosť pacienta nám potom pri ich výskyte a rozpoznaní umožní ich rýchlu elimináciu zmenou FK alebo dávok jednotlivých komponentov.

Hlavne u starších pacientov je nevyhnutná kontrola mineralogramu a funkcie obličiek pred a po nasadení kombinovanej terapie. Podobne postupujeme aj po zvýšení dávky alebo pri zmene klinického stavu pacienta (pridružené ochorenie spojené s dehydratáciou, potreba pridania medikácie z inej indikácie, ktorá má potenciálne nepriaznivý vplyv na funkciu obličiek alebo pečene a pod.).

V kontexte vyššie uvedenej potreby komplementarity sa v súlade s Odporúčaniami ESC/ESH 2018 pri neefektívnosti fixnej dvojkombinácie (F2K) odporúča aj v druhom kroku podať antihypertenzíva v 1 tbl., t. j. vo fixnej trojkombinácii (F3K). Takéto F3K obsahujú diuretikum, a keďže efekt hydrochlorotiazidu (HCT) na redukcii KV príhod je porovnateľný s tzv. tiazidom podobnými diuretikami (chlortalidónom alebo indapamidom), výsledkom sú potom (F3K) s indapamidom alebo s HCT.

V tabuľke 2 sú uvedené u nás dostupné fixné kombinácie antihypertenzív.

Tabuľka 2. Možnosti fixných kombinácií antihypertenzív na Slovensku (stav k 31. 8. 2022)**F2K založené na ACEi**

ACEi	Diuretikum	Betablokátor	BKK
Perindopril	Indapamid		
Lizinopril	Hydrochlorotiazid		
Ramipril	Hydrochlorotiazid		
Quinapril	Hydrochlorotiazid		
Fosinopril	Hydrochlorotiazid		
Trandolapril			Verapamil SR
Perindopril			Amlodipín
Lizinopril			Amlodipín
Ramipril			Amlodipín
Perindopril		Bisoprolol	

F2K založené na betablokátore

Betablokátor	Diuretikum		BKK
Bisoprolol	Hydrochlorotiazid		
Bisoprolol			Amlodipín
Nebivolol	Hydrochlorotiazid		

F2K založené na ARB

ARB	Diuretikum	BKK	
Losartan	Hydrochlorotiazid		
Valsartan	Hydrochlorotiazid		
Irbesartan	Hydrochlorotiazid		
Kandesartan	Hydrochlorotiazid		
Telmisartan	Hydrochlorotiazid		
Valsartan		Amlodipín	
Telmisartan		Amlodipín	
Olmesartan		Amlodipín	
Losartan		Amlodipín	
Kandesartan		Amlodipín	

F3K

Blokátor RAS	BKK	Diuretikum	
Perindopril	Amlodipín	Indapamid	
Valsartan	Amlodipín	Hydrochlorotiazid	

Ako vidno, zastúpenie F2K je na Slovensku bohaté a môžeme si vybrať zo širokej palety možností, ktoré vyhovujú rizikovému profilu pacienta. Pri potrebe F3K je výber limitovaný na jednu kombináciu s inhibítorom ACE a jednu kombináciu s ARB (a HCT).

Možno očakávať, že farmaceutický priemysel vyhovie požiadavkám Odporúčani ESC/ESH a paleta F3K sa rozšíri, aby bola možná väčšia individualizácia terapie vyhovujúca špecifickým potrebám pacientov a klinikov.

Záver

Použitie fixnej kombinácie ako liečby prvej línie u väčšiny pacientov s hypertenziou predstavuje pragmatický a účinný prostriedok na zlepšenie kontroly hypertenzie a tým aj na zníženie s ňou súvisiacej kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Jednoduchý algoritmus Odporúčaní ESC/ESH 2018 založený na FK efektívnych a overených antihypertenzív je garantom lepšej adherencie zo strany pacientov a pre lekárov zárukou jednoduchšieho dosahovania cie-

ľového TK. Na prvý pohľad ide iba o úpravu konceptu z predchádzajúcich Odporúčaní 2013, ale táto zdanlivo iba evolučná zmena môže mať pre svoj potenciál zdvojnásobiť (na 80 %) podiel dobre kontrolovaných hypertonikov revolučný dosah na redukciu kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych a renálnych príhod. Nezabúdajme však, že medicína je stále aj umením a bez individualizácie výberu na základe špecifik jednotlivých pacientov by sme nedokázali dosiahnuť hlavný cieľ, ktorým je udržanie kvality života, zníženie mortality a morbidita u tých, u ktorých doterajšia liečba nedokázala zabezpečiť adekvátnu kontrolu krvného tlaku.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134(6):441-450. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912/FORMAT/EPUB.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

3. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated with Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension*. 2017;70(5):1042-1048. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2013;310(9):959-968. doi:10.1001/jama.2013.184182.
5. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753-1763. doi:10.1007/S12325-017-0572-1.
6. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*. 2004;22(12):2379-2386. doi:10.1097/00004872-200412000-00021.
7. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/J.AMJMED.2008.09.038.
8. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*. 2004;363(9426):2049-2051. doi:10.1016/S0140-6736(04)16456-8.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
10. Conn VS, Ruppar TM, Chase JAD, et al. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(12):1-15. doi:10.1007/S11906-015-0606-5.
11. Kjeldsen SE, Fadl Elmula FEM, Osl Persu A, Jin Y, Staessen JA. Renal sympathetic denervation after Symplicity HTN-3 and therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension to improve patients' adherence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1(1):48-56. doi:10.1093/EHJCV/PVU009.
12. Benjamin LJ, Kreutz R, Olsen MH, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications. *Lancet*. 2019;394(10199):637-638. doi:10.1016/S0140-6736(19)31629-0.
13. Zhou B, Danaei G, Stevens GA, et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394(10199):639-651. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.
14. Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(21):2563-2571. doi:10.1001/JAMA.296.21.JOC60162.
15. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2417-2428. doi:10.1056/NEJMoa080618.
16. Kannel WB. Risk Stratification in Hypertension: New Insights From the Framingham Study.; 2000. <https://academic.oup.com/ajh/article/13/S1/S3/179004>.
17. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.1578.
18. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3654-3661. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY420.

MUDr. Ján Števlík, PhD.

V. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
stevlik@ru.unb.sk

