

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

B. Nussbaumerová, H. Rosolová

Souhrn

V léčbě arteriální hypertenze již neplatí, že je třeba pouze snížit hodnotu krevního tlaku na určitou hodnotu. Není lhostejné, jaká antihypertenziva použijeme v terapii specifických skupin nemocných. Podle medicíny založené na důkazech individualizujeme cíle a způsob terapie na základě stratifikace rizika cévních komplikací, přítomnosti cévních komplikací a přidružených chorob a celkové životní prognózy. Pro osud nemocného je velmi důležitý právě způsob léčby stanovený dle jeho individuálních potřeb.

Klíčová slova

arteriální hypertenze – individualizovaná léčba – kardiovaskulární prevence

Abstract

Individualized therapy of arterial hypertension. Purely lowering blood pressure is not sufficient in up-to-date antihypertensive treatment. Certain antihypertensive drugs should be used in specific patient groups according to evidence-based medicine. The treatment should be individualized according to the risk and presence of vascular complications, concomitant diseases and life expectancy as the treatment method determined based on the patient's individual needs is vital for the patient's future.

Keywords

arterial hypertension – individualized therapy – cardiovascular prevention

Úvod

První antihypertenziva byla zavedena v 50. letech 20. století. K dispozici byla nejdříve diuretika, dnes již nepoužívané alkaloidy rauwolfie a později betablokátory a alfablokátory. Antihypertenziva byla užívána v dnes již neobvykle vysokých dávkách. Právě diuretika a betablokátory byly dlouhou dobu antihypertenzivou první volby. Později byla objevena a zavedena „nová“ antihypertenziva první volby ze skupin inhibitorů ACE (angiotenzin konvertující enzym), sartanů a blokátorů kalciových kanálů. Do vícekombinací je možné užít ještě antihypertenziva z druhé řady – alfablokátory, přímá vazodilatancia a centrální či periferní sympatolytika. Nejnovějšími léky z této skupiny jsou agonisté imidazolinových receptorů. Nejnovějším registrovaným antihypertenzivem je přímý inhibitor reninu aliskiren. Z pohledu medicíny založené na důkazech existují u antihypertenziv základní řady přesvědčivé doklady o dopadu léčby na pokles morbidity i mortality. Antihypertenziva základní řady jsou si rovna v antihypertenzním účinku a ovlivnění KV mortality, protože nejdůležitějším kardioprotektivním opatřením je samotné ovlivnění vyso-

kého krevního tlaku (TK). U specifických skupin nemocných byly prokázány další benefity jednotlivých lékových skupin, které mají být zohledněny v léčbě. Prvořadá stále zůstávají režimová opatření, tj. zejména pohybová aktivita, racionální dieta s restrikcí sodíku a nekouření.

Stratifikace kardiovaskulárního rizika a přidružené choroby

Kardiovaskulární riziko (KV) osob v primární prevenci určíme z tabulek rizika SCORE. Tabulky SCORE zohledňují věk, pohlaví, TK, celkový, event. HDL cholesterol a kuřácké návyky a jsou specifické pro jednotlivé evropské populace. Česká republika patří mezi země s vysokým KV rizikem (obr. 1) [1]. Přítomnost metabolického syndromu (MS) zvyšuje KV riziko do následující vyšší skupiny. Osoby s diabetes mellitus (DM) a osoby v sekundární prevenci aterosklerotických vaskulárních nemocí (AVN) mají KV riziko vždy vysoké. Kardiovaskulární riziko také markantně zvyšuje přítomnost subklinického orgánového poškození. Subklinické poškození srdce ukazuje přítomnost hypertrofie levé komory srdeční, poškození – cév zvý-

šení tloušťky intimy-medie (IMT), pláty v karotických tepnách a rychlost šíření pulzové vlny a poškození ledvin – snížení glomerulární filtrace a přítomnost mikroalbuminurie/proteinurie. Diagnostika subklinického orgánového poškození se v posledních letech zdokonalila a stala se přístupnou pro běžnou klinickou praxi (zejm. EKG, mikroalbuminurie, výpočet glomerulární filtrace). Dále jsou známy výsledky nových epidemiologických studií. Proto byla roku 2009 přehodnocena doporučení pro léčbu arteriální hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi z roku 2007 a byl dán důraz právě na zde uvedené skupiny nemocných [2,3]. Specifické požadavky na antihypertenzní léčbu jsou tedy kladeny zejm. u osob s MS, subklinickým orgánovým poškozením, DM, AVN, tj. po ischemické cévní mozkové příhodě, se srdečními onemocněními a nefropatií, ale nelze opomenout mladé a naopak staré nemocné, těhotné a osoby, jejichž přidružená onemocnění představují kontraindikaci pro některá antihypertenziva.

Arteriální hypertenze u osob s nízkým a středním KV rizikem

Za hypertenzi považujeme hodnoty TK $\geq 140/90$ mmHg. Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku je uvedena v tab. 1 [2]. Osoby s hypertenzí 1. stupně s nízkým nebo středním KV rizikem by měly být léčeny zejm. nefarmakologicky – akceptovat režimová opatření – a farmakoterapie by měla být zahájena ihned při zjištění diagnózy pouze u osob s hypertenzí 1. stupně a vysokým KV rizikem nebo u osob s 2. a 3. stupněm hypertenze. U osob s vysokým normálním tlakem bez přítomnosti DM, MS a AVN nejsou důkazy o prospěšnosti antihypertenzní léčby, kromě oddálení vzniku hypertenze, tj. vzestupu TK $\geq 140/90$ mmHg. Léčba arteriální hypertenze musí být jednoznačně zahájena v indiko-



Obr. 1. Desetileté riziko KV onemocnění v české populaci, tabulka je založená na koncentraci celkového cholesterolu. Podle [1].

vaných případech včas, abychom předešli orgánovému poškození a rozvoji AVN. Cílovými hodnotami je TK < 140/90 mmHg, nejlépe 130–139/80–85 mmHg. Nebylo prokázáno, že by snižování TK k velmi nízkým hodnotám a zahajování antihypertenzní léčby u osob v nízkém KV riziku s vysokým normálním tlakem přinášelo další významný preventivní profit.

Arteriální hypertenze a diabetes mellitus

Osoby s DM 2. typu mají oproti obecné populaci 2krát až 4krát častější výskyt KV příhod a 3krát častější výskyt cévní mozkové příhody. Má-li nemocný s DM 2. typu současně arteriální hypertenzi, stoupá riziko těchto komplikací až 6krát, a má-li současně proteinurii, stoupá toto riziko až 35krát. Očekávané byly výsledky

Tab. 1. Rozdělení hodnot krevního tlaku. Podle [1].

		Systolický TK		Diastolický TK
normotenze	optimální TK	< 120	a	< 80
	normální TK	< 130	a	< 85
	vysoký normální TK	130–139	nebo	85–89
hypertenze	1. stupně (mírná)	140–159	nebo	90–99
	2. stupně (středně závažná)	160–179	nebo	100–109
	3. stupně (těžká)	≥ 180	nebo	≥ 110

studie ACCORD BP (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Blood Pressure), které měly přinést odpověď na otázku, zda je markantní snižování TK u osob s DM 2. typu prospěšné v KV prevenci [4]. Hlavním závěrem studie ACCORD BP je, že snížení systolického TK na hodnoty nižší než 120 mmHg není na

místě u pacientů s DM 2. typu z hlediska celkové i KV mortality. Naopak studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) přinesla důkazy o snížení recurence ischemických i hemoragických cévních mozkových příhod při léčbě inhibitory ACE a indapamidem i při dosažení hodnot sys-

tolického TK ≤ 120 mmHg [5]. Cílové hodnoty systolického TK se tedy mají u nemocných s DM pohybovat mezi 130–139 mmHg a není cílem snižovat systolický TK pod 130 mmHg s výjimkou osob ve vysokém riziku vzniku cévní mozkové příhody a osob, které ji již proděly. Zahájení antihypertenzní léčby u osob s DM a vysokým normálním tlakem je opodstatněno pouze v přítomnosti subklinického orgánového poškození. Lékem první volby u osob s DM jsou inhibitory RAAS (renin-angiotenzin-aldosteronový systém) vzhledem k jejich nefro- a kardioprotektivě. Ve studii MICRO–HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Outcome Prevention Evaluation) s ramipilem bylo prokázáno, že mezi průběhem diabetické nefropatie od stadia mikroalbuminurie až k selhání ledvin existuje přímý vztah s KV morbiditou i mortalitou [6]. Nefroprotektivita sartanů u DM 2. typu byla prokázána např. ve studii RENAAL (Reduction of End-points in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan) [7].

Ke korekci TK u DM většinou nestačí monoterapie. Kombinace inhibitorů ACE a sartanů není doporučována, protože ve studii ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) zaznamenala kombinovaná terapie ramiprilu a telmisartanu vyšší výskyt nežádoucích účinků [8]. V kombinaci jsou vhodné blokátory kalciových kanálů, jak bylo prokázáno ve studii BENEDICT (BERgamo NEphrologic Diabetes Complication Trial), kde kombinace tran-dolaprilu a verapamilu zpomalila signifikantně vznik mikroalbuminurie u hypertenzních diabetiků bez poruchy renální funkce [9]. Diuretika by měla být vybírána spíše ze skupiny metabolicky neutrálních (indapamid) a betablokátory ze skupiny kardioselektivních. Vhodná jsou i centrálně působící antihypertenziva se svými pozitivními metabolickými účinky.

Arteriální hypertenze u nefropatie

Léčba arteriální hypertenze u nefropatií je úzce spojena právě s diagnózou DM. Ve srovnání s léčbou esenciálních hypertoniků a osob se sekundární hypertenzí nerenální etiologie má zejména farmakologická léčba hypertenze u chronické renální insuficience jistá specifika. Terapie musí být individualizována podle druhu a pokročilosti renálního onemocnění. Antihypertenziva musí být volena a dávkována dle způsobu jejich eliminace z organismu a dle filtrační funkce ledvin. Většina nefropatií potře-

buje ke kontrole TK vícekombinaci antihypertenziv – při středně závažné insuficienci ledvin 3–5 antihypertenziv. Terapie by měla být zahájena některým z inhibitorů RAAS vzhledem k jejich prokázané nefroprotektivě. U nefropatií s masivní proteinurií je akceptována i terapie inhibitory ACE a sartany v kombinaci, i když by bylo vhodné podávání této kombinace ještě ověřit většími klinickými studiemi [8]. Při nedostatečném účinku přidáváme blokátory kalciových kanálů a diuretika (i kličková při glomerulární filtraci < 60 ml/min/1,73 m²) a poté antihypertenziva z ostatních skupin. Cílová hodnota TK je $\leq 130/80$ mmHg, při proteinurii > 1 g/24 hod dokonce $< 120/75$ mmHg. Antihypertenzní léčbu tedy zahajujeme u nefropatií nejen u arteriální hypertenze, ale i u vysokého normálního krevního tlaku [1].

Arteriální hypertenze a metabolický syndrom

Metabolický syndrom, vč. inzulinové rezistence, je předstupněm DM 2. typu. Cluster rizikových faktorů MS tvoří spolu s arteriální hypertenzí inzulinorezistentní dyslipidemie a porucha glukózového metabolismu. Přidruzeny bývají hyperkoagulační stav, hyperurikemie a mikroalbuminurie jako známka subklinického orgánového poškození. Proto jsou u hypertoniků s MS indikována antihypertenziva s pozitivním metabolickým působením na inzulinovou senzitivitu a lipidogram, stejně jako u DM. Volíme preferenčně inhibitory ACE, sartany, centrální sympatolytika a blokátory kalciových kanálů. Za hypertenzi u MS jsou považovány již hodnoty TK vyšší než 130/85 mmHg. U pacientů s MS jsou indikována intenzivní nefarmakologická opatření jako základ léčby [1]. Zajímavou skupinou antihypertenziv u osob s metabolickým syndromem jsou agonisté imidazolinových receptorů – centrálně působící látky rilmenidin a moxonidin. Snižují sympatickou nervovou aktivitu, zlepšují inzulinovou senzitivitu i lipidový profil a mohou navodit regresi mikroalbuminurie stejně jako inhibitory ACE [10].

Arteriální hypertenze v sekundární prevenci

Striktní snížení TK $< 130/80$ mmHg u osob v sekundární prevenci AVN není podloženo daty z epidemiologických studií. Pouze nemocní po cévních mozkových příhodách profitují ze snižování systolického TK k hodnotám 120 mmHg, jak bylo prokázáno ve studii PROGRESS, viz výše [5]. U osob s anamnézou KV příhody bez hypertenze je benefit antihypertenzní léčby

kontroverzní, nicméně do medikace v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční patří betablokátory a inhibitory RAAS [11]. Další vhodnou medikací jsou diuretika. U osob se srdečním selháním by neměly být podávány blokátory kalciových kanálů, alfablokátory a centrálně působící látky [1].

Arteriální hypertenze u vyšších věkových skupin

Důkazy o prospěšnosti léčby arteriální hypertenze i u hypertoniků ve věku 80 let a více přinesla studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) [12]. V této věkové skupině je vhodné u spolupracujících osob v antihypertenzní léčbě pokračovat či ji nově zahájit. I když jsou si antihypertenziva ze základní skupiny v kardioprotektivě a účinnosti rovna, je třeba brát u seniorů ohled na přidružené choroby a compliance s léčbou. Limitací studie HYVET byl fakt, že zařazení nemocní byli v dobré kondici a nebyli zařazení „fragilní“ nemocní. Léčba by měla být zahajována nízkou dávkou monoterapie a velmi opatrně titrována. Potřebujeme další důkazy z klinických studií, protože do klinických studií hypertoniků vyšších věkových skupin byli zařazení jen jedinci se vstupním systolickým TK vyšším než 160 mmHg. Pokud byl prokázán přínos antihypertenzní léčby, hodnoty dosaženého systolického TK nebyly nižší než 140 mmHg. Proto jsou třeba další studie starších hypertoniků, se vstupním systolickým TK mezi 140–160 mmHg a nižšími dosaženými cílovými hodnotami systolického TK pod 140 mmHg. I při absenci těchto důkazů považujeme nyní za cílový systolický TK u starších osob hodnotu nižší než 140 mmHg.

Antihypertenzní léčba u dalších specifických skupin

Uvedme alespoň několik dalších častých stavů, které mohou být spojeny s arteriální hypertenzí. Osoby s nepermanentní fibrilací síní by měly užívat betablokátory, protože byl prokázán jejich efekt na snížení rekurencí arytmií, doporučení léčby inhibitory RAAS je sporné. V těhotenství jsou povolena antihypertenziva ze skupiny blokátorů kalciových kanálů dihydropyridinového typu, betablokátory, centrálně působících antihypertenziv – pouze metyldopa; dále diuretika, pokud již byla podávána před otěhotněním. Striktně jsou kontraindikovány inhibitory RAAS. Osoby s hyperplazií prostaty budou profitovat z terapie alfablokátory. Kromě známých kontraindikací je třeba se vyhnout terapii betablokátory u mladých a fyzicky aktivních

osob nebo u osob s erektilní dysfunkcí. Zde jsou přínosnější inhibitory RAAS, blokátory kalciových kanálů nebo agonisté imidazolinových receptorů.

Závěr

Existuje dostatek důkazů, že by léčba arteriální hypertenze měla být individualizovaná dle KV rizika a přidružených chorob. Důraz je kladen na pozitivní metabolické působení zejména antihypertenziv ze skupiny RAAS. Dříve doporučované snižování TK pod hranici 130/80 mmHg u rizikových skupin není ve většině případů opodstatněné. Kromě léčby arteriální hypertenze je třeba léčit i dyslipidemii a klást důraz na úpravu životního stylu, zejména kuřáckých návyků.

Literatura

1. Widimský J Jr, Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2008; 54: 101–110, 112, 114–118.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. J Hypertens 2007; 25: 1105–1187.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2158.
4. The ACCORD Study Group. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575–1585.
5. Arima H, Chalmers J, Woodward M et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressure are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. J Hypertens 2006; 24: 1201–1208.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–259.
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients in type 2 diabetes and hypertension. N Engl J Med 2001; 345: 861–869.
8. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.
9. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP et al. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus – the BENEDICT study. N Engl J Med 2004; 351: 1941–1951.
10. De Luca A, Izzo R, Fontana D et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double blind parallel study versus amlodipine. J Hypertens 2000; 18: 1515–1522.
11. Widimský P, Hlinomaz O, Kala P et al. Diagnostika a léčba akutního infarktu myokardu s elevacemi ST. Doporučení České kardiologické společnosti 2009. Cor Vasa 2009; 51: 724–740.
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.

Doručeno do redakce 29. 3. 2011

Přijato po recenzi 4. 4. 2011

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC
 Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika
 LF a FN v Plzni, UK Praha
nussbaumerova@fnplzen.cz