

Současná léčba esenciální arteriální hypertenze

MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, 3. LF UK, Praha

Účinnost léčby hypertenze na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu je dána především úrovní snížení krevního tlaku. Snížení krevního tlaku zajišťují thiazidová diuretika, betablokátory, blokátory kalciového kanálu, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu a antagonisté receptoru angiotenzinu. Tyto léky jsou lékem volby při zahájení léčby v monoterapii i v kombinaci. Výběr farmakoterapie hypertenze se řídí nejenom úrovní krevního tlaku, ale i přítomností přidružených onemocnění, stupněm poškození cílových orgánů a celkovým kardiovaskulárním rizikem. U nemocných s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mm Hg) není k dispozici dostatečná evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulárního rizika v důsledku antihypertenzní léčby. Výběr konkrétní lékové skupiny pro zahájení farmakoterapie závisí především na typu přidružených onemocnění.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, farmakoterapie, doporučení, cílové hodnoty, kardiovaskulární riziko, kombinační léčba, rezistentní hypertenze, hypertenzní krize.

Current treatment of essential arterial hypertension

The efficacy of antihypertensive therapy on cardiovascular mortality and morbidity is based on the effect on blood pressure lowering. Effective decrease of blood pressure is provided by: thiazide diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. These drugs represent the treatment of choice either for monotherapy, or for the combination. Pharmacotherapy of hypertension is guided either by blood pressure level, the presence of associated clinical condition, the severity of target organ damage and the total cardiovascular risk. Up-to now, there is no evidence of the treatment benefit in the management of high normal blood pressure. The choice of the treatment drug group depends on the type of the associated clinical condition.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, guidelines, target values, cardiovascular risk, combination therapy, resistant hypertension, hypertension crisis.

Med. praxi 2011; 8(4): 156–159

Úvod

Arteriální hypertenze je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, cévních onemocnění mozku, onemocnění periferních tepen a chronické renální insuficience. Hypertenze má rovněž vliv na ztrátu kognitivních funkcí a zvýšený výskyt demence. Framinghamská studie prokázala, že jedinci s hodnotami krevního tlaku na úrovni vyššího normálního (130–139/85–89 mm Hg) mají relativní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění více než dvakrát vyšší než jedinci s hodnotou krevního tlaku na úrovni optimální (méně než 120/80 mm Hg) (1). Kategorie krevního tlaku znázorňuje tabulka 1.

Nejčastější je v populaci primární neboli esenciální hypertenze, kdy není vlastní vyvolávající příčina známa. Esenciální hypertenze se vyskytuje u 90 % jedinců s hypertenzí. Sekundární hypertenze představuje přibližně 10 % pacientů, výskyt stoupá u závažné arteriální hypertenze. Diagnózu esenciální hypertenze stanovíme po vyloučení sekundární etiologie. Nejčastějšími příčinami sekundární hypertenze v populaci jsou: primární hyperaldosteronismus, chronické onemocnění ledvin a renovaskulární hypertenze, mezi další časté příčiny patří syn-

drom obstrukční spánkové apnoe, lékové příčiny a chronická bolest. V tomto článku se budeme věnovat léčbě esenciální hypertenze.

Prognózu nemocných s esenciální arteriální hypertenzí určuje úroveň krevního tlaku dosažená terapií a přítomnost orgánových poškození a přidružených onemocnění. Riziko kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality je úměrné výši krevního tlaku a lineárně stoupá od hodnoty systolického tlaku 115 mm Hg a hodnoty diastolického tlaku 75 mm Hg.

Doporučení pro léčbu arteriální hypertenze z roku 2007 definují několik kategorií hypertenze podle hodnot krevního tlaku (2, 3, 4). Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) uveřejnila v roce 2009 v časopisu Journal of Hypertension přehodnocení některých aspektů léčby arteriální hypertenze (5). Toto přehodnocení bylo opakováně komentováno (6, 7).

Léčba esenciální arteriální hypertenze

Léčba arteriální hypertenze je komplexní a měla by být trvalá. Terapie hypertenze zahrnuje dietní a režimová opatření a farmakoterapii. Doporučení pro léčbu arteriální hypertenze definují tzv. cílové hodnoty TK pro terapii. Cílovým

krevním tlakem pro léčbu je u běžné populace hodnota 140/90 mm Hg. U pacientů s diabetes mellitus, jedinců s chronickým onemocněním ledvin a u nemocných s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním je cílem dosáhnout krevního tlaku 130/80. Cílové hodnoty TK by na základě současné evidence neměly být nižší než 130/80 mm Hg.

Doporučení změny životního stylu se týká všech nemocných s arteriální hypertenzí bez ohledu na kategorii hypertenze, přítomnosti přidružených onemocnění či stupeň poškození cílových orgánů. Změny životního stylu zahrnují: snížení hmotnosti u pacientů s nadváhou a obezitou, pravidelná tělesná aktivita u jedinců se sedavým způsobem života a zaměstnání, dietní opatření se zvýšeným příjmem ovoce a zeleniny, omezení živočišných tuků a příjmu cholesterolu, snížení příjmu soli a omezení příjmu alkoholu. Doporučený denní příjem soli je méně než 3,8 g, to je příjem sodíku méně než 1,5 g (65 mmol/den). Doporučená restrikce alkoholu znamená denní dávka alkoholu 10–30 g u mužů (např. 1–3 skleničky vína) a 10–20 g alkoholu u žen (1–2 skleničky nápoje) za den. Nezbytnou součástí těchto výše uvedených doporučení je poradenství v oblasti kouření, tedy tabákové závislosti.

Farmakologická léčba esenciální hypertenze

Bez ohledu na úroveň rizika je doporučeno zahájit farmakologickou léčbu u všech pacientů v kategorii hypertenze 2. a 3. stupně, tedy jedinců, u kterých je při opakovaných měřeních zjištěna hodnota systolického krevního tlaku vyšší nebo rovna 160 mm Hg nebo diastolického krevního tlaku vyšší nebo rovna 100 mm Hg. Velký počet randomizovaných placebem kontrolovaných studií prokázal, že snížení krevního tlaku v této kategorii hypertenze je spojeno s významným snížením kardiovaskulární morbidity a mortality. U pacientů s hypertenzí 1. a 2. stupně zahajujeme antihypertenzní farmakoterapii neprodleně u jedinců s vysokým nebo velmi vysokým rizikem (pacienti s již přítomným vaskulárním onemocněním, chronickým onemocněním ledvin, s diabetes mellitus, orgánovým poškozením nebo úrovní kardiovaskulárního rizika $\geq 5\%$ podle tabulek SCORE). U jedinců s hypertenzí 1. a 2. stupně a středním rizikem se farmakoterapie zahajuje při selhání nefarmakologické léčby, tedy doporučených změn životního stylu. U nemocných s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mm Hg) není k dispozici dostatečná evidence o příznivém ovlivnění kardiovaskulárního rizika v důsledku antihypertenzní léčby. Jedinou vhodnou indikací zahájení farmakologické antihypertenzní léčby je u vysokého normálního krevního tlaku přítomnost diabetes mellitus se současnými známkami orgánového poškození. Z výsledků klinických studií není zatím jasné, zda antihypertenzní léčba u osob bez hypertenze po proběhlé kardiovaskulární příhodě přináší benefit.

Výběr lékové skupiny

Výběr lékové skupiny pro zahájení farmakoterapie závisí především na typu přidružených onemocnění (tabulka 2). Jsou dostatečné důkazy pro to, že inhibitory ACE a ARBs mají příznivý vliv na zmenšení srdeční hypertrofie, snížení mikroalbuminurie a proteinurie, mají nefroprotektivní potenciál a oddalují konečná stadia selhání ledvin. Pro jejich příznivý metabolický efekt jsou inhibitory ACE a ARBs mimo jiné lékem volby u mladších jedinců s metabolickým syndromem a rizikem diabetes mellitus. Betablokátory a thiazidová diuretika by neměly být použity v léčbě hypertenze u jedinců s vysokým metabolickým rizikem. Přesto, že velmi účinně snižují krevní tlak, obě tyto lékové skupiny mají nepříznivý efekt na glycidový a lipidový metabolismus a ve srovnání s jinými lékovými skupinami významně zvyšují riziko nově vzniklého diabetes mellitus.

Tabulka 1. Kategorie krevního tlaku v mm Hg

Kategorie	Systolický TK	Diastolický TK
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně	≥ 180	≥ 110
ISH	≥ 140	< 90
ISH – izolovaná systolická hypertenze		

Tabulka 2. Výběr lékové skupiny

Subklinické orgánové poškození	
HLK	ACEI, BKK, ARB
Subklinická ateroskleróza	BKK, ACEI
Mikroalbuminurie	ACEI, ARB
Klinické příhody	
Stav po cévní mozkové příhodě	ACEI, diu
Stav po infarktu myokardu	BB, ACE, ARB
Angina pectoris	BB, BKK
Srdeční selhání	BB, ACEI, ARB, diu
Fibrilace síní	ARB, ACEI, BB, non-d. BKK
ESRD/proteinurie	ACEI, ARB, kličková diu
Onemocnění periferních tepen	BKK
Klinické situace, stavy	
ISH ve vyšším věku	diu, BKK
Metabolický syndrom	ACEI, ARB, BKK
Diabetes mellitus	ACEI, ARB
Těhotenství	methyldopa, BKK, BB
HLK – hypertrofie levé komory; ACEI – inhibitory ACE; ARB – antagonisté receptoru angiotenzinu; BKK – blokátory kalciových kanálů; BB – betablokátory; Diu – diuretika; Non-d. CA – blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu (verapamil, diltiazem); ESRD – konečné stadium selhání ledvin; ISH – izolovaná systolická hypertenze	

Betablokátory mají nepochybný účinek na snížení výskytu koronárních příhod a koronární mortality pacientů s hypertenzí, jejich dopad na snížení výskytu cévních mozkových příhod je však malý. Betablokátory si ale jistě ponechávají místo v terapii nemocných s anginou pectoris, pacientů po infarktu myokardu a nemocných s chronickým srdečním selháním, neboť mortalitní randomizované placebem kontrolované studie prokázaly u těchto pacientů významný efekt betablokády na snížení celkové a kardiovaskulární mortality.

Důkazy o prospěšnosti dalších lékových skupin pro léčbu arteriální hypertenze jsou omezené. Jedná se o skupiny: blokátory α_1 -receptorů (prazosin, doxazosin), centrálně působící látky: agonisté α_2 -receptorů (methyldopa, urapidil) a modulátory imidazolinových receptorů (rilmenidin, moxonidin) a antagonisté aldosteronu (spironolakton). Tyto výše uvedené léky účinně

snížují krevní tlak a některé mají i příznivý metabolický účinek. Vědecké důkazy o jejich kardioprotektivním účinku při léčbě hypertenze však chybí. Některé z výše uvedených skupin mají dokonce účinek negativní. To ukázala například studie ALLHAT, která porovnávala účinnost 4 skupin léků: diuretikum (chlorthalidon), blokátor kalciového kanálu (amlodipin), inhibitor ACE (lisinopril) a alfablokátor (doxazosin). Ve větvi pacientů léčených blokátorem α_1 -receptorů doxazosinem došlo ke dvojnásobnému zvýšení rizika srdečního selhání, a proto byla léčba v této skupině ve studii ALLHAT předčasně ukončena. V klinické praxi se tyto léky používají v kombinaci s léky z 5 základních skupin. Methyldopa je lékem volby v léčbě hypertenze v těhotenství, blokátory α_1 -receptorů mají indikaci pro léčbu benigní hypertrofie prostaty. Rilmenidin a moxonidin jsou používány v kombinaci s těžké hypertenzí. Urapidil je používán v kombinaci

léčbě těžké a rezistentní hypertenze a paren-
terálně v terapii hypertenzních krizí. Novou
lékovou skupinou jsou primární inhibitory reninu
reprezentované aliskirenem. Aliskiren účinně
snižuje krevní tlak v monoterapii i v kombinaci
s thazidovými diuretiky a představuje slibnou
lékovou skupinu zasahující do systému renin-
angiotenzin-aldosteron.

Rezistentní hypertenze
a hypertenzní krize

Rezistentní hypertenze je definována jako
nedosažení cílových hodnot krevního tlaku
při použití trojkombinace antihypertenziv za-
hrnující diuretikum (6). Navzdory pokrokům
ve farmakologické léčbě hypertenze a imple-
mentaci doporučení odborných společností
do praxe zůstává rezistentní hypertenze zá-
važným medicínským problémem. Výskyt re-
zistentní hypertenze je v populaci hypertoniků
odhadován až na 30 % (7). Nedosažení cílových
hodnot krevního tlaku navzdory kombinační
léčbě může mít řadu příčin včetně nerozpo-
znané sekundární etiologie. Nejčastější příčiny
znázorňuje tabulka 3.

Náhly vzestup krevního tlaku může být
spojen s různým stupněm rizika poškození
cílových orgánů. Podle naléhavosti snížit při
hypertenzní krizi krevní tlak klasifikujeme dvě
kategorie: emergentní a urgentní (tabulka 4).
Emergentní snížení krevního tlaku je vyžado-
váno u některých stavů s cílem velmi rychlého
snížení další nebo progresivního orgánového
poškození. Příkladem emergentní hypertenzní
krize je hypertenze a mozkové krvácení, hyper-
tenze a akutní koronární syndrom, hyperten-
ze a akutní srdeční selhání nebo hypertenze
a disekce aorty. Naproti tomu ischemická cévní
mozková příhoda představuje model urgentní
hypertenzní krize, kdy zvýšení krevního tlaku
je reflexní a udržuje perfuzi okolí mozkového
infarktu. Prudké snížení krevního tlaku by bylo
spojeno s rizikem tkáňové hypoperfuze, proto
se doporučuje u ischemického iktu snižovat
krevní tlak až při hodnotách > 200/120, a to
pozdvolna s dosažením cílové hodnoty během
24 hodin. Léky pro emergentní hypertenzní kri-
zi jsou podle základního onemocnění: nitráty,
urapidil, nitroprusid sodný, labetalol, esmolol
a enalapril. Pro perorální léčbu urgentní hyper-
tenzní krize je možné použít captopril.

Hypertenze starších osob

Výskyt systolicko-diastolické hypertenze, ale
i izolované systolické hypertenze, je u starších
osob (nad 60 let) podstatně vyšší, než v mladších

Tabulka 3. Příčiny rezistentní hypertenze

Nízká adherence pacientů k léčbě	alkohol obezita
Sekundární hypertenze	nejčastější příčiny ■ primární hyperaldosteronizmus ■ chronické onemocnění ledvin ■ renovaskulární hypertenze další příčiny ■ léky zvyšující krevní tlak ■ syndrom spánkové apnoe ■ chronické bolesti
Lékové příčiny	nízká dávka léků nevhodná kombinace léků absence diuretika v kombinaci léky s krátkým účinkem vedlejší účinky léčby nežádoucí interakce léků
Objemové přetížení	nadměrný přísun soli renální insuficience s absencí diuretik
Pseudohypertenze	hypertenze u nepřímého měření při normotenzii při invazivním měření tlaku
Vazokonstrikce	Raynaudův syndrom arteritidy
Pseudorezistence	fenomén bílého pláště nesprávná technika měření TK (např. použití užší manžety tonometru)

Tabulka 4. Klasifikace hypertenzní krize

Kategorie podle naléhavosti snížení tlaku	Riziko poškození cílových orgánů	Opatření
Emergentní	Vysoké	Rychlé snížení TK o 20–25 % během 1. hodiny nebo dosažení TK < 160/90, parenterální aplikace léků, monitorace na JIP
Urgentní	Nízké	Snížení TK během 24–48 hodin, možno i p. o. podáním léků, u méně závažných stavů lze i ambulantně

věkových skupinách. Zvýšení systolického či
diastolického krevního tlaku je rovněž provázeno
častějším výskytem kardiovaskulárních kompli-
kací u osob starších 65 let, nežli u osob věkové
skupiny 35–64 let.

Hypertenze u starších osob má některé
charakteristické patofyziologické rysy. Jsou
přítomny cévní strukturální změny – cévy mají
zvýšenou rigiditu a sníženou poddajnost, což
je vyznačeno zejména u aorty a velkých cév.
Izolovaná systolická hypertenze starších osob je
způsobena ztrátou poddajnosti velkých tepen
důsledkem aterosklerózy. U nemocných s izolo-
vanou systolickou hypertenzí je zvýšena tlaková
amplituda, známka snížené poddajnosti cév,
která je dokonce lepším prediktorem kardio-
vaskulárního rizika, nežli samotný systolický či
diastolický tlak.

Izolovaná systolická hypertenze se léčí stejně
jako systolicko-diastolická hypertenze u starších
osob. Cílem terapie je nejen snížení krevního tla-
ku, ale dosažení normálního krevního tlaku, tj.
jeho snížení pod 140/90 mm Hg, a to jak u sy-
stolicko-diastolické hypertenze, tak u izolované
systolické hypertenze. Antihypertenzní terapie
u starších nemocných je rovněž spojena se sní-

žením kardiovaskulární mortality. Ve farmakote-
rapii se používají diuretika, blokátory kalciových
kanálů a inhibitory ACE.

Nové důkazy o prospěšnosti terapie hyper-
tenze jsou i pro kategorii pacientů nad 80 let.

Prevalence hypertenze u jedinců starších 80
let se odhaduje na 65–70%, kontrolována je však
pouze u 25–30% nemocných. Častý je výskyt
izolované systolické hypertenze a hypertenze
bílého pláště. Zda má význam léčit nemocné
s hypertenzí ve věku nad 80 let ukázala studie
HYVET (11). Tato studie u jedinců se středně zá-
važnou arteriální hypertenzí významný prospěch
z léčby indapamidem SR, případně v kombinaci
s perindopilem. Největší prospěch mají paci-
enti z léčby s dosažením cílového krevního tla-
ku 140/70 mm Hg, jak ukázala analýza studie
INVEST (12). Další snižování tlaku je však u pa-
cientů spojeno se zvýšením morbidita a morta-
lity. Doporučené léky první volby jsou diuretika,
blokátory kalciových kanálů, kde není nutné
dávky zvyšovat. Vhodné jsou dále blokátory
renin-angiotenzin-aldosteronového systému,
kdy je doporučeno dávky titrovat do maximální
tolerované dávky. Doporučovány jsou i lékové
kombinace.

Závěr

Pro zahájení farmakologické léčby esenciální hypertenze a výběr lékové skupiny je důležitá nejen kategorie hypertenze, ale také přítomnost přidružených onemocnění a stupeň orgánových poškození. Kritériem pro výběr lékové skupiny je účinnost na snížení krevního tlaku a důkazy pro příznivé ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality. Farmakoterapii hypertenze lze zahájit monoterapií u jedinců s nekomplikovanou hypertenzí, u pacientů s vyššími stupni hypertenze a u jedinců s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod je možné léčbu zahájit dvojkombinací léků. Léky volby pro zahájení léčby nekomplikované esenciální hypertenze jsou podle posledních doporučení inhibitory ACE. Betablokátory a diuretika mají stále své místo v léčbě nemocných s hypertenzí a některými přidruženými onemocněními.

Cílový krevní tlak je u všech stupňů hypertenze TK menší než 140/90 mm Hg. U starších osob však postrádáme evidenci o prospěchu snížení systolického TK pod 140 mm Hg. Dřívější doporučení snížit TK pod 130/80 mm Hg u diabetiků či u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem není v současnosti jednoznačně podpořeno výsledky klinických studií.

Kombinační léčba je indikována u hypertenze a diabetes mellitus a vždy by měla obsahovat blokátor systému renin-angiotenzin (ACEI nebo AT1-blokátor).

V případě rezistentní hypertenze musíme myslet na možnost sekundární hypertenze, po jejím vyloučení je nutno řešit některé reverzibilní příčiny, jako je nevhodná kombinace antihypertenziv, léky s krátkým poločasem účinku nebo nízká adherence pacientů k léčbě.

Hypertenzní krizi je nutno řešit podle rizika poškození cílových orgánů, emergentní hypertenzní krize vždy vyžadují hospitalizaci na JIP s možností monitorace vitálních funkcí.

Antihypertenzní terapie u starších nemocných (i nad 80 let věku) je spojena se snížením kardiovaskulární mortality.

Literatura

1. Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–1686.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
4. Widimský J, Cífková R, Špinar K, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007 *Cor Vasa* 2008; 50(1): Kardio K3–K16.
5. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a Eu-

ropean society of hypertension task force document. *Journal of Hypertension*, 2009; 27(11): 2121–2158.

6. Widimský J Jr. Komentář k přehodnocení evropských doporučení léčby arteriální hypertenze. *Cor Vasa* 2010; 52(1–2): 75–78.

7. Špinar J, Souček M. Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 157–161.

8. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.

9. Widimský J Jr, Widimský J. Rezistentní hypertenze. In: Hypertenze. 3. rozšířené a přepracované vydání. Triton, 2008: 427–435.

10. Alderman MH, Budner N, Cohen H, et al. Prevalence of drug resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11(Suppl II): II71–II75.

11. Beckett R, Peters AE, Fletcher, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008: 358.

12. Pepine CJ, Handberg EM, Coper-DeHof RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–8816.

Článek přijat redakcí: 7. 2. 2011

Článek přijat k publikaci: 10. 3. 2011

MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Nemocnice Na Homolce

Roentgenova 2, 150 30 Praha 2

filip.malek@homolka.cz
