

Správně zvolená léčba = optimální kompenzace hypertenze v každodenní praxi

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MUDr. Martina Prusíková, MUDr. Eva Motyková

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Arteriální hypertenze nadále představuje jeden z nejdůležitějších zdravotních problémů dneška. Péče o hypertoniky se zlepšuje, přibývá poznatků a možnosti diagnostiky a léčby vysokého krevního tlaku se rozšiřují. Cílové hodnoty léčby arteriální hypertenze se po publikaci posledních velkých studií posunuly do rozmezí 130–140/80–90 mmHg pro většinu situací každodenní praxe. Stejně studie také odpověděly na otázku, jak v léčbě postupovat. Proto dnes nejčastěji v léčbě hypertoniců využijeme kombinaci antihypertenziv založenou na blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Jako optimální do kombinace s ním se jeví blokátory kalciových kanálů. Kombinační antihypertenzní léčba s využitím fixních kombinací navíc nemusí znamenat zhoršenou compliance nemocných. Naopak, množství nežádoucích účinků je vhodně zvolenou kombinační léčbou redukováno a naši nemocní zůstávají na zavedené léčbě déle.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, antihypertenziva, kombinace, kardiovaskulární riziko.

Properly selected = optimal treatment of hypertension compensation in everyday practice

Arterial hypertension continues to rank among the most important health issues of today. Thanks to better understanding and improved therapeutic and diagnostic options the standards of care in hypertension have improved markedly. After the publication of the most recent results of clinical trials, target values of blood pressure have moved to the 130–140/80–90 mmHg range suitable for most circumstances of everyday common practice. The same trials provided guidance on the best management of hypertension. Therefore, most commonly used antihypertensive treatment is based on a blocker of the rennin-angiotensin-aldosterone system, and, if needed, supplemented by calcium channel blocker. Combination antihypertensive treatment using fixed dose combinations does not have to be accompanied by worsened compliance. The opposite can be true – combination of more drugs from different classes can reduce the number of side effects and, thus, result in better and longer adherence of the patients.

Key words: arterial hypertension, antihypertensives, combinations, cardiovascular risk.

Med. praxi 2011; 8(10): 419–423

Vysokému krevnímu tlaku se v odborném písemnictví i na konferencích a kongresech věnuje velký prostor a možná se někdo „mediální pozornosti“ věnované arteriální hypertenzi může cítit unaven. To, že o hypertenzi nevíme, vše je nám jasné, ale často se ptáme, zda-li o ní nevíme už dost. Přesto si arteriální hypertenze naši pozornost nadále zasluhuje a tak následujícím článkem přineseme trochu „dříví do lesa“ a zamyslíme se opět nad arteriální hypertenzí od jejího významu až po možnosti správné léčby.

Význam arteriální hypertenze

Důvodů, proč arteriální hypertenze přitahuje pozornost autorů odborných textů, klinických studií a (doufejme) i ostatní zdravotnické veřejnosti je několik. V první řadě je to vysoká prevalence arteriální hypertenze. Jak víme, stoupá s věkem a ve věkové kategorii osob nad 50 let (což jsou nejčastější návštěvníci našich ordinací) má vysoký krevní tlak nejméně polovina z nich (1). Na druhé straně je možná ještě významnější fakt, že hypertenze není onemocněním pouze starších osob, ale přibývá i mladších hypertoniců. Příčin bychom mohli najít celou řadu, ale mezi hlavní patří bezpochyby nezdravá dieta

a nízká pohybová aktivita spojené s rozvojem nadváhy a obezity. S ohledem na množství hypertoniců (v České republice je s arteriální hypertenzí dispenzarizováno přes 1,6 milionu osob) není překvapením, že hypertenze je nejdůležitějším rizikovým faktorem kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění (2). Zajímavá jsou nedávno publikovaná data ze sledování framinghamské kohorty, která dokumentovala vliv arteriální hypertenze na prognózu diabetiků 2. typu. Riziko úmrtí ze všech příčin bylo u diabetiků se současně přítomnou hypertenzí vyšší téměř o 3/4 a riziko vaskulární příhody o více jak 50%. Jinými slovy, má-li diabetik současně hypertenzi, jeho riziko extrémně stoupá (3). Stejná závislost platí samozřejmě i u nediabetiků a víme, že existuje velmi těsný vztah mezi výší systolického krevního tlaku a mortalitou, který je patrný už při zvýšení krevního tlaku ještě v rámci normálních hodnot (4) (graf 1).

Tento údaj z epidemiologických hodnocení vedl k přesvědčení, že vysoce rizikové osoby budou profitovat ze snižování krevního tlaku na velmi nízké hodnoty. Dnes už víme, že dosažení velmi těsné kontroly hypertenze

nezlepšuje prognózu nemocných, ale o tom se zmíníme níže.

Léčba hypertenze – nezbytná součást prevence KVO

Není jisté třeba zdůrazňovat všeobecně známý fakt – léčba hypertenze má hlavní cíl, kterým není dosažení určitého stupně poklesu krevního tlaku, ale snížení rizika vaskulární příhody a úmrtí. Na druhé straně máme vytyčené cíle – cílové hodnoty krevního tlaku – jejichž dosažení u léčeného signalizuje, že redukce rizika bylo dosaženo. Platnost tohoto konceptu ověřila nedávná změna doporučení cílových hodnot „vynucená“ výsledky klinických studií, které dokumentovaly zvýšení kardiovaskulárního rizika při dosahování systolického krevního tlaku pod 130 mmHg (5). Při léčbě hypertenze tedy neplatí známý bonmot o LDL-cholesterolu „čím níže, tím lépe“ a dnes se snažíme o dosažení optimálního krevního tlaku. Jeho hodnota se nachází v rozmezí 130–140/80–90 mmHg (6). K dosažení takového tlaku krve u hypertoniců máme k dispozici osm lékových skupin a desítky antihypertenziv. Přestože zůstává pravdou, že o prognóze rozhoduje především dosažení cílového krevního

tlaku, dnes už víme, že i způsob léčby (volba antihypertenziv) je neméně důležitý.

Jak léčit arteriální hypertenzi podle doporučení z poslední doby

V současné době je trendem léčby arteriální hypertenze kombinační léčba. Kombinace více léčiv z různých lékových skupin jsou 5krát účinnější než monoterapie titrovaná k maximální dávce (7). Navíc při použití více antihypertenziv v nižších dávkách lze předpokládat menší výskyt nežádoucích účinků a využití ostatních příznivých vlivů různých tříd antihypertenziv na kardiovaskulární aparát či metabolismus (tabulka 1).

Relativní nevýhodu komplikovanějšího schématu léčby (více tablet pro pacienta) překonávají fixní kombinace. Jejich počet na trhu se nadále zvyšuje a je potěšující, že máme některé z nich k dispozici v potřebném spektru dávek obou zastoupených léčiv. Ve známém „čtyřúhelníku“ Českou společností pro hypertenzi doporučených dvojkombinací antihypertenziv můžeme využít hned několik fixních kombinací (8).

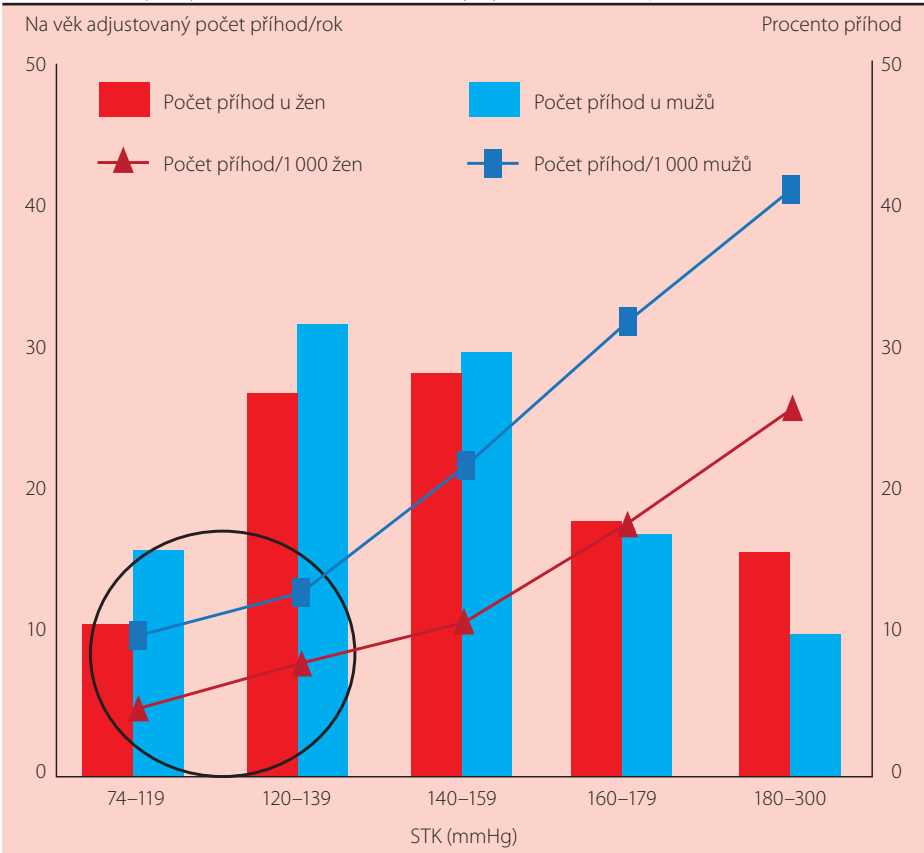
Fixní kombinace lze využít i pro zahájení léčby u nemocných, u nichž je třeba snížit krevní tlak o více než 20 mmHg a kteří jsou tedy ihned kandidáty kombinační léčby. Na druhé straně řada kolegů nadále preferuje postupné přidávání jednotlivých léčiv a teprve při jejich dobré snášenlivosti případně přechod na fixní kombinaci.

Ve většině klinických situací zůstává základem farmakologické léčby hypertenze blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), tedy inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) nebo AT1 blokátor (sartan). Pro tato léčiva máme k dispozici přesvědčivé důkazy nejen o efektivním snížení krevního tlaku a příznivém vlivu na prevenci poškození cílových orgánů, ale především o jejich účinku na snížení rizika kardio- a cerebrovaskulárních příhod.

Čím se antihypertenzivní léčebné režimy liší aneb Proč je některá léčba lepší

Srovnávací studie s použitím různých antihypertenzivních režimů, v nichž pacienti dosahovali stejného (nebo jen nepatrně odlišného) krevního tlaku, prokázaly významně lepší výsledky pro „moderní“ léčbu hypertenze založené na inhibitech ACE případně v kombinaci s blokátory kalciových kanálů (BKK). Tuto kombinaci jsme zvyklí již několik let preferovat v terapii hypertenze a víme, že kombinace ACEi+BKK má nejen synergický efekt při snižování krevního

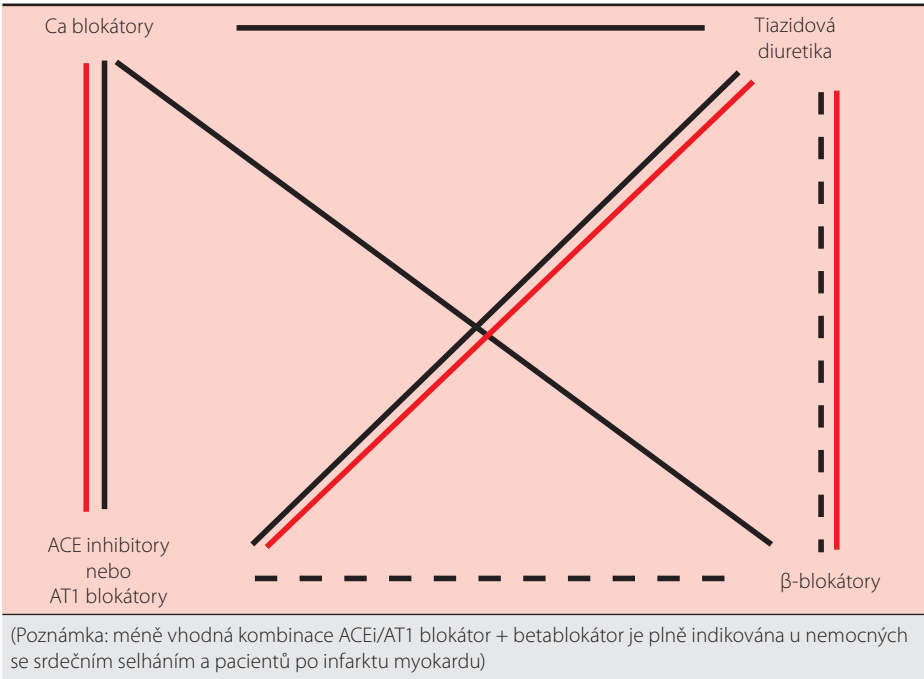
Graf 1. Vztah výše systolického krevního tlaku a výskytu vaskulárních příhod



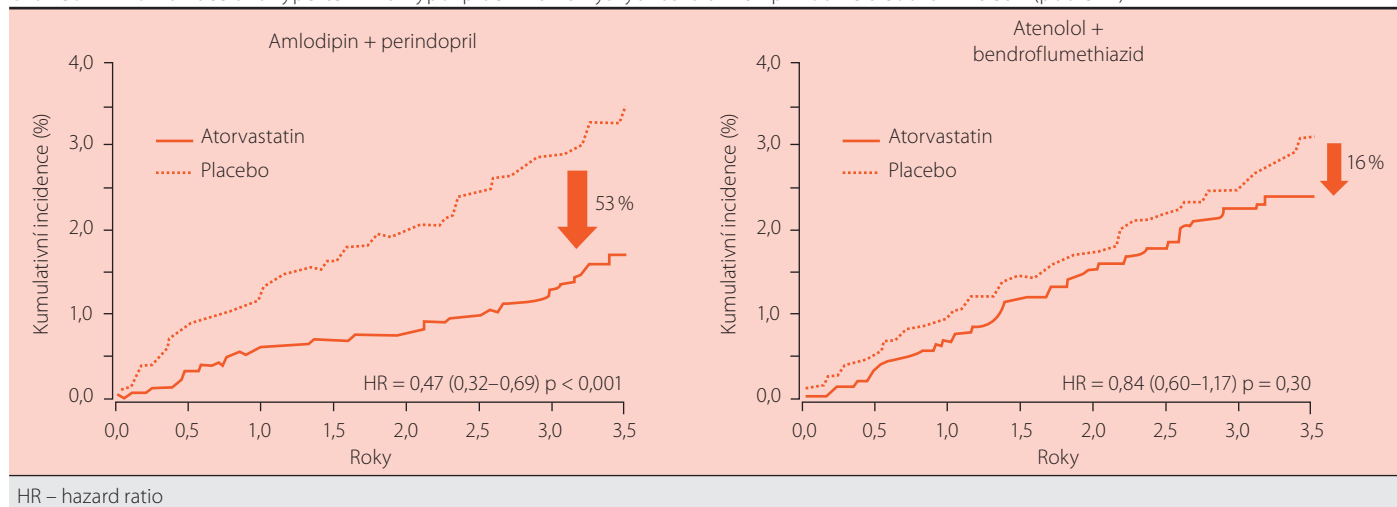
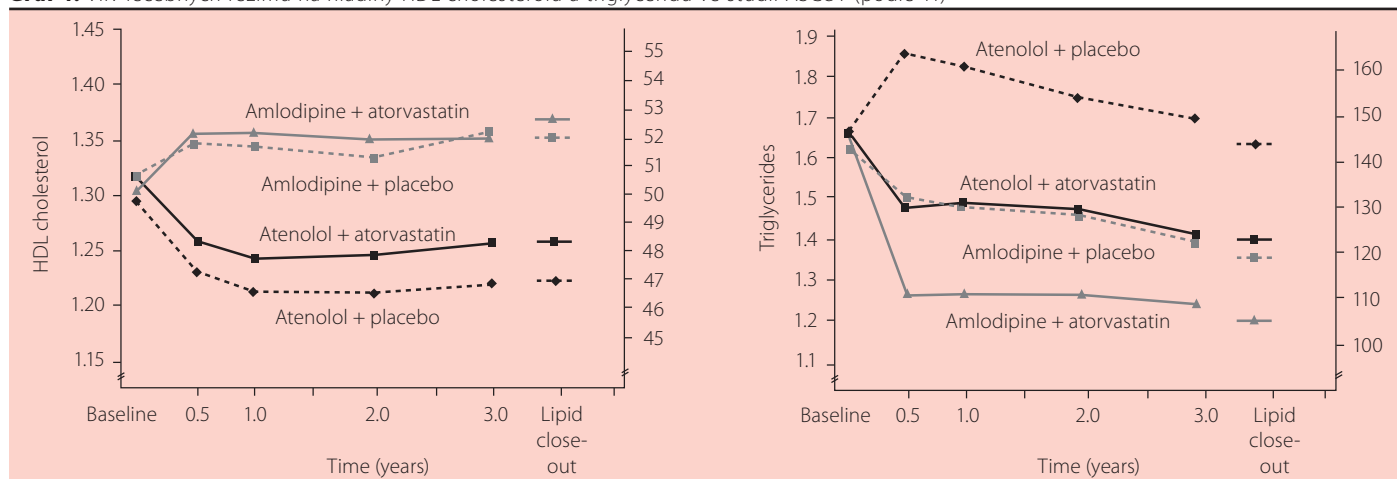
Tabulka 1. Některé další efekty antihypertenziv na strukturu a funkci kardiovaskulárního aparátu

Struktura	Funkce
Zpomalení aterogeneze	Vazodilatace
Zmenšení poměr stěna/lumen arteriol	Zlepšení endoteliální funkce
Zpomalení progresu fibrózy cévní stěny	Snížení arteriální tuhosti
Snížení zánětlivé reakce v cévní stěně	Snížení rychlosti šíření pulzové vlny

Graf 2. Dvojkombinace antihypertenziv podle doporučení ČSH. Červeně v ČR dostupné fixní kombinace



(Poznámka: méně vhodná kombinace ACEi/AT1 blokátor + betablokátor je plně indikována u nemocných se srdečním selháním a pacientů po infarktu myokardu)

Graf 3. Vliv kombinace antihypertenziv a hypolipidemika na výskyt vaskulárních příhod ve sledování ASCOT (podle 11)**Graf 4.** Vliv léčebných režimů na hladiny HDL-cholesterolu a triglyceridů ve studii ASCOT (podle 11)

tlaku, ale i velmi dobrou snášenlivost. Ostatně, i nejvíce obtěžující a nejčastější vedlejší efekty BKK – periferní edémy – způsobené vazodilatačním účinkem (výraznějším na arteriolárním konci kapilárního řečiště) a ovlivněním průtoku krve glomerulem, významně (podle některých prací až o 80 %) zmírňuje kombinace BKK s inhibitory ACEi (9). Ten zajišťuje dilataci vas efferens a tím pokles intraglomerulárního tlaku.

Připomeňme výsledky srovnání „tradiční“ kombinace atenolol+thiazidové diuretikum a perindoprilu s amlodipinem ve studii ASCOT (10). U osob léčených druhou jmenovanou kombinací byla celková mortalita o 11 % a kardiovaskulární dokonce o 24 % nižší než u pacientů užívajících betablokátor s diuretikem. Analýzou příčin těchto rozdílů se zabývala řada autorů a dnes víme, že není jedna. Rozdílný vliv na metabolické parametry, centrální krevní tlak, variabilita krevního tlaku a systémová zánětlivá odpověď jsou pouze některé z popisovaných rozdílů.

Ve studii ASCOT byl současně posuzován efekt atorvastatinu ve srovnání s placebem.

Vyhodnocení vlivu této léčby v kontextu různých volených antihypertenzivní terapie poskytuje zajímavý pohled i na možné příčiny jejich rozdílného vlivu na výskyt příhod.

V první řadě byla prokázána významná synergie kombinace perindopril-amlodipin + atorvastatin. Ta snižovala výskyt fatálních i nefatálních infarktů myokardu o 53 %. Přitom přidání atorvastatinu k léčbě betablokátor + diuretikem snížilo výskyt infarktů myokardu pouze o 16 %, jak ukazuje graf 3 (11).

Nejpravděpodobnější příčinou zjištěného rozdílu jsou metabolické efekty testovaných kombinací. Delší dobu víme, že inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron příznivě ovlivňují inzulinovou senzitivitu a tomu také odpovídá snížení výskytu nově vzniklého diabetu u léčených kombinací s perindopilem ve studii ASCOT o 30 %.

Vliv na inzulinovou senzitivitu ovšem nezcadlí pouze změny glukózového metabolismu. K dalším hlavním atributům inzulinové rezistence patří změny sérových lipidů – zejména

triglyceridů a HDL-cholesterolu. Podle očekávání k nim došlo i ve studii ASCOT. Při léčbě založené na betablokátoru se hladina triglyceridů zvýšila za současného poklesu HDL-cholesterolemie, zatímco při léčbě amlodipinem v kombinaci s perindopilem byl zaznamenán vliv přesně opačný. A tak ačkoli přidání atorvastatinu „fungovalo“ v obou léčebných ramenech srovnatelně, byly hladiny triglyceridů a HDL-cholesterolu ve skupině léčené betablokátor výrazně nepříznivější než v amlodipinové větvi.

Zajímavé je, že uvedené rozdíly bylo možné pozorovat už po 3 měsících od zahájení studie, kdy většina pacientů byla léčená monoterapií amlodipinem. Potvrzuje se tak dřívější pozorování synergického působení blokátorů kalciových kanálů se statiny (12).

Současnost antihypertenzivní léčby

Moderní a správná antihypertenzivní léčba musí především respektovat konkrétní potřeby a situaci léčeného pacienta. Nikdy před námi nestojí „průměrný“ pacient, vždy má zcela kon-

krétní konstelaci rizikových faktorů, a proto často nemůžeme jednoduše aplikovat doporučený postup nebo (třeba v jiném případě osvědčenou) léčebnou kombinaci. Jeden příklad za všechny. Přes všechna výše uvedená negativa betablokátorů je zřejmé, že existuje skupina hypertoniků s hyperkinetickou cirkulací, kterým indikace betablokátoru přinese podstatnou úlevu. Na druhé straně můžeme najít několik zásad terapie hypertenze, které budou výhodné pro většinu (nekomplikovaných) hypertoniků a jimiž se můžeme v každodenní praxi řídit. Některé důležité aspekty léčby arteriální hypertenze současnosti shrnuje následující desatero.

1. Léčba arteriální hypertenze musí být zahájena ihned po stanovení diagnózy. Všichni jsou indikováni k nefarmakologickým opatřením (zejména redukce nadváhy a omezení konzumace alkoholu). Na nefarmakologických opatřeních trváme – každý pacient je schopen alespoň malé změny svého životního stylu.
2. Při neúspěchu nefarmakologické léčby (v závislosti na stupni hypertenze a celkovém kardiovaskulárním riziku) neodkládat zahájení farmakologické léčby.
3. Farmakologická léčba by měla být kombinací (pouze 20–30 % hypertoniků je dobře kompenzovaná monoterapií).
4. Kombinace antihypertenziv by měly být založeny na blokátoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému (ACEi nebo AT1 blokátor).
5. Kombinace ACEi/AT1 blokátor + blokátor kalciového kanálu účinně kontrolují krevní tlak a mají výhodný metabolický profil.
6. Kombinace ACEi s blokátorem kalciového kanálu mají synergické působení s dalšími

opatřeními (hypolipidemická léčba) v prevenci kardiovaskulárních komplikací.

7. Není-li přítomna kontraindikace, měla by trojkombinace antihypertenziv obsahovat diuretikum.
8. Fixní kombinace antihypertenziv zlepšují compliance a tím i kontrolu hypertenze; měly by být upřednostněny všude tam, kde je to možné.
9. Není-li dosaženo uspokojivé kontroly hypertenze troj- a více kombinací antihypertenziv (rezistentní hypertenze), pátrejme po sekundární příčině hypertenze.
10. Léčba arteriální hypertenze musí být vedena současně s intervencí ostatních přítomných rizikových faktorů aterosklerózy.

Uvedené desatero rozhodně není návodem k léčbě nebo souhrnem platných doporučení. Je to deset poznámek, které autorovi připadají v úvahách o léčbě arteriální hypertenze v každodenní praxi. Bude jediné dobře, když každý čtenář desatero doplní/změní/upraví tak, aby naši hypertenzní pacienti byli léčeni účinně, správně a rychle tak, aby jejich šance na kardio/cerebrovaskulární příhodu byly co nejmenší.

Literatura

1. Cífková R, Škodová Z. Longitudinální trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci. Čas Lék Čes 2004; 143(4): 219–226.
2. Zdravotnická ročenka České republiky 2009. Ústav zdravotnických informací, www.uzis.cz.
3. Chen G, McAlister FA, Walker RL, et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. Hypertension 2011; 57: 1–7.
4. Fait T, Vrablík M, Česka R. Preventivní medicína, Maxdorf, Praha 2008: 551.
5. Williams B. Hypertension and the „J-curve“. JACC 2009; 54(20): 1834–1835.

6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force dokument. J Hypertens. 2009 Oct 15.

7. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. 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.

8. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, Filipovský J, Grundmann M, Horký K, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lek 2008; 54(1): 101–118.

9. Osterloh I. The safety of amlodipine. Am Heart J 1989; 118: 1114–1120.

10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. For the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366: 895–906.

11. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J 2006; 27: 2982–2988.

12. Sever PS. Lipid-lowering therapy and the patient with multiple risk factors: what have we learned from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)? Am J Med 2005; 118(Suppl. 12A): 3S–9S.

Článek přijat redakcí: 15. 8. 2011
Článek přijat k publikaci: 29. 8. 2011

MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 1, 128 02 Praha
vrablikm@seznam.cz

