

Možnosti léčby hypertenze u nemocných s ischemickou chorobou srdeční

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU Brno

²I. interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU Brno

Hypertenze je jedním z hlavních rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, správná kontrola krevního tlaku je základem primární i sekundární prevence ischemické choroby srdeční. V primární prevenci je doporučeno kontrolovat účinně krevní tlak, tj. mít hodnoty < 140/90 mm Hg, u nemocných v sekundární prevenci se doporučovalo < 130/85 mm Hg. Základem léčby hypertenze u nemocných s ischemickou chorobou srdeční jsou ACE inhibitory a/nebo AII antagonisté s betablokátory.

Epidemiologická data ukazují vzestup kardiovaskulární mortality již od tlaku 110/70 mm Hg. V roce 2003 Joint National Committee publikuje již sedmou zprávu (JNC VII), ve které doporučuje krevní tlak u diabetiků snižovat pod 130/80 mm Hg a toto přejímá i většina národních společností, včetně doporučení evropských a českých z roku 2007, která tuto cílovou hodnotu rozšiřují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční, tedy na pacienty po infarktu myokardu, se stabilní i nestabilní anginou pectoris. Není zmíněno, zda doporučená hodnota je vhodná i pro nemocné se srdečním selháním ischemické etiologie, ale explicitně vyloučení tito nemocní nejsou.

Data ze studií INVEST a ACCORD však vedou k přehodnocení (Reappraisal) těchto přísných doporučení a dnes doporučená hodnota krevního tlaku v sekundární prevenci je vysoký normální krevní tlak, tedy 130–139 mm Hg/80–89 mm Hg.

Studie s betablokátory prokázaly, že snížení srdeční frekvence vede ke zlepšení prognózy nemocných. Tuto hypotézu definitivně potvrdily studie BEUTIFUL a SCHIFT s ivabradinem. Doporučená tepová frekvence pro nemocné v sekundární prevenci je 50–70 tepů/minutu.

Klíčová slova: hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, ACE inhibitory, sartany, betablokátory.

Treatment options for hypertension in patients with ischaemic heart disease

Hypertension is one of the major risk factors for ischaemic heart disease with adequate blood pressure control being the cornerstone of primary as well as secondary prevention of ischaemic heart disease. In terms of primary prevention, it is recommended to control blood pressure effectively, i.e. to maintain the pressure below 140/90 mm Hg; for patients in secondary prevention, it has been recommended to keep it below 130/85 mm Hg. The mainstay of hypertension management in patients with ischaemic heart disease is the use of ACE inhibitors and/or AII antagonists with beta blockers.

Epidemiological data show an increase in cardiovascular mortality starting from a pressure of 110/70 mm Hg. In 2003, the Joint National Committee published the Seventh Report (JNC 7) which recommended reducing blood pressure in diabetic patients below 130/80 mm Hg and this has been adopted by most national societies, including the European and Czech 2007 Guidelines that apply the target level also to patients with ischaemic heart disease, i.e. patients after myocardial infarction and those with stable and unstable angina pectoris. It is not noted whether the recommended level is also applicable in patients with heart failure of ischaemic aetiology; nevertheless, these patients are not explicitly excluded.

Data from the INVEST and ACCORD trials, however, have led to a reappraisal of these strict recommendations and the currently recommended level of blood pressure in secondary prevention is high-normal blood pressure, i.e. 130–139 mm Hg/80–89 mm Hg.

Studies with beta blockers have proved that heart rate reduction results in improved patient prognosis. This hypothesis was definitively confirmed by the BEAUTIFUL and SHIFT trials of ivabradine. The recommended heart rate for patients in secondary prevention is 50–70 bpm.

Key words: hypertension, ischaemic heart disease, diabetes mellitus, ACE inhibitors, sartans, beta blockers.

Interní Med. 2012; 14(2): 59–63

Hypertenze a ischemická choroba srdeční

U pacientů s vysokým krevním tlakem musíme vždy pátrat po poškození cílových orgánů (hypertrofie levé komory, mikroalbuminurie, angioskleróza/retinopatie na očním pozadí) a na ně navazující komplikace (komorová dysfunkce a manifestace ischemické choroby). Přes trvalý pokles celkové a kardiovaskulární úmrtnosti patříme stále k zemím s vysokou kardiovaskulární mortalitou. Proto včasná prevence a léčba hy-

pertenze a ischemické choroby srdeční může vést k dalšímu zlepšení současného stavu.

Hypertenze obecně zdvojnásobuje riziko kardiovaskulárních onemocnění a významně akceleruje rozvoj aterosklerózy (1). Zásadní úlohu při rozvoji aterosklerotického procesu hraje krevní tlak. Ateroskleróza se jen vzácně objevuje v těch částech krevního řečiště, kde je nízký tlak, např. v plicních tepnách nebo žilách. Riziko kardiovaskulárních komplikací narůstá kontinuálně s výškou krevního tlaku, a to již od

tlaku 110/70 mm Hg. Systolický krevní tlak má vyšší prediktivní hodnotu pro úmrtnost, zvláště u starších osob, kde je nejčastějším typem izolovaná systolická hypertenze. Hypertenze se jen vzácně vyskytuje izolovaně od ostatních rizikových faktorů aterosklerózy. Nacházíme ji často společně s dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance nebo diabetem, abdominální obezitou, hyperinzulinémií a hyperurikémií, což v poslední době často shrnujeme do pojmu metabolický syndrom.

Mezi základní vyšetření hypertenika by mělo patřit posouzení možného výskytu ischemické choroby srdeční – EKG, případně echokardiografie (koronarografie při bolestech či dušnosti), všech složek metabolického syndromu, ale i posouzení možného poškození ledvin zjišťováním mikroalbuminurie papírkovou metodou. Při záchytu albuminu v moči se riziko poškození srdce 2–4x zvyšuje, a je tedy indikací nejen k zintenzivnění léčby, ale i k dalším případným diagnostickým postupům. Podobné riziko 2–4x zvyšuje výskyt diabetes mellitus.

Léčba hypertenze a chronické ICHS

Léčba hypertenze a ischemické choroby srdeční je předmětem trvalých diskuzí, především z obavy ze závislosti vysokých, ale i nízkých hodnot diastolického krevního tlaku a počtu úmrtí na ICHS (tzv. J-křivka). Studie HOT (Hypertension Optimal Treatment) byla v 90. letech první velkou studií, která se pokusila tuto otázku vyřešit (2). Jednalo se o randomizovanou studii v oblasti hypertenze, do které bylo zahrnuto 19 193 pacientů ze 26 zemí ve věku 50–80 let (průměr 61,5 roku) s diastolickým krevním tlakem 100–115 mm Hg (průměr 105 mm Hg). Nemocní byli náhodným způsobem rozděleni do tří skupin s rozdílnými cílovými hodnotami diastolického krevního tlaku (pod 90, pod 85 a pod 80 mm Hg). Rozdíly ve výskytu sledovaných příhod a úmrtí v jednotlivých skupinách podle hodnot cílového krevního tlaku byly velmi malé a statistické významnosti dosáhl pouze trend výskytu všech infarktů myokardu, jejichž výskyt byl nižší ve skupině s nižším cílovým tlakem (28% snížení příhod v cílové skupině pod 80 mm Hg ve srovnání s cílovou skupinou pod 90 mm Hg). Velké kardiovaskulární příhody byly nejnižší při hodnotě krevního tlaku 138,5 mm Hg/82,6 mm Hg.

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2007 udávají pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční vhodný tlak < 130/80 mm Hg (3–5). V přehodnocení těchto doporučení z roku 2009 se pak píše (6, 7, 8):

- Léčebný cíl: systolický krevní tlak < 140 mm Hg a diastolický krevní tlak < 90 mm Hg platí pro celou populaci, bez ohledu na věk. Při pohledu na klinické studie však je zřejmé, že neexistuje jediná velká klinická studie, která by sledovala prospěšnost léčby snížením TK pod 140 mm Hg u starších osob. Doporučení pro léčbu je zde tedy založeno na všeobecném souhlasu o prospěšnosti, ne ale na Evidence based medicine (EBM).

- Velké dokončené klinické studie (HOT, VALUE, INVEST, ON TARGET) ukazují prospěch z léčby, pokud je dosaženo krevního tlaku < 140/90 mm Hg. Ve studii HOT nejmenší výskyt kardiovaskulárních příhod byl při tlaku 138/82 mm Hg. Důkazy pro snižování krevního tlaku pod 130 mm Hg však nepřinesla žádná studie, naznačen byl trend pro CMP ve studii ON TARGET. Tato studie přinesla také jasné důkazy o rovnocennosti ACE inhibitoru ramiprilu a blokátoru receptoru 1 pro angiotenzin II telmisartanu.
- Obdobně doporučení pro snižování krevního tlaku pod 130/80 mm Hg u diabetiků a/ nebo ischemiků není podloženo velkými klinickými studiemi a je pouze spekulativní.
- Existence J křivky nebyla nikdy potvrzena. Přesto je jasné, že musí existovat spodní hranice krevního tlaku, pod kterou by další snížení již bylo nebezpečné. Epidemiologické studie ukazují vzestup kardiovaskulárních příhod od tlaku 110/70 mm Hg, intervenční studií ukazují, že jako vhodný cílový tlak se zdá být 120–140/70–90 mm Hg.
- Klinické studie mohou trvat jen limitovaný počet let (z důvodů ekonomických, medicínských i sociálních), proto použití dat z klinických studií do dlouhodobé prognózy nemocného zůstane vždy spekulativní a má mnohé limity.

Hypertenze, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční

Diabetes mellitus 2. typu je asi 20x častější než diabetes mellitus prvního typu a prevalence hypertenze u diabetes mellitus 2. typu je 70–80%. Koexistence hypertenze a diabetes zvyšuje riziko kardiovaskulárních i renálních komplikací a velmi citlivým markerem prvních známek postižení je mikroalbuminurie. Nezpochybnitelné taktéž je, že snižování krevního tlaku u hyperteniků – diabetiků vedlo ke snížení kardiovaskulárních komplikací prakticky ve všech studiích, které zahrnuly všechny třídy antihypertenziv, tedy diuretika, betablokátory, Ca blokátory, ACE inhibitory i sartany, a tedy že podstatný je pokles krevního tlaku per se. Z některých metaanalýz pak vyplynulo, že diabetici profitují z léčby hypertenze dokonce více než nediabetici. Doporučení ESC/EHS (Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi) z roku 2007 pak vyznělo, že začít s léčbou se má již u vysokého normálního tlaku a že cílový tlak je menší jak 130/80 mm Hg a lékem volby by měly být ACE inhibitory nebo sartany (ARB). Sartany jsou jasným lékem volby při kašli

po ACE-I. Tato doporučení přejala i Česká společnost pro hypertenzi ve svých doporučeních z roku 2007.

Doporučení pro léčbu hypertenze diabetiků zní:

- Farmakologická antihypertenzní léčba má být zvážena u nemocných s vysokým normálním tlakem při přítomnosti mikroalbuminurie.
- Všechna antihypertenziva by měla být zvážována s vědomím, že betablokátory a diuretika nejsou léky první volby, protože zhoršují inzulinovou rezistenci.
- Nefarmakologická opatření jsou vhodná zejména u diabetes mellitus 2. typu, zvláště snížení hmotnosti a ↓ příjem Na.
- Cílové hodnoty TK jsou ≤ 130/80 mm Hg.
- Blokáda systému RAS (ACEI nebo ARB) je preferovaná. Často je nutná kombinační terapie. Mikroalbuminurie je indikací pro terapii blokátory RAAS bez ohledu na hodnoty TK. U diabetiků s ohledem na vysoké kardiovaskulární riziko provádíme komplexní intervenci všech RF včetně podávání statinů.

Studie u diabetiků s ischemickou chorobou srdeční a hypertenzí

Data z anglické studie United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ukázala, že u pacientů s hypertenzí a diabetes mellitus těsná kontrola krevního tlaku má menší výskyt mikro i makrovaskulárních komplikací. Tato studie, publikovaná v roce 1998, však dnes již vyvolává úsměv na tváři odborníků pro hypertenzi. Sledovanými antihypertenzivy byl atenolol a captopril a za těsnou kontrolu hypertenze bylo považováno < 150/85 mm Hg, za méně těsnou < 180/105 mm Hg. Pokud nebylo dosaženo cílového krevního tlaku maximálními dávkami captoprilu nebo atenololu, byl přidán furosemid, nifedipin „slow released“, methyldopa nebo prazosin. Těsná kontrola vedla ke snížení celkové mortality (RR 0,82; CI 0,63–1,08, p = 0,017, snížení cévní mozkové příhody (RR 0,56; 95 % CI 0,35–0,89; p = 0,013), srdečního selhání (RR 0,44; 95 % CI 0,20–0,94; p = 0,0043) a rizika mikrovaskulárních komplikací (RR 0,63; 95 % CI 0,44–0,89; p = 0,0092).

Studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk – blood pressure arm) sledovala, zda snižování systolického krevního tlaku pod 120 mm Hg povede ke snížení kardiovaskulárního rizika u diabetiků. Výsledky ale ukázaly, že snížení krevního tlaku < 120 mm Hg nemělo na kardiovaskulární příhody žádný větší efekt

ve srovnání se snížením tlaku < 140 mm Hg, naopak výskyt nežádoucích účinků byl při intenzivním snížení krevního tlaku vyšší. Je třeba ale dodat, že intenzivní snížení vedlo ke snížení cévních mozkových příhod.

Studie INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study) randomizovala 6 400 diabetiků s ischemickou chorobou srdeční a hypertenzí na léčbu atenolem či verapamilem s přidáním diuretika či trandolaprilu s cílovým tlakem < 130/85 mm Hg. Pacienti byli vyhodnoceni podle cílového tlaku < 130 mm Hg, 130–140 mm Hg a ≥ 140 mm Hg. Nejvyšší výskyt kardiovaskulárních příhod byl u nemocných s nekontrolovaným systolickým krevním tlakem následován hodnotami < 130 mm Hg a nejlepší prognózu měli nemocní s tlakem 130–139 mm Hg. Dobrá kontrola < 140/90 mm Hg v průběhu celé studie byla spojena s nejmenším výskytem kardiovaskulárních příhod. Pokud měli nemocní na více jak ¾ návštěv krevní tlak < 140/90, pak měli poloviční výskyt kardiovaskulárních příhod než nemocní s kontrolovaným krevním tlakem jen na každé 4. návštěvě (obrázek 1). Systolický krevní tlak < 115 mm Hg byl spojen již s vysoce významným zvýšením mortality.

Ischemická choroba srdeční a tepová frekvence

Zpomalení srdeční frekvence (SF) při srdečním selhání by mělo vést ke zlepšení funkce levé komory, zpomalení jeho progresu a v konečném

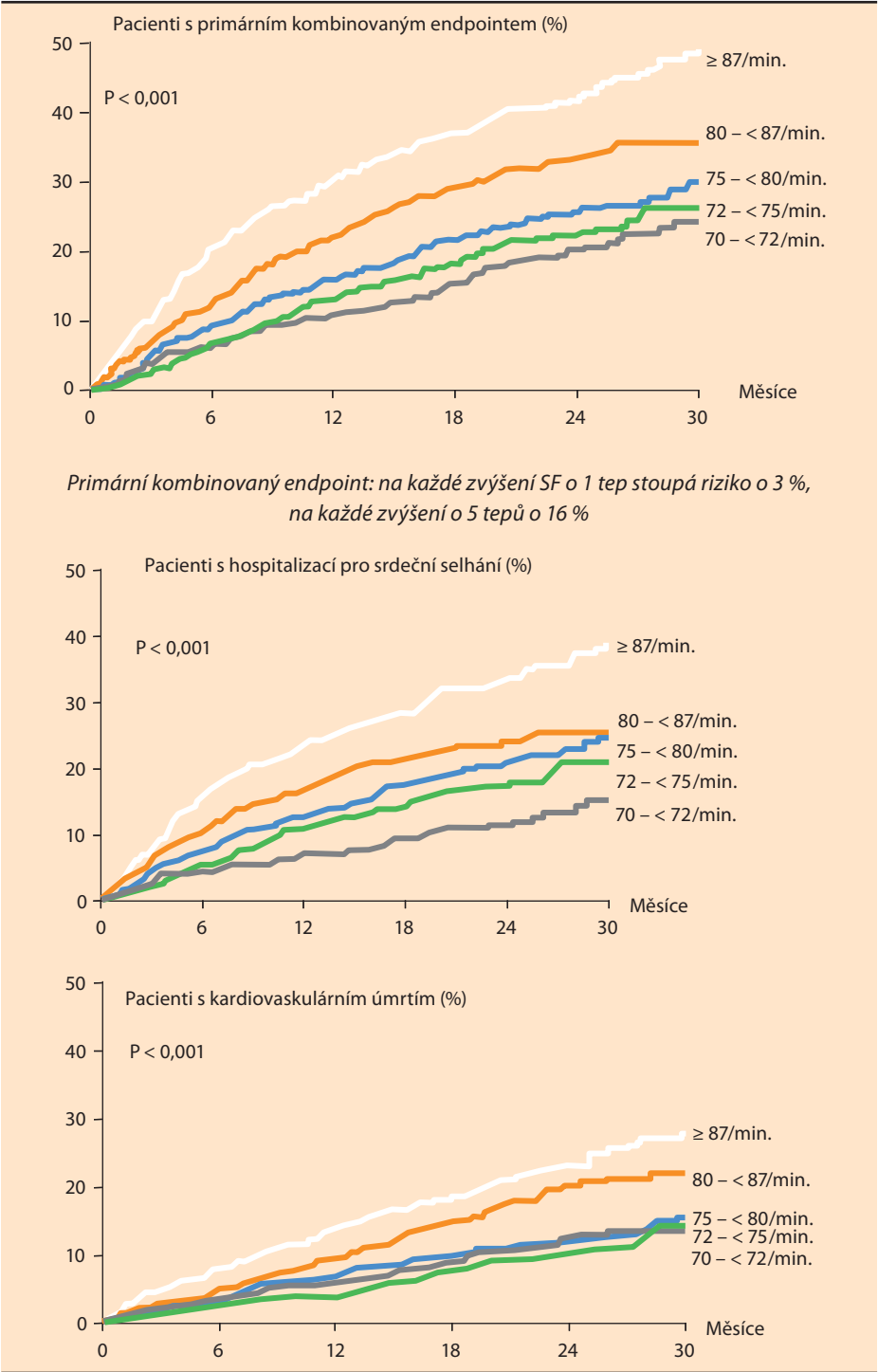
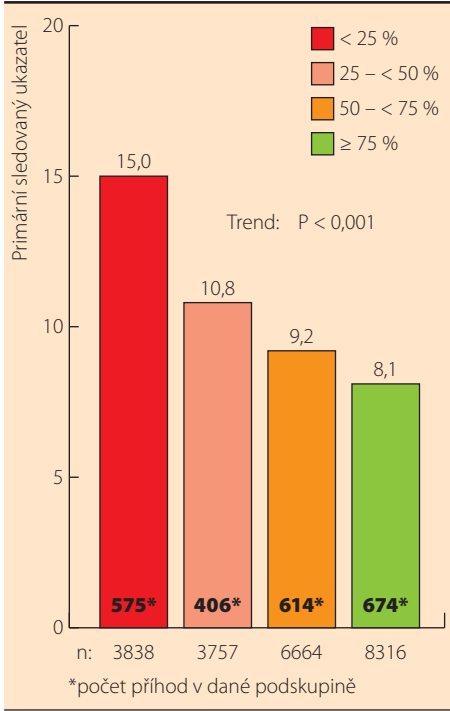
důsledku ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod včetně kardiovaskulární mortality – tedy ke zlepšení prognózy. Velké klinické studie s farmakologickými intervencemi, které zpomalují SF, jako je léčba betablokatory u nemocných s chronickým srdečním selháním skutečně prokázaly, že k významnému zlepšení prognózy dochází. Například ve studii CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) snížila léčba bisoprololem ve srovnání s placebem klidovou srdeční frekvenci přibližně o 15 min⁻¹ (9). Snížení SF bylo v multivariační analýze v této studii nej-

mohutnějším prediktorem přežití. Korelace mezi logaritmem rizika mortality a změnou SF byla v rozmezí -40 až +10 min⁻¹ takřka lineární. V navazující a větší studii CIBIS II byly bazální klidová SF a změna SF při léčbě významnými prediktory mortality (10). Nejlepší prognózu měli nemocní s nejnižší bazální klidovou SF a s nejvyšším poklesem SF při léčbě.

Klinická studie BEAUTIFUL ověřovala, zda zpomalení SF specifickým inhibitorem kanálů I_f v sinoatriálním uzlu ivabradinem bude mít u nemocných se stabilizovanou ischemickou

Obrázek 2. Výskyt příhod podle výchozí srdeční frekvence ve studii SHIFT

Obrázek 1. INVEST: Výskyt primárního ukazatele v závislosti na podílu návštěv s dosaženou kontrolou TK (< 140/90 mm Hg)



chorobou srdeční (IChS) a systolickou dysfunkcí levé srdeční komory za následek snížení kardiovaskulární mortality a morbidity (11, 12). V placebové větvi studie byla také testována hypotéza, že zvýšená klidová SF je markerem následné kardiovaskulární mortality a morbidity. Do studie bylo zařazeno celkem 10 917 nemocných s dokumentovanou IChS a ejekční frakcí levé komory < 0,40, kteří byli randomizováni k užívání ivabradinu nebo placebo. Nemocní v placebové větvi, kteří měli klidovou SF ≥ 70 /min., ve srovnání s těmi, kteří měli bazální klidovou SF < 70/min., měli vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin (o 34 %; $p = 0,0041$), hospitalizací pro srdeční selhání (o 53 %; $p < 0,001$), hospitalizací pro infarkt myokardu (o 46 %; $p = 0,0066$) a koronární revaskularizace (o 38 %; $p = 0,037$). V předem specifikované podskupině nemocných s bazální klidovou SF ≥ 70 /min. léčba ivabradinem významně snížila počet hospitalizací pro infarkt myokardu (HR = 0,94; $p = 0,001$) a nutnost koronárních revaskularizací (HR = 0,70; $p = 0,016$). Podávání ivabradinu bylo bezpečné a dobře tolerované.

Studie SHIFT (The Systolic Heart Failure treatment with the I_f inhibitor ivabradine Trial) měla za úkol ověřit hypotézu, že snížení SF per se ivabradinem u nemocných s chronickým srdečním selháním sníží výskyt kardiovaskulárních příhod (13). Bylo do ní zařazeno 6 558 nemocných se systolickým srdečním selháním ischemické i neischemické etiologie, ve funkční třídě II-IV podle NYHA a s ejekční frakcí $\leq 0,35$, kteří měli při vstupu do studie sinusový rytmus a SF ≥ 70 min.⁻¹, tedy o 10 min.⁻¹ vyšší, než měli nemocní ve studii BEAUTIFUL. Zařazení nemocní byli léčeni podle stávajících guidelines pro léčbu srdečního selhání včetně betablokátorů. Ze zařazených nemocných jich bylo na léčbě betablokátorů 89 %, což je více než ve všech průzkumech léčby srdečního selhání v reálném světě. Po průměrné době sledování 23 měsíců snížil ivabradin v průměrné dávce dvakrát denně 6,4 mg SF proti placebo v průměru o 8 min.⁻¹. Toto snížení SF vedlo ke snížení výskytu primárního kombinovaného klinického ukazatele (kardiovaskulární mortality a hospitalizací pro

zhoršení srdečního selhání) o 18 % (HR = 0,82; $p < 0,0001$). Tento pokles byl dán převážně poklesem hospitalizací pro srdeční selhání o 26 % (HR = 0,74; $p < 0,0001$) a úmrtí na srdeční selhání (HR = 0,74; $p = 0,014$). Kardiovaskulární mortalita poklesla při ivabradinu nevýznamně, jen o 9 % (HR = 0,91; $p = 0,128$). Ivabradin byl i v této studii velmi dobře tolerován, nejčastějším nežádoucím účinkem byla bradykardie, která ale vedla k přerušení studijní medikace u méně než 1 % nemocných. Studie SHIFT také ukázala, že tepová frekvence v placebové větvi před zařazením do studie byla významným prediktorem mortality (obrázek 2).

Závěr

Mezi základní kameny léčby hypertenze po infarktu myokardu patří:

- Blokáda systému renin – angiotenzin – aldosteron. Používány jsou inhibitory konvertujícího enzymu (ACE-I), blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) a blokátory aldosteronu (u nemocných se srdečním selháním).
- Betablokátor – doporučovány jsou všechny typy, není doporučována ISA aktivita a přednost by měly mít selektivní betablokátor. Při jejich intoleranci je alternativou verapamil, který je ovšem kontraindikován u nemocných se srdečním selháním.
- Cílový krevní tlak je < 140/90 mm Hg.
- Cílová tepová frekvence je ≤ 70 tepů/minutu (EBM pro nemocné se srdečním selháním).
- Doprovodnou léčbu tvoří hypolipidemika – především statiny s cílem dosáhnout hodnot cholesterolu pod 4,5 mmol/l a antiagregace – základem je kyselina acetylsalicylová v dávce 75–360 mg, ke které se několik měsíců přidává clopidogrel. Nová doporučení již jako alternativu uvádějí i prasugrel a ticagrelor.

Literatura

1. Špinar, J, Vitovec J, et al. Ischemická choroba srdeční. Praha, Grada Publishing 2003, 364 s.
2. Hansson L, Zanchetti A, Caruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in

patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762.

3. Task Force Members 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–1187.

4. Widimský J. jr., Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor et vasa 2008; 1: K3–23.

5. Widimský J. jr., Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2008; 1: 101–118.

6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force dokument. Journal of Hypertension 2009; 27(11): 2121–2158.

7. Widimský J. Komentář k přehodnocení evropských doporučení léčby arteriální hypertenze. Cor et vasa 2010; 52(1–2): 75–79.

8. Špinar J, Souček M. Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Vnitřní lékařství 2010; 56(2): 157–161.

9. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, et al. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1997; 96: 2197–2205.

10. Lechat P, Hulot LS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationship with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. Circulation 2001; 103: 1428–1433.

11. Fox K, Ford I, Steg G, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–821.

12. Fox K, Ford I, Steg G, et al. Ivabradin for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–816.

13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–885.

Článek přijat redakcí: 13. 1. 2012
Článek přijat k publikaci: 24. 1. 2012

prof. MUDr. Jindřich Špinar,
CSc., FESC

Interní kardiologická klinika
FN Brno-Bohunice
Jihlavská 20, 602 00 Brno
jspinar@fnbrno.cz

