

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Iniciální léčba hypertenze

Primárním cílem léčby hypertenze je prevence kardiovaskulárních onemocnění a smrti. Správná antihypertenzní léčba tedy nesnižuje jenom tlak krve, ale také kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Další přidružené rizikové faktory spojené s hypertenzí riziko kardiovaskulárních onemocnění dále zvyšují a nutí nás k agresivnější léčbě. Pětileté riziko závažné kardiovaskulární příhody u 50letého muže s krevním tlakem 160/110 je 2,5–5 %, riziko se zdvojnásobuje, pokud má tento muž vysokou hladinu cholesterolu, a ztrojnásobuje se, když jde také o kuřáka.

Přínos antihypertenzní terapie byl poprvé prokázán u maligní hypertenze a posléze u všech ostatních typů hypertenze. Studie u nemocných s hypertenzí I. a II. stupně prokázaly, že snížení systolického tlaku o 10–12 mmHg a diastolického tlaku o 5–6 mmHg snižuje riziko cévní mozkové příhody o 40 %, riziko koronární příhody o 16 % a riziko úmrtí na jakékoliv kardiovaskulární onemocnění o 20 %.

Potřeba farmakoterapie závisí od zhodnocení výšky arteriálního tlaku krve v kombinaci s absolutním rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti s arteriální hypertenzí I. stupně mohou být léčeni pouze úpravou životního stylu i více než rok, pokud nemají žádné další rizikové faktory, nebo více než šest měsíců, když mají další rizikové faktory. Po selhání režimových opatření je nutná farmakoterapie. Diabetici mají vysoké riziko kardiovaskulárních onemocnění, proto zde musíme začít s léčbou i v případě, že tlak krve je na horní hranici normy.

Studie DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) prokázala, že osmitýdenní dieta založená na ovoci, zelenině, nízkotučných mléčných výrobcích, celozrnném pečivu, rybách, drůbeži a nízkotučném červeném mase snížila systolický tlak o 11,4 mmHg a diastolický tlak o 5,5 mmHg. Při stejné dietě a vysokém příjmu sodíku byl systolický tlak vyšší o 3 mmHg a diastolický tlak vyšší o 1,6 mmHg, než při příjmu sodíku pod 100 mmol/den. Omezení sodíku v dietě snižuje systolický i diastolický tlak, i když jsou zde výrazné interindividuální rozdíly. Na sůl jsou senzitivní zejména starší hypertonici. Zatímco přísné omezení soli může mít nežádoucí účinky, střední redukci sodíku s dobrým efektem snášejí dobře všichni hypertonici. Ne vždy má změna životního stylu úspěch, čtyři roky po zařazení do studie TMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) měli nemocní s hypertenzí I. stupně zpět polovinu hmotnosti, kterou shodili jednoletou redukcí, a jejich příjem sodíku a fyzická aktivita byly dokonce horší než při vstupu do studie. Nicméně změna životního stylu kontrolovala tlak krve u 59 % pacientů zařazených do studie.

Riziko kardiovaskulárního onemocnění zůstává u léčených pacientů s hypertenzí vyšší než u pacientů s normálním krevním tlakem. Ve studii HOT (Hypertension Optimal Trial) bylo riziko kardiovaskulárních příhod nejnižší u pacientů s tlakem krve redukovaným na 138,5/82,6 mmHg. Dal-

ší pokles tlaku krve již více nesnižoval riziko těchto příhod, ale nebyl škodlivý. U diabetiků bylo riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí tím nižší, čím nižších hodnot tlaku bylo dosaženo. U nemocných starších 65 let byla mortalita a morbidita na kardiovaskulární onemocnění snížena při redukci systolického tlaku pod 160 mmHg. Zda další snížení tlaku krve pod 140 mmHg přináší ještě větší ochranu před kardiovaskulárními chorobami není zatím jasné.

Většina antihypertenziv snižuje tlak krve o 10–15 %. Monoterapie je efektivní asi u 50 % nemocných. Pacienti s arteriální hypertenzí ve stadiu II. a III. většinou potřebují více než jeden lék. Bylo provedeno několik srovnávacích studií s antihypertenzivy schopných prokázat výhody jednotlivých léků. Výběr léku závisí na kombinaci několika charakteristik nemocného: koexistující onemocnění, věk, rasa nebo etnikum a reakce na předchozí léčbu (nežádoucí účinky, alergie).

Zásadní otázkou při volbě terapie je, zda vybraný lék snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Ve srovnání s placebem snižují diuretika a beta-blokátory riziko cévní mozkové příhody, ICHS a celkovou mortalitu na kardiovaskulární onemocnění. Metaanalýza studií zahrnujících celkem 26 000 pacientů prokázala u ACEI ve srovnání s placebem redukci rizika iktu, ICHS, závažných kardiovaskulárních příhod a celkové úmrtnosti. Blokátory kalciového kanálu ve srovnání s placebem snížily riziko iktu, závažných kardiovaskulárních příhod a úmrtí z kardiovaskulárních příčin, avšak tyto léky signifikantně nesnížily riziko ICHS a srdečního selhání.

Jiná metaanalýza klinických studií prokázala, že ACEI jsou ve srovnání s blokátory kalciového kanálu efektivnější při redukci rizika srdečního selhání, ale již ne v redukci rizika iktu, úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Jiná metaanalýza zjistila, že blokátory kalciového kanálu sice lépe chrání před iktem než diuretika nebo beta-blokátory, ale jejich ochrana před ICHS byla horší. Pro iniciální léčbu nekomplikované hypertenze jsou vhodná diuretika nebo beta-blokátory, pokud zde není riziko nežádoucích metabolických účinků (např. hyperurikemie nebo porucha glukózové tolerance).

Alternativní léčba je preferována u nemocných s komplikujícím onemocněním. ACEI nebo antagonisté angiotenzinu II jsou vhodnou iniciální léčbou u pacientů s diabetem, renálním selháním nebo srdeční slabostí (spolu s diuretiky a beta-blokátory). ACEI a beta-blokátory jsou doporučovány u pacientů s infarktem myokardu nebo ICHS. Blokátory kalciového kanálu jsou vhodné u starších pacientů s rizikem cévní mozkové příhody. Alfa-blokátory ulevují nemocným se symptomy provázejícími hypertrofií prostaty. Protože ve srovnání s jinými antihypertenzivy nejsou alfa-blokátory při snižování rizika kardiovaskulárních chorob tak účinné, měly by být používány až jako léky druhé nebo třetí volby.

Nežádoucí účinky se objevují asi u 10–20 % léčených pacientů. Kombinace dvou a více léků sníží krevní tlak

s méně nežádoucími účinky, které by se objevily při vysokých dávkách jednoho preparátu. Většina kombinací používá malé dávky diuretik, které potencují účinky dalších léků (ACEI, beta-blokátory, antagonisté angiotenzinu II). Kombinační léčba může zlepšit compliance a vést k dosažení cílových hodnot krevního tlaku mnohem rychleji.

August P. NEJM 2003; 346: 610–617.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Endoteliální progenitorové buňky

Cévní endoteliální buňky v jedné vrstvě vystylají všechny cévy v lidském těle a vytvářejí rozhraní mezi krví a cévní stěnou. Endotel reguluje procesy na obou stranách tohoto rozhraní molekulárními signály, které buď umisťuje na svém povrchu, nebo uvolňuje do okolí. Za fyziologických okolností představuje endotel nesmáčivý povrch a brání srážení krve. V odpovědi na specifické stimuly se však endotel velmi rychle mění. Normální endotel produkci a uvolňováním oxidu dusného, relaxujícího hladké svalové buňky, také hraje významnou roli v regulaci cévního tonu. U různých chorob, například aterosklerózy, vede dysfunkční endotel ke zvýšené adhezi leukocytů a k poruše cévní relaxace při snížené produkci oxidu dusného.

Endotel hraje důležitou roli také při tvorbě nových krevních cév. Tyto nové cévy jsou důležité při hojení poranění nebo tkáňové ischemie a při infarktu. Svůj velký význam však endotel má, zdá se, i při nádorovém růstu a metastazování nebo u diabetické retinální neovaskularizace. Doposud se předpokládalo, že k tvorbě nových cév dochází u dospělých jedinců pouze prodlužováním již existujících. Dnes ale víme, že kostní dřeň vytváří endoteliální progenitorové buňky cirkulující v krvi, které alespoň u zvířecích modelů hrají důležitou roli při tvorbě nových krevních cév za různých patologických stavů.

Putování z kostní dřeně do cévního endotelu lze rozdělit na tři úseky. V prvním jsou endoteliální progenitorové

buňky mobilizovány a uvolňovány ze dřeně. K tomu je potřeba množství cytokinů a růstových faktorů. Potom buňky putují cirkulací a usazují se zejména v poškozených místech krevních cév. V konečné fázi jsou některé progenitorové buňky inkorporovány do nových cév vytvořených prodlužováním již existujících, nebo nově vytvořených cév in situ (vaskulogeneze).

Tyto procesy mají velký klinický význam. Zprvé, geneticky podminěné nebo získané defekty ve všech třech uvedených fázích mohou podkopat tvorbu nových cév a přispět tak ke špatnému hojení poranění. Z druhé, endoteliální progenitorové buňky představují určitou terapeutickou možnost kardiovaskulárních onemocnění, buď zvýšením jejich mobilizace, migrace a inkorporace, nebo transplantací jejich populace kultivované ex vivo. Kromě toho klinické studie prokázaly, že počet těchto cirkulujících buněk se výrazně zvyšuje při léčbě statiny.

V klinických studiích byla prokázána negativní korelace mezi počtem cirkulujících endoteliálních progenitorových buněk a rizikovými faktory kardiovaskulárních onemocnění. Změna počtu těchto cirkulujících buněk byla spojena se změnou reaktivity brachiální arterie a s indexem endoteliální funkce (uvolňování oxidu dusného), který můžeme měřit neinvazivním způsobem. Zdá se, že nebude dlouho trvat a endoteliální progenitorové buňky bude možné použít jako index kumulativního kardiovaskulárního rizika a cévní funkce.

Ukazuje se, že buňky dospělého člověka mají mnohem větší plasticitu a regenerační schopnost, než se dříve předpokládalo. Zatím zůstává otázkou, zda je možné použít progenitorové buňky ke zvýšení tvorby nových cév při poranění a ischemii bez nežádoucí doprovodné neovaskularizace.

Rosenzweig A. NEJM 2003; 348: 581–582.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.