

NOVINKY V LÉČBĚ HYPERTENZE

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

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN, Brno

²Interní kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

V roce 2003 byla vydána nová evropská i americká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, na která navazují v roce 2004 česká a britská doporučení. Jednotlivá doporučení jsou si velmi podobná, přesto však existují rozdíly. Česká společnost pro hypertenzi přijala evropskou klasifikaci se třemi předstupni hypertenze (optimální, normální a vysoký normální krevní tlak), třemi stupni hypertenze a izolovanou systolickou hypertenzí jako samostatnou jednotkou. V léčbě hypertenze je kladen důraz na normalizaci krevního tlaku a na kombinaci léčby podle přidružených onemocnění. Základem je dobrá kontrola systolického krevního tlaku se současnou kontrolou dalších rizikových parametrů. Nejnižší vhodný systolický krevní tlak nebyl prozatím určen. V letech 2002–2005 je publikováno několik studií prokazujících lepší výsledky s metabolicky neutrálními blokátory systému renin angiotenzin aldosteron či blokátory vápníků (moderní antihypertenziva) než s betablokátory a diuretiky (klasická antihypertenziva).

Klíčová slova: hypertenze, diagnostika, klasifikace, léčba, kombinace.

NEWS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

European and american guidelines For the diagnosis and treatment of hypertension were published in the year 2003, followed by Czech and British guidelines in the year 2004. These guidelines are closely similar, but still small differences exist. The Czech Society for Hypertension has accepted the European classification with three pre hypertension grades (optimal, normal and high normal), three grades of hypertension and isolated systolic hypertension as a specific form. Combination of antihypertensive drugs and normotension are the basic recommendations for the treatment. A good control of the systolic blood pressure and other risk factors are requested. The lowest preferable value of systolic blood pressure was not described till now. Several studies with metabolically neutral RAAS blockade or Ca blockade strategy being superior to beta blockade and/or diuretics were published in the years 2002–2005.

Key words: hypertension, diagnosis, classification, treatment, drug combinations.

Interní Med. 2006; 4: 162–166

Hypertenze je nejčastější onemocnění ve vyspělých zemích. Její výskyt je udáván různě v závislosti na geografických a etnických podmínkách, ale i v závislosti na klasifikaci hypertenze (12). Od roku 2003 již všechna mezinárodně respektovaná doporučení uznávají za hypertenzi krevní tlak $\geq 140/90$ mmHg (1, 2, 18, 20), a neplatné jsou tedy údaje o výskytu hypertenze s kritériem 160/95 mmHg a více, což je většina epidemiologických i intervenčních stu-

díí a průzkumů z 20. století, včetně dat framinghamských. Hodnoty 140/90 mmHg a více platí pro všechny osoby starší 18 let a pro diagnózu je dostačující jedna zvýšená hodnota (systolický nebo diastolický krevní tlak) zjištěná minimálně při dvou návštěvách při opakovaném měření. Pro osoby mladší 18 let je za hypertenzi považována hodnota větší jak 95 percentil pro daný věk (5, 10). Za použití těchto kritérií můžeme hypertenzi nalézt asi u 5 % osob 20–30 let, asi u 30–40 % osob kolem 50 let, u > 60 % osob ve věku 65–75 let a u 80 % osob ve věku kolem 80 let. Celkově to znamená asi 1 500 000 až 2 000 000 hyperteniků v České republice.

Doporučení ESH/ESC z roku 2003, které převzala i Česká republika, Velká Británie a pravděpodobně většina zemí Evropské unie, ukazuje tabulka 1 (1, 18, 20).

Doporučení Joint National Committee No VII (americká doporučení) ukazuje tabulka 2.

Pro zařazení do jednotlivého stupně klasifikace je rovnocenná hodnota systolického a diastolického krevního tlaku a rozhodující je ta hodnota, která je vyšší. Krevní tlak 170/90 mmHg a 150/100 mmHg tedy v obou případech je 2. stupeň hypertenze dle doporučení ESH/ESC.

Při pohledu na obě doporučení můžeme konstatovat, že to co je v Evropě optimální, je v Americe normální a to, co je v Evropě normální a vysoce normální, je v Americe prehypertenze. Americká do-

poručení „neuznávají“ izolovanou systolickou hypertenzi a nemají třetí stupeň hypertenze. Z pohledu ambulantního lékaře je americká klasifikace mnohem praktičtější, obecně však můžeme konstatovat, že mnoho nového nepřináší, protože je použitelná pouze při čerstvém záchytu hypertenze a ztrácí smysl u léčené hypertenze.

Výška krevního tlaku má zásadní význam pro stratifikaci rizika a z toho vyplývající strategii pro zahájení léčby. Pro tuto stratifikaci se dnes všeobecně doporučují tabulky projektu SCORE, které byly u nás opakovaně publikovány (obrázek 1). Je třeba si uvědomit, že tyto tabulky platí pouze pro osoby bez známé ICHS – pro primární prevenci a u osob s diabetes mellitus se procento rizika násobí 2x pro muže a 4x pro ženy. Tabulka SCORE (na rozdíl od klasifikace hypertenze) má tu zásadní výhodu, že ji můžeme použít i u léčeného hypertenika a že na ní můžeme demonstrovat pokles rizika při kontrole rizikových faktorů.

Při rozhodování se o léčbě hypertenika platí zásadní ponaučení:

Neléčíme rizikové faktory, ale léčíme celkové riziko pacienta. Farmakologická léčba je indikována při > 5% riziku ICHS do 10 let, při známé ischemické chorobě srdeční nebo při TK $\geq 180/110$ mmHg.

Strategie léčby hypertenze zahrnuje farmakologická i nefarmakologická opatření, správné zahájení

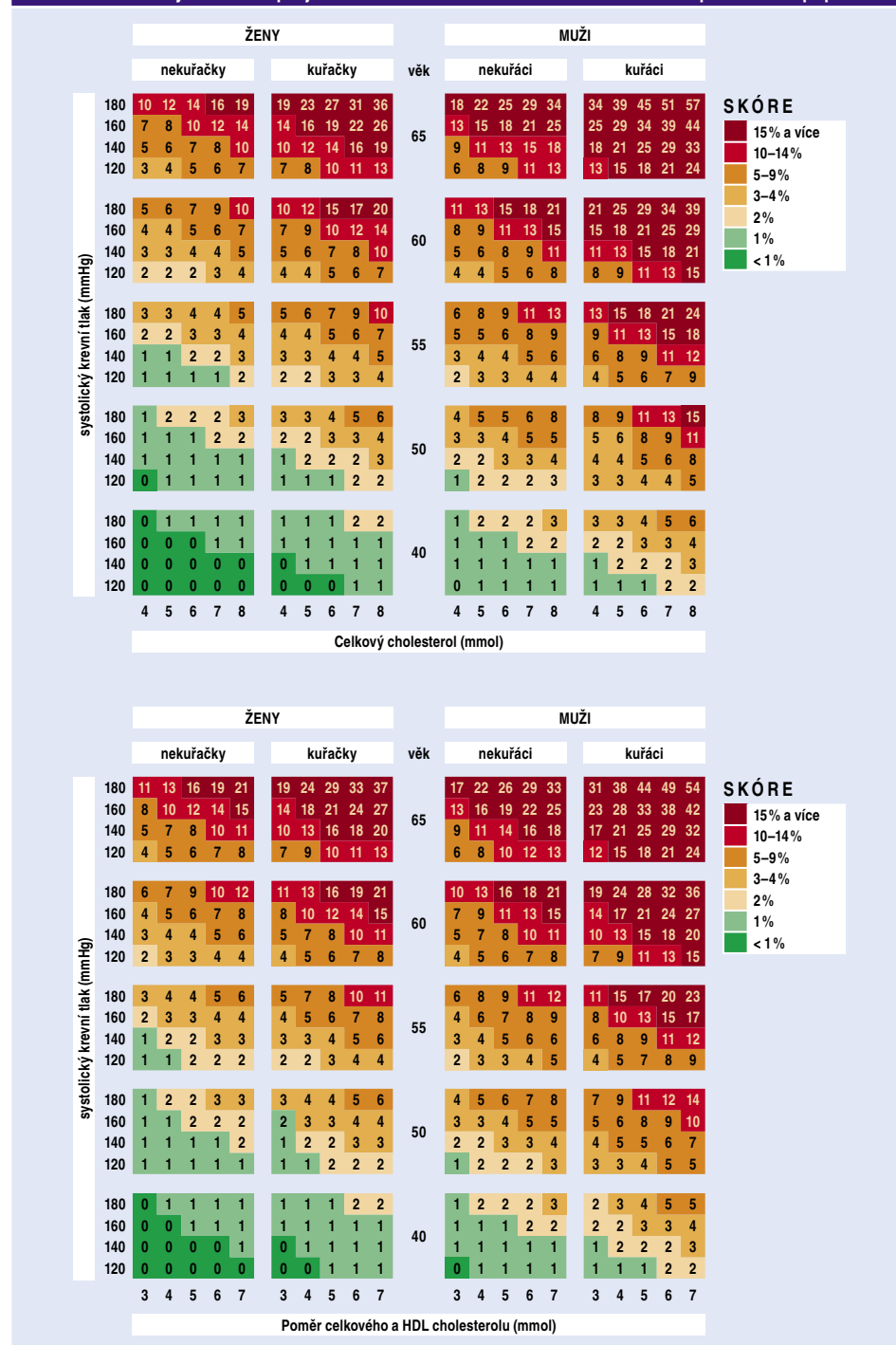
Tabulka 1. Klasifikace hypertenze dle doporučení ESH a ESC z roku 2003

Kategorie	Krevní tlak v mmHg	
	Systolický	Diastolický
Optimální TK	< 120	< 80
Normální TK	120–129	80–84
Vyšší normální TK	130–139	85–89
Mírná HT – 1. stupeň	140–159	90–99
Střední HT – 2. stupeň	160–179	100–109
Těžká HT – 3. stupeň	> 180	> 110
Izolovaná systolická hypertenze	> 140	< 90

Tabulka 2. Klasifikace hypertenze dle doporučení JNC VII z roku 2003

Kategorie	Krevní tlak v mmHg	
	Systolický	Diastolický
Normální TK	< 120	< 80
Prehypertenze	120–139	80–89
1. stupeň	140–159	90–99
2. stupeň	> 160	> 100

Obrázek 1. Tabulky rizika dle projektu SCORE. Desetileté riziko úmrtí na KVO pro českou populaci



a vedení léčby (1, 20). V nefarmakologických případech nejsou zásadní změny, nadále platí, že základem je správná životospráva s omezením solení, optimální tělesnou hmotností, dostatkem pohybu a omezením léků zvyšujících krevní tlak. Zákaz kouření platí vždy a platí i pro doutníky a dýmky. Ve farmakologických opatřeních se upřesnila doba, kdy zahájit léčbu, a změnil se i názor na základní antihypertenziva a jejich kombinace (1, 15, 20).

V současné době máme tři rovnocenné strategie zahájení a vedení léčby hypertenze (13).

Strategie INCREASE (zvyšování): byla velmi populární v 70. a 80. letech a je založena na výbě-

ru vhodné lékové skupiny. Konkrétní lék je nasazen v malé až střední dávce a podle hodnot krevního tlaku je titrován do dávky maximální, teprve potom je přidáván druhý lék, který je postupně titrován (16). Tato strategie může být u některých nemocných vhodná (např. titrace ACE-I u diabetiků). Jednoznačně odmitnout ji musíme u diuretik, kde zvyšování dávky vede především ke zvýšení nežádoucích účinků a jen minimálně ke zvýšení krevního tlaku. Obecně se odhaduje, že pro většinu antihypertenziv je 50% dávka zodpovědná za 80% účinku.

Strategie SWITCH (záměny): byla populární především v Evropě v 90. letech. Pokud se malá

či střední dávka jedné skupiny antihypertenziv neosvědčila, je zaměněna za jinou skupinu. Tato záměna se doporučuje 1–2x, pak přistupujeme k titraci dávek a teprve třetím krokem je kombinace antihypertenziv. Tato zdánlivě logická strategie má nevýhodu v tom, že se můžeme „ošdit“ o lékovou skupinu, kterou jsme primárně vybrali jako nejvhodnější, protože byla nedostatečně účinná. Např. u ACE inhibitorů u ischemiků či diabetiků, kdy moderní genetiky ukazuje, že tlaková odpověď na ACE-I by mohla být předpověditelná z genotypu. Tato strategie se zdá být výhodná u nekomplikované hypertenze bez vedlejších onemocnění, kde hledáme nejúčinnější antihypertenzivum. Tuto teorii by do budoucna mohl výrazně zkvalitnit rozvoj genetiky.

Strategie LOW DOSE COMBINATION (kombinace malých dávek): se objevuje nově na začátku 21. století. A má dvě základní varianty:

Varianta 1: léčbu zahajujeme malou až střední dávkou antihypertenziva, při nedostatečné kontrole přidáváme další lékovou skupinu. Není-li na dvojkombinaci dostatečná kontrola krevního tlaku, můžeme dávky titrovat, nebo přidat třetí lékovou skupinu. Základem kombinační léčby by měla být malá až střední dávka diuretika (thiazid nebo indapamid). Tato varianta je vhodná pro 1. stupeň hypertenze (TK < 160/100 mmHg).

Varianta 2: léčbu zahajujeme ihned dvojkombinací malých až středních dávek. V dvojkombinaci by nemělo chybět diuretikum, výhodné je použít kombinované preparáty v jedné tabletce (zlepšení compliance). Tato varianta je vhodná pro 2. a 3. stupeň hypertenze (TK ≥ 160/100 mmHg).

Strategie LOW DOSE COMBINATION je podpořená především faktem, že k dosažení normalizace krevního tlaku je potřeba u 70–90% hypertoniků kombinace dvou a více preparátů a že pokles krevního tlaku při střední dávce monoterapie činí asi 10% výchozí hodnoty. Při vstupním TK ≥ 160/100 mmHg je tedy pravděpodobnost normalizace monoterapií minimální. Zavedení kombinovaných preparátů (Accuzide, Enap H, Enap HL, Inhibace plus, Lozap H, Lorista H, Tarka a další) tuto strategii významně zkvalitnilo. Nevýhodou některých kombinací je nevyrovnaný poměr léků (Lozap H a Lorista H by si zasloužily kombinaci se 100 mg losartanu) a/nebo použití léků s různou délkou účinku (enalapril se dává 2x denně, hydrochlorothiazid 1x denně).

Vývoj názorů na léčbu hypertenze dle jednotlivých doporučení ukazuje tabulka 3.

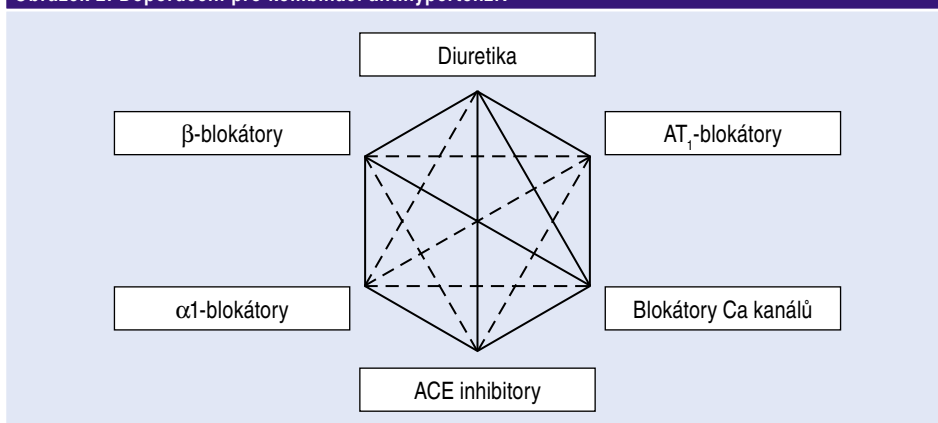
Základní strategie zahájení léčby hypertenze dle ESH/ESC je založena na výšce krevního tlaku a posouzení rizikových faktorů, přidružených onemocněních a postižení cílových orgánů. Pro monoterapii máme k dispozici 5 základních skupin

Tabulka 3. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze

doporučení	rok	hlavní myšlenka
JNC I	1977	vysoká dávka diuretika
JNC II	1980	vysoká dávka diuretika
JNC III	1984	malá dávka diuretika či betablokátoru
JNC IV	1988	malá dávka diuretika či betablokátoru (ACE-I a Caa jsou další možné léky)
JNC V	1993	Diuretika a betablokátor jsou léky první volby, ACE-I a Caa jsou další možné léky, titrace jednoho léku je preferována
WHO/ISH	1993	Používáme 7 skupin antihypertenziv (diuretika, betablokátor, ACE inhibitory, blokátory vápníkového kanálu, blokátory alfa receptorů, centrální sympatolytika a přímé vazodilátory). Diuretika a betablokátor jsou léky první volby. Je-li jedna skupina neúčinná, použijeme jinou.
JNC VI	1997	„léčba šitá na míru“ diuretika a betablokátor jsou léky první volby, ACE-I a Caa jsou možné léky, kombinace antihypertenziv má být 2. krok
WHO/ISH	1999	„léčba šitá na míru“ diuretika, betablokátor, ACE-inhibitory, Caa blokátory, All antagonisté a alfa blokátory jsou rovnocenné
ESH/ESC	2003	„kombinační léčba šitá na míru“ diuretika, betablokátor, ACE-inhibitory, Caa blokátory a All antagonisté jsou rovnocenné
JNC II	2003	„kombinační léčba šitá na míru“ diuretika jsou na prvním místě
GB + ČR	2004	přebírá ESC/ESH doporučení

JNC = Joint National Committee, WHO = Světová zdravotnická organizace, ISH = Mezinárodní společnost pro hypertenzi, ESH = Evropská společnost pro hypertenzi, ESC = Evropská kardiologická společnost, GB = Velká Británie, ČR = Česká republika.

Obrázek 2. Doporučení pro kombinaci antihypertenziv



Tabulka 4. Srovnání studií HOPE, EUROPA a PEACE

Parametr	HOPE (n = 9 297)	EUROPA (n = 12 218)	PEACE (n = 8 290)
věk (roky)	66	60	64
infarkt myokardu (%)	53	65	55
hypertenze (%)	47	27	45
diabetes mellitus (%)	38	12	17
betablokátor (%)	39	62	60
vstupní hodnota TK (mmHg)	139/79	137/82	133/78
pokles na placebo o (mmHg)	0/2	cca 2/1	1,4/2,4
pokles na aktivní léčbě o (mmHg)	3/3 o 3/1 více než po placebo	cca 7/3 o 5/2 více než po placebo	4,4/3,6 o 3/1 více než po placebo
mortalita na placebo (%)	12,2	6,9	8,1
mortalita na aktivní léčbě (%)	10,3	6,1	7,2
dobu trvání studie (roky)	4,5	4,2	4,8
sledovaný lék	ramipril 10 mg	perindopril 8 mg	trandolapril 4 mg
země, kde bylo zařazeno nejvíce nemocných	Kanada	Česká republika	USA

antihypertenziv, které můžeme kombinovat. Alfa blokátory uvedené na obrázku nejsou pro monoterapii vhodné a používáme je pouze do kombinací. Plné čáry označují kombinace (ob-

rázek 2) vhodné, přerušované čáry kombinace méně vhodné.

Tři velké klinické studie u ischemické choroby srdeční jasně ukázaly, že podávání inhibitorů angio-

tenzin konvertujícího enzymu je indikováno u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, pokud mají hypertenzi, ale i pokud mají TK < 140/90 mmHg (tabulka 4). Čím nižší je výchozí hodnota krevního tlaku, tím menší je pokles krevního tlaku (obrázek 3) (4, 9, 17, 19). Nejnížší kritická hodnota systolického krevního tlaku nebyla dosud popsána (tzv. J křivka nebyla potvrzena), nejčastěji je udávána hodnota < 90 mmHg, hodnota 90–110 mmHg je pravděpodobně hraniční a při kritických stenózách by mohlo dojít k neprokrvení cílových orgánů. Výskyt kardiovaskulárních příhod je však jednoznačně nižší u systolického krevního tlaku 120 mmHg než u systolického krevního tlaku 130 či 140 mmHg (obrázek 4).

Před 3 lety studie LIFE ukázala větší efekt kombinace losartan a diuretikum oproti kombinaci atenolol a diuretikum (3). Nedávno byly publikovány výsledky studie ASCOT BPLA, která srovnávala léčbu hypertenze moderní strategií amlodipin plus perindopril oproti klasické terapii atenolol plus thiazidové diuretikum u téměř 20 000 hyperteniků (tabulka 5) (11).

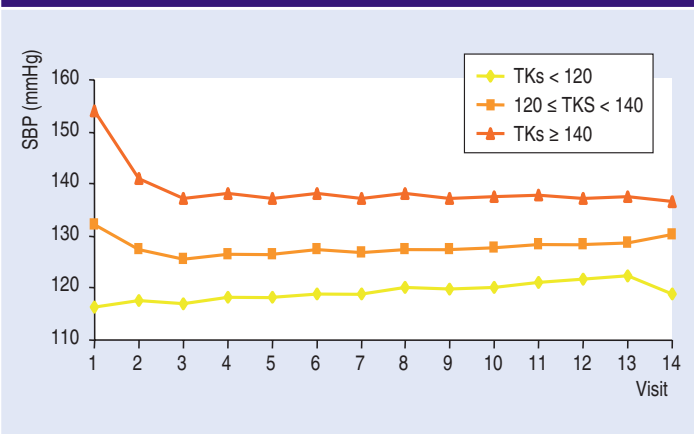
Výsledky této studie zřejmě ovlivní vývoj v dalších doporučeních pro léčbu hypertenze, především tím, že u nekomplikované hypertenze již nebudou betablokátor a diuretika základní léčebnou skupinou. Stejně tak u ischemické choroby srdeční a diabetes mellitus se základní lékovou skupinou jednoznačně stávají ACE inhibitory a/nebo All antagonisté, renesanci zaznamenávají i kalciové blokátory, které ve studii INVEST (verapamil) byly rovnocenné betablokátorům u pacientů s ICHS bez srdečního selhání a ve studii CAMELOT (amlodipin) či VALUE (amlodipin) rovnocenné blokátorům RAAS (enalapril, valsartan) (7, 8).

Závěr

Komplikovaná evropská klasifikace hypertenze má význam pouze pro zahajování léčby a nelze použít u léčeného hypertenika. Z pohledu zahájení léčby je třetí stupeň nadbytečný, stejně tak pojem izolovaná systolická hypertenze nepřináší další informaci.

Cílem léčby hypertenze je předcházení kardiovaskulárním komplikacím, čehož se dosahuje dobrou kontrolou krevního tlaku. K této účinné kontrole budeme ve většině případů potřebovat kombinaci léčby dvěma a více antihypertenzivy. Kombinaci antihypertenziv je dnes dávana přednost před titrací do vysoké dávky a při krevním tlaku $\geq 160/100$ mmHg můžeme léčbu zahajovat ihned dvojkombinací. Nejúčinnější kombinací se zdá být thiazidové diuretikum + ACE-I nebo All antagonisté, případně DHP + ACE-I pro pacienty s metabolickým syndromem či diabetes mellitus nebo betablokátor + ACE-I pro pacienty s ICHS.

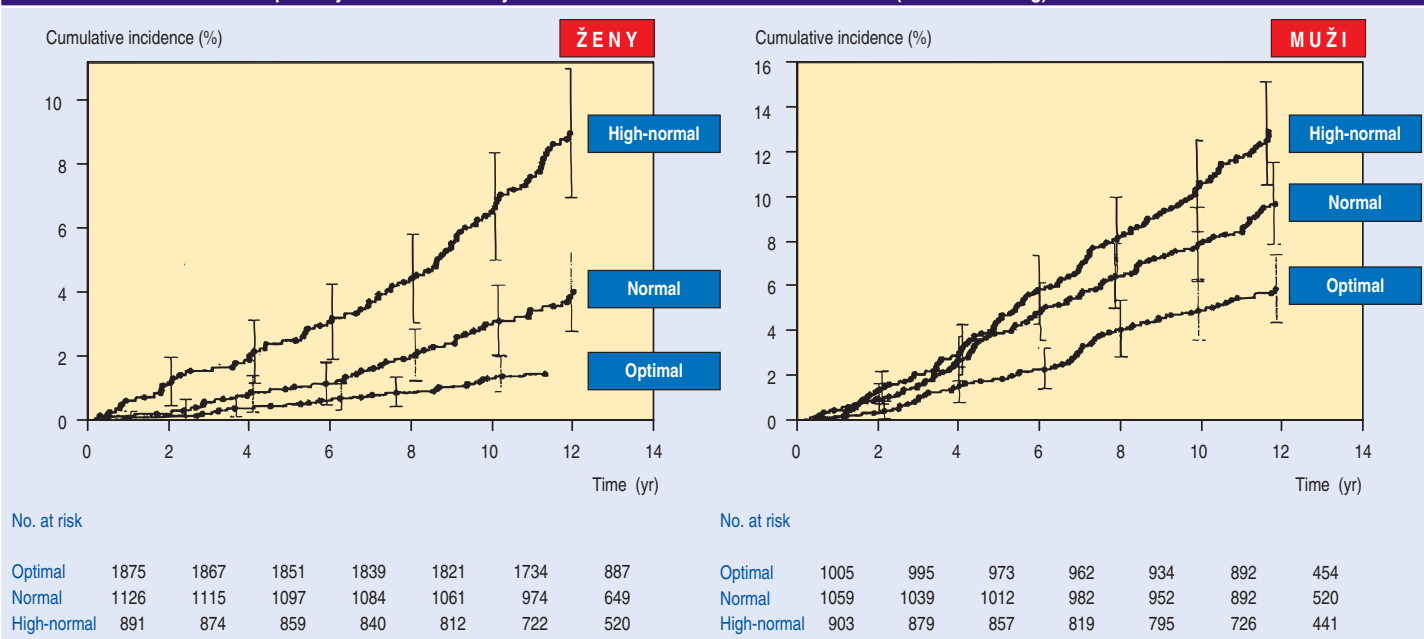
Obrázek 3. Pokles krevního tlaku ve studii EUROPA



Tabulka 5. Výsledky studie ASCOT BPLA

Parametr	Amlodipin + perindopril (n=9639)	Atenolol + diuretikum (n=9618)	P
Úmrtí na ICHS + nefatální IM + nemá ischemie	429 (5 %)	474 (5 %)	0,1
Úmrtí na ICHS + nefatální IM	390 (4 %)	444 (5 %)	0,04
Jakákoliv koronární příhoda	753 (8 %)	852 (9 %)	0,007
Jakákoliv kardiovaskulární příhoda	1 362 (14 %)	1 602 (17 %)	< 0,001
Celková mortalita	738 (8 %)	820 (9 %)	0,02
Kardiovaskulární mortalita	263 (3 %)	342 (4 %)	0,001
Cévní mozková příhoda	327 (3 %)	422 (4 %)	< 0,001
Srdeční selhání	134 (1 %)	159 (2 %)	0,1
Nový diabetes mellitus	567 (6 %)	799 (8 %)	< 0,001
Renální nedostatečnost	403 (4 %)	469 (5 %)	0,02

Obrázek 4. Kardiovaskulární příhody v závislosti na výšce krevního tlaku v rozmezí normotenze (< 140/90 mmHg)



Literatura

- Cifková R, Horký K, Widimský J sr, Widimský J jr, Filipovský J, Grundmann M, Monhart V, Rosolová H, Souček M, Špinar J, Vítovec J. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2004. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství 2004; 50 (9): 709–722.
- Cobanian AV, Bakris BL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
- Fox KM; The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003; 362:782-788.
- Janoušek S. Hypertenze u pacientů mladších 21 let. Causa Subita 2003; 6 (7): 322–326.
- Julius S. za řešitele studie VALUE: Outcomes in hypertensive patients at high risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363.
- Nissen SE, Tuzcu EM Libby P for the CAMELOT investigators: CAMELOT (Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure). JAMA 2004; 292: 2217–2226.
- Pepine C. J. for the INVEST investigators: INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril Study. JAMA 2003; 290: 2805–2816.
- Pfeffer MA, Domanski M, Rosenberg Y, et al. Prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition (the PEACE study design). Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Am J Cardiol. 1998; 82: 25H–30H.
- Poulter NR for the ASCOT investigators: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 907–913.
- Seman T, Dušek J, Janda J. Arteriální hypertenze v dětském věku. Čes-Slov. Pediatr. 2003; 58 (9): 566–578.
- Špinar J, Vítovec J, Zicha J. Hypertenze – diagnostika a léčba. Grada 1999: 228 s.
- Špinar J, Vítovec J. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze. Vnitřní lékařství 2005; 51 (3): 75–82.
- The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med. 2004; 351: 2058–2068.
- Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Grada 2004; 248 s.
- Widimský J, a kol. Hypertenze 2. vydání. Triton Praha 2004; 590 s.
- Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. Cor Vasa 2004; 46: 7–8.
- Williams B, Poulter NR, Brown JM, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ 2004; 328: 634–640.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000; 342: 145–153.
- Zanchetti A for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21: 1011–1023.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
 Interní kardiologická klinika, FN, Jihlavská 20, 625 00 Brno
 e-mail: jspinar@fnbrno.cz