

CO PŘINESLA NOVÁ DOPORUČENÍ BHS (BRITISH HYPERTENSION SOCIETY) PRO LÉČBU HYPERTENZE?

MUDr. Pavel Havránek

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice a. s.

Je podán přehled o nových doporučeních pro léčbu hypertenze BHS/NICE, jak byla publikována v červnu 2006. Na podkladě rozboru nových studií je uveden nový algoritmus farmakoterapie hypertenze, zdůrazněna úloha ACEi a BKK. Práce zdůvodňuje snížení významu betablokátorů ve farmakoterapii nekomplikované hypertenze.

Klíčová slova: hypertenze, léčebná doporučení, betablokátory, diuretika, ACE inhibitory, blokátory kalciového kanálu.

NEW BRITISH HYPERTENSION GUIDELINES UPDATE

The purpose of this article is to present a review of new BHS/NICE guidelines for the management of hypertension in the form that has been published in July 2006. Based on the analysis of recent clinical trials a new algorithm of antihypertensive treatment is provided. We stress the role of ACE inhibitors and calcium-channel blockers in the new guidelines. The reason for declining role of beta-blockers as first line treatment of uncomplicated hypertension is presented.

Key words: hypertension, treatment guidelines, beta-blockers, ACE inhibitors, calcium-channel blockers.

Interní Med. 2006; 11: 482–484

Východí situace

Hypertenze je nejdůležitější kontrolovatelnou příčinou předčasné smrti v Evropě a USA. Na celém světě trpí vysokým krevním tlakem více než miliarda lidí, alespoň čtvrtina z nich o tom neví, méně než třetina léčených je správně kontrolována. Více než dvacet let se intenzivně diskutuje o tom, zda riziko mozkových a srdečních příhod ovlivníme jen správnou kontrolou krevního tlaku, nebo zda mají přednost léčebné postupy založené na použití léků z novějších lékových skupin.

Náš pohled na léčbu hypertenze se výrazně mění v prvních letech nového tisíciletí. Důrazně jsou uplatňována pravidla medicíny založené na důkazech, do inovovaných doporučení jsou rychle zapracovávány výsledky klinických studií.

Objevily se nové pojmy jako koncept prehypertenze, hlavně ale návrhy nových léčebných schémat.

Nezávislá organizace pracující v rámci britské zdravotní služby, která se jmenuje National Institute for Clinical Excellence (NICE), navrhla změnu doporučení velmi brzo po publikaci předchozích závěrů, které byly, stejně jako minulá doporučení Britské společnosti pro hypertenzi (BHS), publikovány v roce 2004. Nebývá zvykem, aby pokyny byly dramaticky přepracovány před plánovaným datem jejich aktualizace. Pečlivá analýza studií, provedených od roku 2004 do konce prosince 2005, si ale tento krok vynutila.

Jaká byla doporučení obou organizací v roce 2004?

Závěry obou organizací se podstatně lišily. Podle NICE bylo žádoucí zahájit léčbu diuretikem,

na dalším kroku byl doporučován betablokátor nebo ACE inhibitor (ACEi) u nemocných s vysokým rizikem rozvoje diabetu. Třetím krokem bylo přidání blokátoru kalciového kanálu (BKK).

Britská společnost pro hypertenzi pracovala s algoritmem ABCD – pro mladší nemocné volila jako první krok ACEi či betablokátor, pro starší či pacienty s černou barvou pleti doporučovala BKK nebo diuretikum, pak následovala kombinační léčba. Kombinace betablokátor/diuretikum byla již považována za nevhodnou vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku nového diabetes mellitus.

Co je obsahem nových doporučení?

Jde o společný návrh částečné změny platných pravidel, změna se týká výhradně farmakoterapie. Ostatní návrhy – nefarmakologická léčba, dieta, pohybová aktivita atd. – stále platí. Zásadní změna se týká nemocných mladších 55 let. Jsou publikovány jasné a přesné algoritmy umožňující účinné snížení krevního tlaku pomocí moderních léků, které je možno vhodně kombinovat.

Betablokátory již nejsou uváděny jako rutinní terapie první volby, jejich použití je omezeno a specifikováno.

Z čeho vycházejí nová doporučení?

Doporučení vychází z analýzy dvaceti studií, které splnily přísná kritéria. Výsledky některých nebyly známy do konce roku 2004. Analyzované studie musely být založeny na řádné randomizaci, měly validní statistické zpracování, muselo v nich být zařazeno alespoň 200 pacientů sledovaných po dobu minimálně jednoho roku, musely vypovídat o mortalitě, vý-

skytu mozkových cévních příhod, infarktů myokardu, srdečního selhání, byly zpracovány údaje o invazivních kardiiovaskulárních výkonech, nově vzniklých případech diabetu a toleranci aktivní terapie. Důsledně byla zpracována i farmakoekonomická analýza.

Těmi novými studiemi, jejichž výsledky byly uveřejněny po roce 2004, byly studie VALUE, PHYLLIS, JMIC-B, hlavně ale ASCOT BPLA. Tato obrovská studie u 19 257 pacientů pomohla rozřešit dilema posledních desetiletí a její výsledky přispěly k formulaci jasných závěrů.

Studie ASCOT

Šlo o nemocné z Velké Británie, Irska a skandinávských zemí. Byli to muži a ženy mezi 40 a 70 lety, kteří měli kromě definovaných hodnot vysokého krevního tlaku ještě tři další rizikové faktory pro vývoj kardiiovaskulárních příhod v budoucnosti. Kromě věku a mužského pohlaví tam patřila i pozitivní rodinná a osobní anamnéza, změny na ekg a hypertrofie levé srdeční komory, definovaná dyslipidemie, mikroalbuminurie, ischemická choroba dolních končetin, obezita, diabetes mellitus 2. typu a kouření.

Cílovým krevním tlakem byly hodnoty pod 140/90 mmHg u nediabetiků a pod 130/80 u diabetických nemocných.

Studie porovnávala moderní antihypertenzní léčbu založenou na BKK amlodipinu a ACEi perindoprilu s režimem založeným na terapii betablokátozem atenololem v kombinaci s diuretikem. Přestože tak nebyla plánována, šlo nakonec o studii kombinační terapie, 78 % nemocných potřebovalo k dosažení cílových tlaků minimálně dvojkombinaci. Nemocní byli sledováni po dobu delší než 5 let.

Nové léky snižovaly krevní tlak trochu lépe než kombinace betablokátor/diuretikum, tento rozdíl v hodnotách krevního tlaku ale zdaleka nevysvětluje významné rozdíly ve sledovaných ukazatelích.

Nápadný rozdíl v mortalitě mezi nemocnými léčenými „novými léky“ a pacienty ve větvi s betablokátořem a diuretikem vedl k předčasnému ukončení studie z etických důvodů, což trochu oslabilo statistickou výpovědní hodnotu prvotního cíle, součtu fatálních ischemických srdečních atak a nefatálních infarktů myokardu. Přesto bylo dosaženo poklesu všech koronárních příhod o 13 % ($p = 0,007$).

Celková mortalita byla nižší o 11 % ($p = 0,0247$), kardiovaskulární o 24 % ($p = 0,001$), což už bylo vysoce statisticky významné, stejně jako snížení mozkových příhod o 23 % ($p = 0,0003$), nových komplikací periferní aterosklerózy o 35 % ($p = 0,0001$). Zvláště nápadné bylo snížení nově diagnostikovaných případů diabetes mellitus o 30 % ($p < 0,0001$).

Pacienti ve větvi betablokátor/diuretikum měli vyšší BMI, horší lipidogram a hladiny glykemie naměřené.

Studie ASCOT přinesla další doklady ke kritickému pohledu na betablokátoř, zejména atenolol, pokud se týká jejich role jako léků první volby při léčbě hypertenze. Metaanalýza výsledků této a dřívějších studií ukazuje na to, že atenolol nesnižuje riziko úmrtí na koronární a mozkové cévní příhody.

Vzájemné srovnání jednotlivých lékových skupin

Zpráva BSH uvádí tato srovnání vyplývající z přímé soutěže představitelů jednotlivých lékových skupin – „head-to head drug comparisons“ v hodnocených studiích. Některá přímá srovnání mají omezenou platnost, heterogenita analyzovaných prací je příliš velká.

Týká se to hlavně studií porovnávajících efekt betablokátorů a thiazidových diuretik. Obě skupiny se nelišily co do ovlivnění celkové mortality, i zde se ale objevují doklady pro to, že při léčbě betablokátořem je větší riziko infarktu myokardu i mozkové cévní příhody.

Přímé srovnání ACEi a BKK také nenalezlo rozdíl v celkové úmrtnosti. ACEi jsou „lepší“ z hlediska ovlivnění srdečního selhání a nově vzniklého diabetu, BKK lépe ovlivnily výskyt cévních mozkových příhod.

Blokátory receptorů angiotenzinu II (ARB) mají několik zajímavých přímých srovnání s ostatními léky. Studie LIFE srovnávala léčbu losartanem s terapií atenololem. Nižší mortalita nemocných na ARB nedosáhla statistické významnosti, významně menší byl ale u pacientů léčených losartanem výskyt mozkových příhod a nově vzniklých případů diabetes mellitus.

Přímé srovnání ARB s BKK provedla studie VALUE. Zase nebyl rozdíl v mortalitě, pacienti na ARB měli ale více infarktů, dokonce o 19 %.

Tato dvě poslední srovnání, respektive jejich výsledky, ovlivnila formulaci nových léčebných doporučení, kde jsou stále ARB citovány jako léky druhé volby tam, kde ACEi není tolerován.

Při srovnání terapie ACEi a diuretiky se zdá, že diuretika lépe chrání proti mozkovým příhodám, častěji ale vedou ke vzniku nových případů diabetu, statisticky významný rozdíl v mortalitě zase nebyl patrný.

BKK dokázaly ochránit nemocné ve srovnání s betablokátořem před mozkovou příhodou a nově vzniklým diabetem, metabolickou výhodou mají i v porovnání s diuretiky.

Od studií a důkazů k doporučení

Skupina BSH a NICE, která formuluje nová doporučení, zvážila všechny výše načrtnuté analýzy, včetně podrobného rozboru ekonomického s důrazem na příznivý poměr cena/účinnost. V úvahu brala i patofyziologické aspekty při rozvoji komplikací hypertenze a odlišnosti plynoucí z věku a etnické příslušnosti nemocných. Stále tedy respektuje „reninový status“ pacientů a jejich pravděpodobnou ideální odpověď na první krok v terapii.

Předmětem nejrozsáhlejší debaty byly betablokátoř. Na základě analýzy jsou nyní pokládány za léky, které jsou méně účinné než ostatní lékové skupiny, jejich použití vede k menšímu poklesu kardiovaskulárních příhod, hlavně cévních příhod mozkových.

Za důležité považovala skupina expertů zdůraznit, že k dosažení cílového krevního tlaku je u většiny nemocných nutná kombináční terapie, což formulaci doporučení trochu komplikuje.

Méně jistá jsou doporučení pro pacienty mladší 55 let, jejichž počet v analyzovaných studiích nebyl optimální, přesto však postačující k formulaci jasných závěrů.

Z komplexních úvah vychází i doporučení pro kombináční léčbu, není-li dosaženo cílového tlaku úvodní monoterapií. Doporučení kombinace více než tří léků už vychází jen z konsenzu o možných výhodách, nemůže se opírat i výsledky studií.

Vlastní doporučení

- 1) Pro hypertoniky mladší než 55 let bychom jako lék první volby měli použít ACEi.
- 2) U hypertoniků, kterým je 55 let a více nebo mají černou barvu pleti (u těch bez ohledu na věk), je lékem první volby BKK nebo thiazidové diuretikum.
- 3) Pokud byl prvním použitým lékem BKK či thiazidové diuretikum a je třeba použít další lék, přidejte ACEi. Pokud byl lékem na prv-

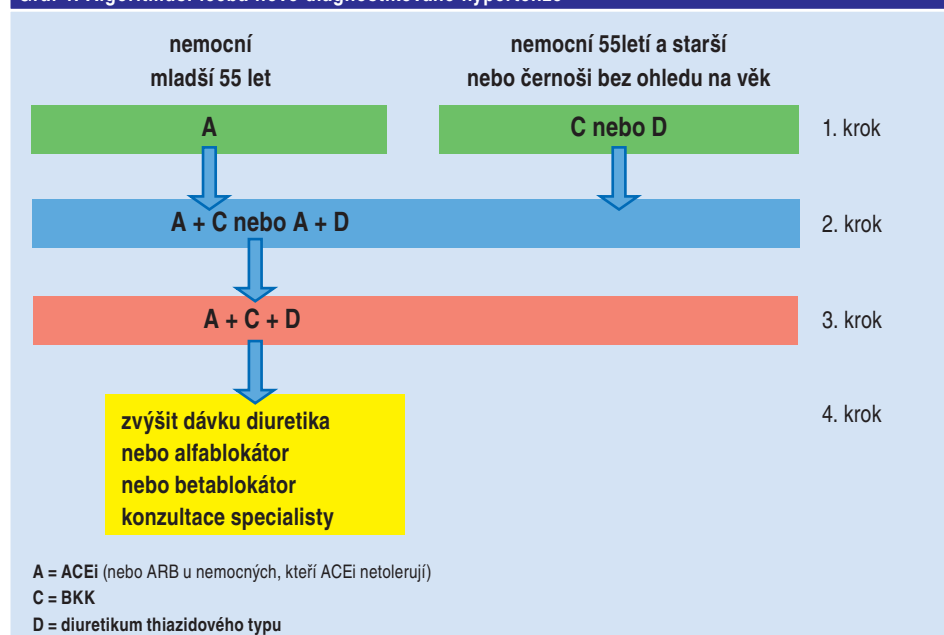
ním kroku ACEi, přidejte BKK či thiazidové diuretikum.

- 4) Je-li nutná trojkombinace, použijte kombinaci ACEi, BKK a thiazidového diuretika.
- 5) Není-li tlak stále kontrolován, je vhodná konzultace s odborníkem a/nebo přidání čtvrtého léku.
- 6) Je-li nutná čtyřkombinace, zvažte nejprve zvýšení dávky thiazidového diuretika nebo přidání jiného diuretika, jako je spironolakton či amilorid, což ovšem vyžaduje pečlivé monitorování. Další možností je přidání betablokátoru nebo selektivního alfablokátoru.
- 7) Pokud trvá situace neuspokojivé kontroly krevního tlaku, je třeba znovu zvážit optimální dávky všech čtyř použitých léků. Konzultace s odborníkem je v této situaci nezbytná.
- 8) Betablokátoř již nejsou lékovou skupinou první volby pro léčbu nekomplikované hypertenze. Můžeme je ale podat mladším lidem, zvláště když
 - netolerují ACEi a ARB, nebo jsou tyto léky u nemocného kontraindikovány
 - u žen v reprodukčním věku
 - u pacientů s jasnými známkami zvýšeného tonu sympatiku.
 Pokud v těchto případech zvolíte betablokátor jako lék první volby a je nutná dvojkombinace, použijte raději BKK než thiazidové diuretikum, abyste snížili riziko rozvoje diabetu.
- 9) Pokud byl nemocný léčen režimem, který obsahoval betablokátor, a má tlak nad 140/90, zvažte změnu terapie ve smyslu níže uvedeného algoritmu.
- 10) Je-li nemocný na betablokátoru nebo na kombinaci, která ho obsahuje, a je dobře kontrolován, není absolutní indikace ke změně léčby, je ale třeba zvážit dopady terapie jako součást strategie ovlivnění rizika pacienta.
- 11) Pokud betablokátor vysazujete, dávka by měla být snižována postupně. Betablokátor nemůžeme vysadit u nemocných, kde byl podán z důvodů jiné jasné indikace, tedy při léčbě hypertonika s anginou pectoris, po infarktu, u pacienta léčeného pro arytmiie, srdeční selhání apod.

Indikace k farmakoterapii z hlediska výše krevního tlaku, s ohledem na poškození cílových orgánů a při zhodnocení celkového rizika dle projektu SCORE odpovídají posledním doporučením České společnosti pro hypertenzi.

Pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí mají být léčeni podle stejných zásad jako nemocní

Graf 1. Algoritmus: léčba nově diagnostikované hypertenze



se zvýšeným systolickým i diastolickým krevním tlakem.

Nemocní starší 80 let mají být léčeni stejně jako 55letí, s přihlédnutím ke komorbiditám a vedlejším účinkům léčby.

Je třeba dát přednost lékům s jednoduchým dávkováním 1x denně.

Diskuze

Publikace nových léčebných doporučení BHS/NICE je velmi důležitým krokem pro ošetřující lékaře i jejich pacienty. Jen z analýzy studie ASCOT vyplývá, že zavedením nových léčebných postupů u milionu léčených hypertoniků je možno za 5 let předejít asi 3 000 nových fatálních i nefatálních příhod.

Doporučení vycházejí z rozšířeného množství klinických studií a zařadila ty podstatné, publikované za poslední dva roky. Byla podrobena i farmakoekonomické analýze, která hovoří ve prospěch kombi-

nované, moderní, jen zdánlivě dražší léčby. Měla by být tedy i předmětem seriózní diskuze plátců zdravotního pojištění.

Postupy, které jsou popsány, jsou jednoduché a srozumitelné. Normalizace krevního tlaku je snazší než při dříve zavedeném algoritmu.

Tato doporučení dávají ošetřujícím lékařům jistotu, že při terapii budou využívat moderních možností, všech výhodných vlastností léků, které jsou dobře zdůvodněny teoreticky. Budou mít lepší pocit, že pro ochranu poškození cílových orgánů, endotelu a stěny cévní dělají maximum.

Ke slovu se dostává i plné uplatnění metabolických vlastností nových léků, lékaři na všech úrovních si uvědomují důležitost prevence diabetu pro další osud pacientů.

Lepší orientaci získají lékaři také v dosud trochu chaoticky publikovaných zprávách o menší účinnosti betablokátorů. Je jisté, že role této léko-

vé skupiny ustupuje při terapii hypertenze do pozadí, že jako léky první volby by měly být využity jen u malé, dobře definované skupiny nemocných. Nedotčeny zůstávají ovšem jejich indikace při terapii stavů komplikujících hypertenzi. Je pravděpodobné, že v budoucnu napoví analýza genetického profilu nemocných více o vhodnosti jednotlivých lékových skupin u konkrétních pacientů, při léčbě hypertenze i srdečního selhání. Dnes ale platí, že u většiny pacientů se betablokátor objeví až ve čtyřkombinaci. Otázka novějších betablokátorů, hlavně carvedilolu a nebivololu, zůstává otevřená. Oba mají určité výhody z hlediska příznivějších metabolických účinků a dalších specifických efektů vázaných na příslušnou molekulu.

Nová doporučení jsou velmi benevolentní k terapii nemocných, kteří jsou na betablokátoch dobře kompenzováni, nemusíme tuto léčbu měnit. Změnu postupu můžeme ovšem zvážit nejen u nemocných se špatně korigovaným krevním tlakem, ale i u pacientů s dyslipidemií, potížemi při redukci váhy, s metabolickým syndromem s větším počtem rizikových faktorů.

Závěr

Na grafu je uveden jednoduchý algoritmus, který je možno využít pro snadnou aplikaci nových britských doporučení. Mají svou logiku, jsou dostatečně podložena medicínou založenou na důkazech, jistě se brzy objeví i v doporučeních dalších národních společností.

MUDr. Pavel Havránek

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice a. s.
 B. Němcové 54, 370 87 České Budějovice
 e-mail: havranek@nemcb.cz

Literatura

1. Cressey D. NICE sits on fence in BP controversy. Pulse-i. July 29, 2006. Available at www.pulse-i.co.uk. Accessed July 19, 2006.
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR; 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.
3. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al; the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1685–1697.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE and British Hypertension Society in joint collaboration to review new data on treatment of hypertension. August 26, 2005. Available at www.nice.org.uk. Accessed July 19, 2006.

5. NICE Clinical Guideline 34. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (partial update of NICE clinical guideline 18). London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006. Available at www.nice.org.uk/CG018. Accessed July 19, 2006. ISBN 1 86016 285 1.
6. North of England Hypertension Guideline Development Group. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Centres for Health Services Research Report No 111. University of Newcastle upon Tyne, 2004. Available at <http://www.bhsoc.org>. Accessed July 19, 2006.
7. Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *Lancet*. 2006; 368: 6–8.
8. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 – BHS IV. *J Human Hypertens*. 2004; 18: 139–185.