

Ovlivňuje léčbu hypertenze přítomnost komorbidit?

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Léčba hypertenze není vždy jednoduchou záležitostí, optimální léčebnou strategii ovlivňuje řada faktorů: věk, přidružené choroby, výše krevního tlaku, současně podávané léky, spolupráce nemocného a řada dalších proměnných. Výběr nejvhodnějšího léku, který na jedné straně nejlépe přispěje ke zlepšení prognózy nemocného a na druhé bude dobře tolerován, pak závisí na odhalení a respektování těchto zákonitostí. Předložený souhrn ukazuje, jaké jsou současné názory na léčbu hypertenze u diabetiků, u nemocných s onemocněním ledvin, se srdečním selháním, s chlopenními vadami či u seniorů.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, diabetes, metabolický syndrom, ischemická choroba srdeční, chlopenní vada, senior.

Is hypertension treatment affected by the presence of comorbidities?

Hypertension treatment is not invariably a simple task with the optimal treatment strategy being affected by a number of factors: age, associated conditions, blood pressure level, concurrent medications, patient compliance and numerous other variables. Selecting the most appropriate medication, which on the one hand will best contribute to improving the patient's prognosis and on the other hand will be well tolerated, depends on determining and respecting these features. The present review is concerned with the current opinions on the treatment of hypertension in diabetics, in patients with kidney disease, heart failure and heart valve defects, or in the elderly.

Key words: arterial hypertension, treatment, diabetes, ischaemic heart disease, stroke, nephropathy, heart valve defects.

Interní Med. 2010; 12(1): 8–17

Pandemie kardiovaskulárních chorob je živena relativně nevelkým počtem rizikových faktorů, čtyři z nich – hypertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus a tabakizmus – stojí v pozadí za více než 90 % případů aterosklerotických srdečně či mozkově-cévních onemocnění. I když všechny tyto faktory můžeme účinně léčit či předcházet jejich vývoji, je paradoxem, že stále můžeme být spokojeni s jejich kontrolou sotva u čtvrtiny našich nemocných. Příčin neuspokojivého stavu je mnoho. Prvou je fakt, že hypertenze, dyslipidemie či časná stadia cukrovky se klinicky mnoho neprojevují, neboli ani jinak nezhoršují kvalitu života a svého nositele akutně neohrožují. Motivace k jejich včasnému odhalení a léčbě proto často chybí. Prvá příčina je tedy na straně nemocného. Druhým důvodem je nedostatečná důslednost lékařů v prevenci a léčbě, často zůstáváme stát na půli cesty a netlačíme na docílení optimálních hodnot. Spokojíme se s tlakem kolem 140/90, ale nevyvineme snahu o dosažení tlaku optimálního, tedy kolem 120/80 či níže. Jak však ukazuje řada studií, například recentní studie Cardio-Sis, důsledná léčba hypertenze k optimálním cílovým hodnotám ve srovnání s „obvyklou“ léčbou vede k poklesu výskytu aterosklerotických příhod na polovinu (obrázek 1) (1). Obdobně je to s terapií dyslipidemie a velké rezervy jsou i v těsné kompenzaci cukrovky. Třetí příčinou je skutečnost, že plátc

ani regulační orgány nehodnotí lékaře podle kvality práce, tedy například úspěšnosti léčby, ale spíše podle spotřebovaných prostředků. Přitom právě investice do prevence: postupů usnadňujících odvykání kouření, léčby hypertenze, dyslipidemie i časných stadií diabetu patří z farmakoekonomického hlediska mezi výdaje s nejvyšší návratností.

Vedle těchto obecných příčin nedostatečné kontroly rizikových faktorů, konkrétně hypertenze, se setkáváme s řadou prohřešků v oblasti optimální léčebné strategie. Tento přehled by měl shrnout zásady léčby hypertenze ve specifických situacích a napomoci tak zlepšení stavu.

Léčba hypertenze u diabetiků

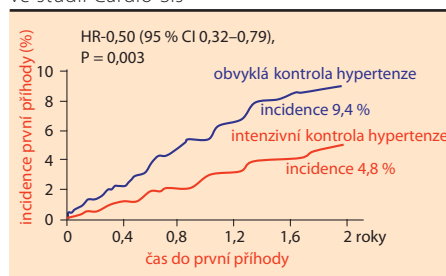
Velkou specifickou skupinou, u které se liší léčba hypertenze od ostatní populace, jsou **dia-**

betici. Léčebná strategie je jiná zejména u diabetiků II. typu s inzulinorezistencí a s dysfunkcí β -buněk, které nejsou schopny zvýšenou sekreci inzulínu dále kompenzovat. Hyperinzulinémie je zpravidla jen jednou metabolickou odchylkou v širší plejádě změn nazývaných souborně **metabolickým syndromem**. Nedílnou složkou tohoto zastřešujícího názvu je též hypertenze. Vedle skutečnosti, že diabetes a hypertenze mají společnou etiopatogenezi v metabolickém syndromu, může být přítomna i vazba jiná, tj. vývoj diabetické nefropatie může být příčinou vývoje sekundární, renální hypertenze.

Nemocní s diabetem II. typu jsou výrazně ohroženi kardiovaskulárními chorobami. Přítomnost hypertenze toto riziko dále velmi významně zvyšuje. Naopak dobrá kontrola hypertenze prognózu zlepšuje. Tak například ve studii UKPDS skupina diabetiků s intenzivní léčbou hypertenze měla proti obdobné skupině s obvyklou léčbou hypertenze o 44 % méně mozkových příhod, o 56 % méně srdečního selhání a o 32 % méně úmrtí na komplikace diabetu (2). Nelze se proto divit, že právě podskupina hypertoniků s diabetem nejvíce získává ze snížení tlaku na **optimální hodnoty TK** (tj. pod 130/80 mm Hg).

Diabetes mellitus II. typu je provázen významnou chronickou aktivací osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA). Zvýšená stimulace

Obrázek 1. Incidence první kardio- nebo cerebrovaskulární příhody či úmrtí ze všech příčin při obvyklé a při intenzivní kontrole hypertenze ve studii Cardio-Sis



Vysoká účinnost amlodipinu
+ ochranný vliv lisinoprilu



Ames[®]s
amlodipine 5mg lisinopril 10mg

Znásobte šanci na dosažení cílů

Zkrácená informace o přípravku: Amesos 10 mg/5 mg tablety. **Složení:** lisinoprilum 10 mg, amlodipinum 5 mg. Viz úplná informace o léku. **Indikace:** Léčba esenciální hypertenze, kde je krevní tlak přiměřeně kontrolován lisinopilem a amlodipinem v dávkách odpovídajících obsahu léčivých látek v přípravku. Viz úplná informace o léku. **Dávkování:** Dospělí - jedna tableta denně. Opatrnosti je potřeba u pacientů s ledvinovým a jaterním poškozením. Viz úplná informace o léku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na lisinopril nebo jakýkoliv jiný inhibitor ACE, na amlodipin nebo jakýkoliv jiný derivát dihydropyridinu, na jakoukoliv pomocnou látku přípravku. Těžká hypotenze. Anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém. Hemodynamicky významná obstrukce výtokové části levé komory mitrální stenóza či kardiogenní šok. Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Nestabilní angina pectoris. Těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** Časté: bolesti hlavy, kašel, závratě, palpace, nauzea, pruritus, ortostatická hypotenze, somnolence, zčervenání, průjem, zvracení, bolest břicha, nauzea, renální dysfunkce, únava, astenie, bolest na hrudi, bolest, malátnost. Viz úplná informace o léku. **Upozornění a interakce:** K podstatnému poklesu krevního tlaku a z toho důvodu k symptomatické hypotenzi může dojít u pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku vzniklé po diuretické léčbě, ztrátě tekutin jiného původu, jako je nadměrné pocení, dlouhodobé zvracení a/nebo průjem. Opatrnosti je třeba u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory a se stenózou mitrální chlopně, s poškozením ledvinové funkce, s jaterním poškozením, s kolagenózou, s imunosupresivní terapií, při užívání alopurinolu nebo prokainamidu, u pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, u pacientů s rizikem rozvoje hyperkalémie. U pacientů léčených inhibitory ACE byl hlášen agioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu, vzácně byl zaznamenán edém střev. Anafylaktický šok byl hlášen u pacientů podstupujících dialýzu pomocí membrány z polyakrylonitrilu, anafylaktoidní reakce byla zřídka hlášena u pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s dextran-sulfátem a během desenzibilizace na jed blanokřídleho hmyzu. Velmi vzácně byla zaznamenána neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. Často byl při podávání ACE inhibitorů zaznamenán kašel. Opatrnosti je třeba při současném podávání látek ovlivňujících hladiny draslíku, jiných antihypertenziv, diuretik, tricyklických antidepresiv/antipsychotik/anestetik/narkotik, alkoholu, alopurinolu, prokainamidu, cytostatik nebo imunosupresiv, antacid, sympatomimetik, antidiabetik, NSAID, lithia, inhibitorů a induktorů CYP3A4. Přípravek Amesos je v těhotenství kontraindikován a nedoporučuje se u kojících matek. Viz úplná informace o léku. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu. **Balení:** 30 tablet v blistru. **Držitel registrace:** Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. **Datum poslední revize textu:** 25.2.2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku. Podrobnější informace získáte u regionálního zástupce nebo na adrese:



Richter Gedeon, Na Strži 65, Praha 4, 140 00, tel.: +420 261 141 200, fax: +420 261 141 201
www.richtergedeon.cz, e-mail: richtergedeon@richtergedeon.cz. Lékařský informační servis: +420 261 141 215

RICHTER GEDEON

Proč vybírat něco jiného?

BEZ RIZIKA!

Předepište svým pacientům vysoce efektivní Kylotan s minimálními nežádoucími účinky, který jim pomůže i při těžké hypertenzi.

Kylotan®

valsartan

80mg

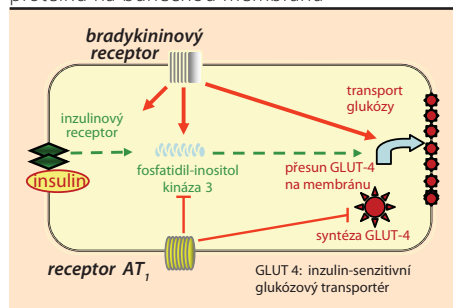
160mg



RICHTER GEDEON

Zkrácená informace o přípravku: Kylotan 40 mg (80 mg, 160 mg), potahované tablety. Složení: valsartanum. Viz úplná informace o léku. Indikace: esenciální hypertenze, nedávný infarkt myokardu (IM). Dávkování: Dospělí: Hypertenze: většinou 80 mg jednou denně, lze zvýšit na 160 mg. U pacientů starších 75ti let, s intravaskulární volumovou deplecí a mírným až středním postižením jater je doporučena úvodní dávka 40 mg. Nedávný IM: Léčbu lze zahájit u klinicky stabilních pacientů nejdříve za 12 hodin po IM. Po počáteční dávce 20 mg dvakrát denně, by měla být dávka valsartanu v průběhu následujících několika týdnů zvyšována na 40 mg, 80 mg a 160 mg dvakrát denně. Současné užívání s ACE inhibitory se nedoporučuje. Viz úplná informace o léku. Kontraindikace: Přecitlivělost na valsartan, sójový olej, podzemnicový olej nebo na kteroukoliv pomocnou látku. Závažné postižení jater, biliární cirhóza a cholestáza. Závažné postižení ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min) a u pacientů podstupujících dialýzu. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Nežádoucí účinky: Časté: posturální závratě, virové infekce, ortostatická hypotenze. Méně časté: srdeční selhání, synkopa, konjunktivitida, vertigo, kašel, epistaxe, průjem, bolest břicha, bolest zad, svalové křeče, myalgie, artritida, hyperkalémie, infekce horních cest dýchacích, faryngitida, sinusitida, hypotenze, únava, astenie, edém, deprese, insomnie, snížené libido. Ve studii VALIANT byly zaznamenány zejména čtyři typy nežádoucích účinků: hypotenze, renální dysfunkce, kašel a angioneurotický edém. Upozornění a interakce: S opatrností by se měly souběžně užívat draslíkové doplňky, diuretika šetřící draslík, doplňky solí obsahující draslík nebo jiné léčivé přípravky, které mohou hladiny draslíku zvyšovat, NSAID a lithium. Opatrnosti je třeba u pacientů se závažnými ztrátami sodíku a/nebo objemu tekutin, s jednostrannou stenózou renální artérie, u pacientů s aortální a mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií, u pacientů s mírným až středně závažným poškozením jater bez cholestázy, u pacientů, jejichž renální funkce mohou záviset na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. pacienti se závažným městnavým srdečním selháním). Přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Užívání antagonistů receptoru angiotenzinu II během prvního trimestru těhotenství se nedoporučuje a během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno. Kojící matky by po dobu užívání valsartanu měly přestat kojit. V případě řízení a obsluhy strojů by se mělo brát v úvahu, že se může objevit ortostatická hypotenze, závratě nebo malátnost. Viz úplná informace o léku. Uchovávání: Blistr: Uchovávejte při teplotě do 30°C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Balení: blistr nebo lahvička s obsahem 7, 14, 28, 56, 98 a 280 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Držitel registrace: Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko. Datum poslední revize textu: 4.3. 2009. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, se Souhrnem informací o přípravku. Podrobnější informace získáte u regionálního zástupce nebo na adrese: Richter Gedeon, Na Strži 65, Praha 4, 140 00, tel.: +420 261 141 200, fax: +420 261 141 201, www.richtergedeon.cz, e-mail: richtergedeon@richtergedeon.cz. Lékařský informační servis: +420 261 141 215.

Obrázek 2. Protichůdný vliv stimulace receptoru AT_1 a bradykininového receptoru na efekt inzulínu. Stimulace angiotenzinového receptoru vede k nižší aktivaci syntézy inzulín-senzitivního glukózového transportéru GLUT-4 i k útlumu jeho přesunu na buněčnou membránu – výsledkem je omezení vstupu glukózy do buňky. Naopak aktivace bradykininového receptoru stimuluje přesun tohoto transportního proteinu na buněčnou membránu



angiotenzinového receptoru AT_1 s sebou nese sníženou expresi inzulín-senzitivního glukózového transportéru GLUT-4 zajišťujícího vstup glukózy do skeletálního svalstva na úrovni buněčné membrány (obrázek 2). Vedle inzulínorezistence s sebou zvýšená hyperaktivace receptorů AT_1 přináší vyšší riziko hypertenze (při sníženém vylučování sodíku a vody a při vazokonstrikci), remodelace levé komory a cévní stěny (při zvýšené periferní rezistenci), prokoagulační stav (při aktivaci trombocytů a útlumu fibrinolýzy), potencuje vývoj a progresi nefropatie (při zvýšení intraglomerulárního tlaku a endoteliální dysfunkci) či srdečního selhání (při zvýšené zátěži levé komory). Všechny tyto pochody negativně ovlivní průběh a komplikace diabetu, a proto je nutno právě u diabetiků osu RAA účinně inhibovat. Požadavek této blokady nevychází jen z teoretických předpokladů, ale zejména z výsledků řady klinických studií (GISSI-3, TRACE aj.), které dokumentovaly, že diabetici z blokady profitují více než nediabetici. Pozorován byl téměř 50% pokles výskytu náhlé smrti, recidivy infarktu či srdečního selhání proti obdobně léčeným nediabetikům (2, 3).

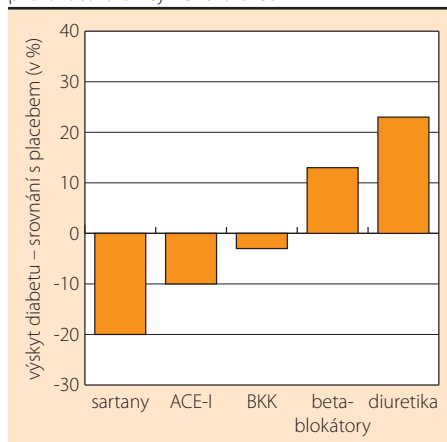
Z uvedených důvodů jsou u diabetiků léky první volby farmaka blokující systém renin-angiotenzin-aldosteron, tedy **inhibitory ACE, sartany** či nová skupina **inhibitorů reninu** (jediným registrovaným přípravkem je zatím aliskiren). Důvody pro blokadu hyperaktivované osy RAA jsou nejméně dva. Předně všechny tyto lékové skupiny zlepšují kontrolu diabetu, snižují výskyt diabetu v rizikové populaci a opožďují výskyt některých diabetických i kardiovaskulárních komplikací. Jednoznačně doložen je efekt všech tří skupin u **diabetické nefropatie**. U této diagnózy máme jako u jediné doklady o výhodnosti kombinace inhibitorů ACE se sartany. Metaanalýza

efektu přidání sartanu ke stávající léčbě inhibitory ACE u nemocných s diabetickou nefropatií a s proteinurií vedla totiž k poklesu proteinurie o třetinu až polovinu (4). Nicméně k doložení efektu této kombinace na zpomalení progresu nefropatie bude nutno provést delší longitudinální studii, samotný pokles proteinurie totiž nemusí vést ke zlepšení prognózy.

Zajímavá je otázka, zda u diabetu jsou výhodnější inhibitory ACE či blokátory receptorů AT_1 – sartany. Dalo by se předpokládat, že inhibitory ACE budou, díky zvýšení metabolicky pozitivně působícího bradykininu, účinnější. Dvě velké metaanalýzy však ukázaly obdobný preventivní účinek na výskyt diabetu. Ve srovnání s diuretiky klesl výskyt nově zjištěného diabetu o 20–60% jak při léčbě inhibitory ACE, tak při léčbě sartany, ve srovnání s placebem se pak snížila incidence opět identicky, tj. o 15–30%, v průměru o 22% (5, 6). Při porovnání základní řady antihypertenziv podávaných v monoterapii na incidenci diabetu pak vyplývá, že nejvýhodnější je blokáda osy RAA, poté blokátory kalciového kanálu, méně již β -blokátory a nejméně vhodná jsou diuretika (obrázek 3).

Do kombinace s inhibitory ACE či se sartany jsou pro diabetiky výhodné zejména metabolicky neutrální **blokátory kalciového kanálu**. Podobně jako u diabetu též u nemocných s **metabolickým syndromem** volíme přednostně inhibitory ACE či sartany spolu s blokátory kalciového kanálu. Naopak u obou skupin nemocných nejsou vhodné k léčbě hypertenze β -blokátory v kombinaci s diuretiky či obě skupiny v monoterapii. Důvodem je negativní metabolický účinek těchto antihypertenziv, byť mechanismus jeho navození se liší. U diuretik je příčinou inzulínorezistence hyperaktivace systému RAA

Obrázek 3. Relativní výskyt nově zjištěného diabetu při léčbě různými antihypertenzivy ve srovnání s placebem. Je patrný příznivý efekt blokady RAA, neutrální blokátory kalciového kanálu a negativní β -blokátory a zejména diuretik



po stimulaci osmo-, volumo- i baroreceptorů v juxtaglomerulárním aparátu a vyplavení reninu. Hyperaktivace osy RAA pak výše uvedeným mechanismem vede k inzulínorezistenci. Při kombinaci diuretik s inhibitory osy RAA, tj. s inhibitory ACE či se sartany, se tento efekt nemůže uplatnit, a proto tato kombinace negativní metabolický účinek již nemá. Tedy pokud u diabetika chceme podávat diuretika, pak vždy současně s inhibicí osy RAA.

Příčin zhoršení glukózového hospodářství je u „čistých“ betablokátorů, zejména betablokátorů neselektivních, více. Uplatní se stimulace glykogenolýzy s navozením glukoneogeneze (hyperaktivací receptorů α_1), snížení sekrece inzulínu (hyperaktivací receptorů α_2) a v neposlední řadě snížená utilizace glukózy v kosterním svalstvu při poklesu tkáňové perfuze na podkladě zvýšení periferní rezistence. V souladu s těmito teoretickými poznatky je prakticky důležitá skutečnost, že některé β -blokátory s přídatným vazodilatačním účinkem senzitivitu k inzulínu naopak zvyšují a postrádají tak negativní metabolický dopad. Doklady o příznivém či alespoň neutrálním působení na glycidový metabolismus máme pro $\alpha+\beta$ blokátor **karvedilol**, oxid dusnatý uvolňující selektivní blokátor **nebivolol** či β_1 blokátor s β_2 stimulačním působením **celiprolol**. U diabetiků či u osob s vysokým rizikem cukrovky (obézní, s pozitivní rodinnou anamnézou či s vyšší glykemií nalačno) bychom měli tuto skupinu – metabolicky příznivých β -blokátorů – preferovat. U všech β -blokátorů musíme nemocného s diabetem léčeného inzulínem, antidiabetiky na bázi sulfonylei či glynidů upozornit na možnost potlačení příznaků hypoglykemie (hlad, třes, pocení, nervozita, palpitace a tachykardie), tedy jejího maskování.

Shrneme-li, pak u diabetiků či osob s vysokým rizikem vývoje cukrovky volíme přednostně antihypertenziva inhibující systém RAA, tedy inhibitory ACE nebo sartany, do kombinace pak přidáváme nejlépe blokátory kalciového kanálu. Padne-li naše volba na diuretika, pak vždy spolu s inhibitory ACE či se sartany, které negativní vliv na metabolismus eliminují. Při výběru optimálního blokátoru adrenergních receptorů β jsou výhodné metabolicky neutrální β -blokátory, zejména karvedilol, nebivolol, resp. celiprolol. Zcela jistě se vyhneme primární kombinaci diuretika a čistého β -blokátoru.

Léčba hypertenze u nemocných s dyslipidemií

Více než třetina hypertoniků má rovněž **dyslipidemii**. Bohužel některá antihypertenziva

svým metabolickým účinkem mohou dyslipidemií nepříznivě ovlivnit. Naštěstí toto ovlivnění je klinicky daleko méně závažné, nežli tomu bylo u diabetu.

Máme doklady, že **neselektivní β -blokátory** mohou mírně zvýšit triglyceridémii (+10%) a snížit hladinu HDL-cholesterolu (-5%), dat pro **kardioselektivní betablokátory** je daleko méně, v běžně užívaných dávkách je účinek na lipidové spektrum malý (7). Efekt β -blokátorů na lipidové spektrum je pravděpodobně dán inhibicí účinku adrenergických receptorů β_2 a β_3 na lipolýzu a relativní hyperstimulací adrenergických receptorů α při inhibici receptorů β . Důležitým poznatkem z posledních let je zjištění, že ne všichni léčení mají stejnou metabolickou odpověď k β -adrenergní blokádě. Nositelé amino-terminálního polymorfismu β_2 -adrenergního receptoru typu Gln27Glu27 mají výrazně větší dopad adrenergní blokady na hypertriglyceridémii nežli ostatní populace a tento polymorfismus je též spojen s obezitou a steatózou jater (8).

Výraznější, srovnáváme-li s β -blokátory, je dopad **diuretik** na lipidogram. Diuretika snižují hladinu HDL-cholesterolu (-5%) a zvyšují hladinu LDL-cholesterolu řádově o 10% a triglyceridů až o 20%. Primárním krokem je zřejmě inzulinorezistence navozená diuretiky aktivací osy RAA. Vzhledem k tomu, že hepatální produkce velmi nízkodenzitních lipoproteinů (VLDL) je pod kontrolou inzulinu, vede snížená odpověď jater na působení inzulinu k nadprodukci VLDL a k hypertriglyceridémii. Snížení hladiny HDL-cholesterolu je dáno zřejmě stimulací transportního proteinu pro esterifikovaný cholesterol (CETP) navozeným inzulinorezistencí. Vyšší obrat, resp. katabolismus cholesterolu vázaného v partikulích HDL tak vede k mírnému poklesu hladiny HDL-cholesterolu (9). Zamyslíme-li se nad tímto mechanismem účinku, pak by toto snížení nemuselo být naprosto na závalu, nemění se totiž kapacita HDL pro reverzní transport cholesterolu z tkání. Nutno uvést, že práce sledující dopad diuretik na metabolismus lipidů jsou starší, z doby, kdy byly podávány podstatně vyšší dávky, nežli je tomu dnes. Pravděpodobně nízké dávky diuretik, které podáváme v posledních dvou desetiletích, budou mít negativní dopad na lipidogram menší. Doklady o působení diuretik v kombinaci s inhibitory osy RAA pak chybí.

Ostatní antihypertenziva – inhibitory ACE, sartany či α -blokátory – mají díky svému příznivému působení na inzulinovou odpověď dopad na lipidový metabolismus mírně pozitivní, blokátory kalciového kanálu se chovají z metabolického hlediska neutrálně. Z těchto

důvodů proto volíme k léčbě hypertenze u nemocných s hypertriglyceridemií či s nízkou hladinou HDL-cholesterolu některé z metabolicky neutrálních antihypertenziv, tj. z **inhibitorů ACE, sartanů a blokátorů kalciového kanálu**. Je-li kombinace jednoho z léků inhibujících osu RAA s blokátorem kalciového kanálu nedostatečná, pak bychom měli volit u nemocných s anamnézou cerebrovaskulárního postižení přednostně **diuretikum**, či při kardiovaskulární anamnéze **β -blokátor**.

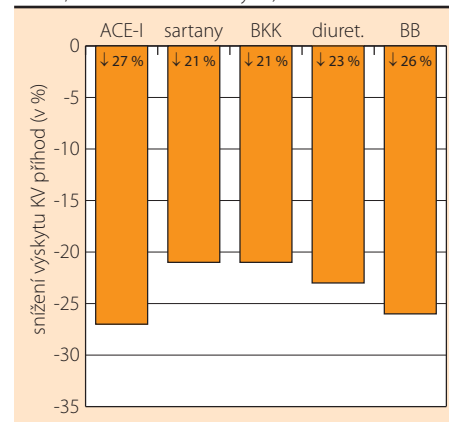
Zajímavé, dosud však dalšími prospektivními studiemi neověřené, jsou závěry z post-hoc (předem nedefinované) analýzy dvou velkých statinových studií (REGRESS a ASCOT-LLA) svědčících pro příznivý efekt komedikace blokátorů kalciového kanálu, zejména amlodipinu se statiny na ovlivnění prognózy nemocných (2). Potěšující byl více než trojnásobný pokles výskytu kardiovaskulárních příhod při kombinaci atorvastatinu s metabolicky neutrálními antihypertenzivy amlodipinem a perindopilem proti komedikaci téhož statinu s diuretikem a β -blokátorem (pokles příhod o 54%, resp. o 17%). Dopad na vlastní lipidogram byl překvapivě v obou skupinách stejný. Pokud se tedy jedná o kauzální vztah, pak nejde o vliv zprostředkovaný ovlivněním lipidogramu.

U nemocných léčených lipofilními statiny metabolizovanými izoenzymy CYP3A4 (simvastatin, lovastatin a atorvastatin) nutno upozornit, že non-dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu (verapamil či diltiazem) jsou významnými inhibitory CYP3A4 a mohou tak zvýšit expozici zejména simvastatinu a lovastatinu do toxických hodnot. Proto se raději této kombinaci vyhneme a volíme buď blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu (např. amlodipin), nebo statin nemetabolizovaný výše uvedenou oxidázou, tj. rosuvastatin, fluvastatin či pravastatin.

Léčba hypertenze u nemocných s manifestací chorob na podkladě aterotrombózy

Další velkou skupinou jsou nemocní s orgánovým postižením na podkladě **aterotrombózy**, tj. s ischemickou chorobou srdeční, s cerebrovaskulárním postižením či s ischemickou chorobou dolních končetin. U nemocných s **anginou pectoris** je výhodná kombinace β -blokátoru s blokátorem kalciového kanálu, optimálně s amlodipinem, která vedle antihypertenzního účinku **sníží výskyt stenokardií a zlepší toleranci zátěže**. Pozitivní dopad na **prognózu** nemocných s chronickými formami ICHS, zejména

Obrázek 4. Analýza dopadu léčby hypertenze různými skupinami antihypertenziv ve studii Health Technology International Assessment na snížení výskytu **kardiovaskulárních** příhod (analýza > 200 studií, > 40 tisíc nemocných)

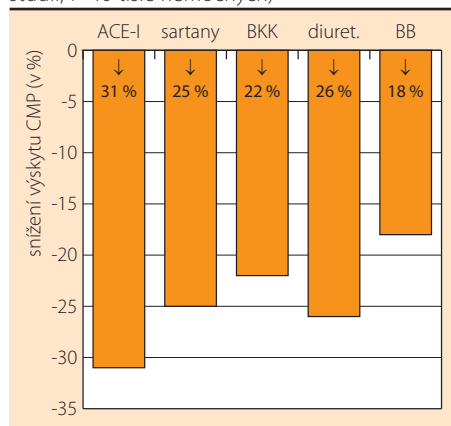


po infarktu myokardu, mají nejen **β -blokátory**, ale i **inhibitory ACE**, konkrétně perindopril či ramipril nebo **sartany**, konkrétně telmisartan (obrázek 4). Optimální volbou antihypertenziv při ICHS se z tohoto hlediska jeví kombinace **inhibitorů ACE, β -blokátoru a blokátoru kalciového kanálu dihydropyridinové řady** (optimálně amlodipinu). Komedikaci β -blokátoru s verapamilem či diltiazemem se raději vyhneme pro riziko síňo-komorových převodních blokády. Toto pravidlo však neplatí absolutně, v situacích, kdy potřebujeme zpomalit síňo-komorové vedení (zejm. při fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor), snížit komorovou dráždivost či zpomalit tvorbu vzruchu v sinusovém uzlu je naopak tato kombinace výhodná.

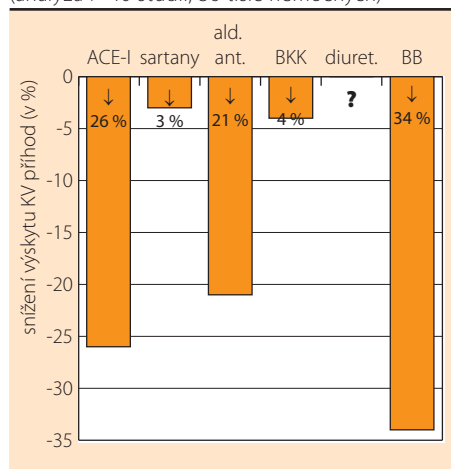
U nemocných po **iktu** nebo po **tranzitorní mozkové ischemii** (TIA) budou antihypertenzivem první volby inhibitory ACE (event. sartany), užití zpravidla v kombinaci s blokátory kalciového kanálu či s diuretiky thiazidového typu nebo s indapamidem. Na rozdíl od nemocných s ischemickou chorobou srdeční volíme β -blokátory až do multikombinace antihypertenziv. V řadě metaanalýz porovnávajících dopad různých antihypertenziv na výskyt cerebrovaskulárních příhod (tj. iktů a tranzitorních mozkových atak) či na jejich recidivu se ukázalo, že největší účinek byl pozorován při blokádě osy RAA inhibitory ACE či sartany. Naopak, β -adrenergní blokáda měla ze všech antihypertenziv první řady účinek nejmenší (obrázek 5). Setkáváme se tak s odlišným působením β -blokátorů na prevenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod. Naopak inhibice osy RAA měla efekt na profylaxi obou typů příhod (srdečních i mozkových) účinek optimální.

Velmi opatrní musíme být v léčbě hypertenze u nemocných s **akutní a subakutní moz-**

Obrázek 5. Analýza dopadu léčby hypertenze různými skupinami antihypertenziv ve studii Health Technology International Assessment na snížení výskytu **cerebrovaskulárních** příhod (analýza > 200 studií, > 40 tisíc nemocných)



Obrázek 6. Analýza dopadu léčby chronického srdečního selhání různými skupinami léků užívaných též k léčbě hypertenze v analýze Health Technology International Assessment na snížení mortality a výskytu cerebro- či kardiovaskulárních příhod (analýza > 40 studií, 36 tisíc nemocných)



kovou příhodou. Rozhodně je nutno se vyvarovat poklesu tlaku s následnou hypoperfuzí hraničních oblastí kolem ischemického ložiska. Doporučovány jsou v této fázi příhody hodnoty systolického tlaku kolem 150–169 a diastolického tlaku 100–110 mm Hg, tedy významně vyšší nežli u nemocného s chronickými formami cerebrovaskulárního postižení. Při akutní ischemické či hemoragické mozkové příhodě tak opatrně podáváme antihypertenziva až od krevního tlaku 170–180/100–105 a vyšších. Po odeznění akutní fáze opět tlak postupně snižujeme na cílovou hodnotu.

Také u nemocných s **ischemickou chorobou dolních končetin** (ICHDK), s klaudikacemi či s asymptomatickými formami aterosklerotického postižení dáváme přednost vazodilatačně působícím **blokátorům kalciového kanálu**, **inhibitorům ACE** či **sartanům**. Diuretika a β -blokátory volíme až do multikombinací.

Neplatí již, že β -blokátory u ICHDK nepodáváme. S dříve popisovaným výrazným vazospastickým efektem s pocitem „chladných nohou“, typickým pro neselektivní β -blokátory, se dnes u vysoce kardioselektivních blokátorů či β -blokátorů s vazodilatačním účinkem (karvedilol či nebivolol) nesetkáváme.

Léčba hypertenze u nemocných se srdečním selháním

Řada hypertoniků má manifestní či latentní **insuficienci levé srdeční komory**. Za této situace jsou výhodná antihypertenziva zlepšující kvalitu života i prognózu těchto nemocných: **β -blokátory** či lépe kombinovaný semiselektivní **α , β -blokátor** – karvedilol, **inhibitory ACE** a **inhibitory aldosteronových receptorů** spironolakton, ev. eplerenon. Všechna tato antihypertenziva mají doložen výrazně pozitivní efekt na výskyt kardiovaskulárních komplikací a na celkovou mortalitu u nemocných se srdečním selháním neohledně na přítomnost hypertenze (obrázek 6). Ve srovnání s inhibitory ACE mají sartany účinek podstatně menší, dopad na celkovou mortalitu dokumentován nebyl. Diuretika u nemocných s hypertenzí a se srdečním selháním volíme přednostně při známkách **retence tekutin**, pak volíme u méně významné retence diuretika thiazidové řady (zejm. hydrochlorothiazid, chlorthalidon) či u plicního městnání či při masivnějších otocích kličková diuretika, v našich podmínkách zejm. furosemid. O dopadu diuretické léčby na prognózu nemocných nevíme mnoho, neproběhla a zdá se, že ještě dlouho neproběhne kontrolovaná klinická studie vůči placebo, etický problém s neposkytnutím dobrodinné diuretik dušnému nemocnému s plicním městnáním je příliš velký. Jedinou studií v této oblasti je studie TORIC, která byla sice malá, nicméně dokumentovala, že nižší výskyt hypokalemie při léčbě torasemidem oproti skupině léčené furosemidem vedl k poklesu kardiovaskulární mortality (10). Podobně – lepší prognózu – měli nemocní léčení kličkovými diuretiky v kombinaci s kalium-šetřícími diuretiky proti nemocným léčeným pro srdeční selhání pouze kličkovými diuretiky. Na závěr nutno zdůraznit, že u nemocných s hypertenzí a se srdečním selháním se přísně vyvarujeme navození hypokalemie, její dopad na selhávající myokard je maligní: vedle dalšího poklesu kontraktility vede deplece kalia ke snížení fibrilačního prahu a k riziku arytmií (11).

Vzhledem k tomu, že léčba srdečního selhání se vymyká cíli tohoto článku, není výhodné se problematikou zabývat obsírněji, zmiňme jen

antihypertenziva, která bychom nemocnému se srdečním selháním podávat neměli. Velmi přísně jsou při přítomnosti srdečního selhání či zhoršené funkce levé srdeční komory **kontra-indikována** non-dihydropyridonové blokátory kalciového kanálu – verapamil a diltiazem. Kvůli jejich významnému negativně inotropnímu (kardiodepresivnímu) účinku dochází ke zhoršení funkce levé komory a dokumentováno je i zhoršení prognózy nemocných (studie DAVIT II aj.). Obdobně se vyhýbáme centrálně působícím antihypertenzivům – moxonidinu a per analogiám je nutná opatrnost i u rilmenidinu. Důvodem je zvýšení mortality nemocných se sníženou funkcí levé komory při léčbě moxonidinem (studie MOXCOM).

Léčba hypertenze u nemocných s chlopenními vadami či s fibrilací síní

Velmi zajímavá a málo diskutovaná je otázka optimálního výběru antihypertenziva při koincidenci hypertenze s **chlopenními vadami**. Problematika je důležitá, neboť změny v srdeční frekvenci či tlaku v levé síni ovlivní plnění levé komory u mitrálních vad, u aortálních vad naopak podceňujeme riziko koronární hypoperfuze při poklesu diastolického tlaku navozeném vazodilatací. U nemocných s **mitrální stenózou** jsou výhodné β -blokátory, prodloužení diastoly totiž zlepší plnění levé komory a klesá plicní kongesce. Opatrně však titrujeme diuretika, snížení tlaku v levé síni může naopak plnění komory omezit. Při **mitrální insuficienci** volíme mezi **inhibitory ACE**, **sartany**, **blokátory kalciového kanálu** či **diuretiky**. Tato léčba může snížit městnání v malém oběhu a zvýšit minutový výdej.

Problematický je výběr antihypertenziv u **stenózy aortální chlopně**. Velmi opatrně titrujeme inhibitory ACE, β -blokátory a diuretika, **hlídáme, aby nedošlo k poklesu diastolického tlaku s koronární hypoperfuzí**. Z tohoto hlediska nepodáváme blokátory kalciového kanálu. Naopak u **aortální insuficienci** jsou vazodilatační typy blokátorů kalciového kanálu či inhibitory ACE výhodná – zlepšují srdeční výdej a klesá plicní kongesce. Přísně však hlídáme, aby nedošlo k nežádoucímu poklesu diastolického tlaku. Pro riziko zvýraznění regurgitace při prodloužení diastoly nepodáváme β -blokátory.

Léčba hypertenze u nemocných s onemocněním ledvin

Kardiovaskulární onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí u nemocných s **chronickými chorobami ledvin**. Přidružená renální nedosta-

tečnost na druhé straně výrazně (tj. asi o třetinu) zhoršuje prognózu nemocných s různými formami ICHS či se srdečním selháním, makroalbuminurie zvyšuje kardiovaskulární mortalitu ještě výrazněji. Proto úspěšná léčba hypertenze při renálním postižení je velmi důležitá a je vhodné uvést její specifika.

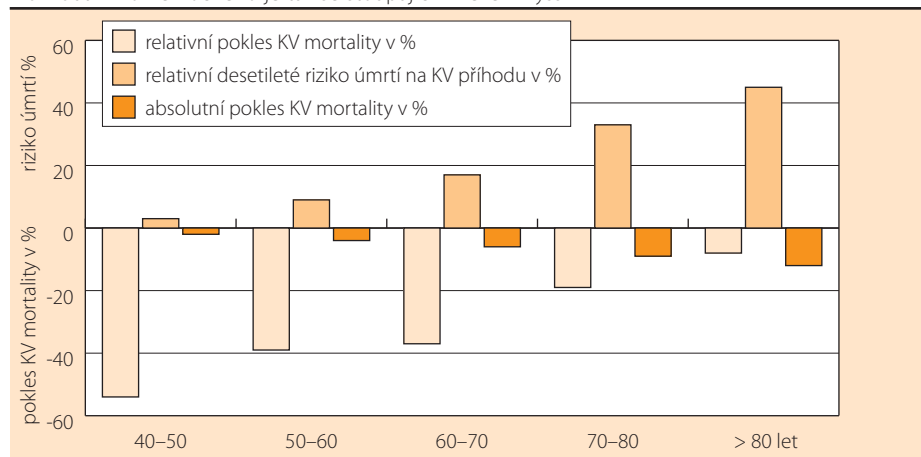
Léky první volby jsou **inhibitory ACE, sartany** či jejich **kombinace**. Je opakovaně doloženo zpomalení progresu renálního selhání, proteinurie i zlepšení morbidit/mortality u diabetiků i v obecné populaci při blokádě systému RAA (MICRO-HOPE, IRMAII, RENAAL, IDNT aj.) (2). Pro užití inhibitorů ACE či sartanů u různě pokročilého renálního selhání není stanoveno žádné omezení. Hlídkáme však hladinu kalie, její zvýšení by mělo být signálem k úpravě dávky či přidání thiazidového či kličkového diuretika. Podobně kontrolujeme po nasazení léčby renální funkce, nicméně vzestup kreatininémie do 30–40% není pokládán za kontraindikaci pokračování v léčbě. Významný pokles glomerulární filtrace by však měl být signálem k pátrání po případné stenóze renální tepny či volumové depleci. Do kombinace s inhibitory ACE či se sartany preferujeme diuretika, při zachovaných renálních funkcích thiazidová, v pokročilejších fázích choroby kličková (furosemid). Ve všech fázích postižení ledvin můžeme s výhodou podat též blokátory kalciového kanálu.

Léčba hypertenze u seniorů

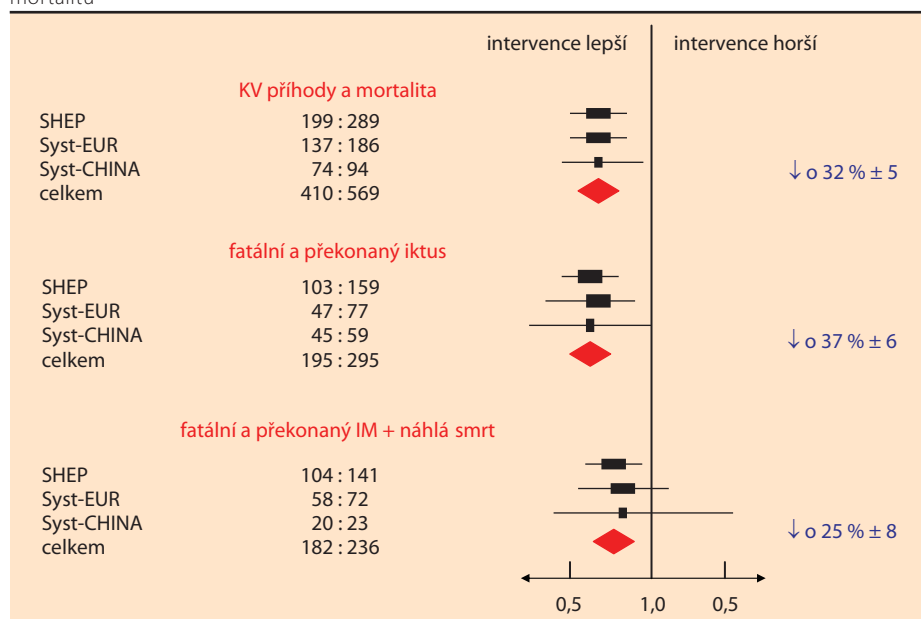
Arteriální hypertenzí jsou postiženi zejména lidé starší. I když jistě nelze vyšší věk pokládat za komorbiditu, léčba seniora s hypertenzí má svá specifika, kterým je dobře se věnovat. Často se totiž v ordinacích léčba hypertenze právě u seniorů podceňuje. Zatímco v celé populaci je prevalence hypertenze kolem 35%, v šesté a vyšší dekádě výskyt závažně narůstá. S prodloužením lidského věku a se stárnutím populace můžeme počítat, že v našich ambulancích budeme mít, či již dokonce v současnosti máme polovinu našich každodenních nemocných – hyperteniků.

Zda léčit arteriální hypertenzi, zejména **hypertenzi systolickou** u seniorů, řešila řada studií v devadesátých letech. Zmíníme jen studie SHEP, STOP-1, STOP-2, MRC-E či SYST-EUR (2). Bylo doloženo, že nemocní v sedmé a osmé věkové dekádě profitovali z antihypertenzní léčby více než nemocní mladší. Relativní riziko kleslo sice u starších nemocných méně, díky vyššímu výskytu mortality a morbidit však bylo absolutní zlepšení prognózy větší (obrázek 7). Metaanalýzy řady studií shodně ukázaly, že léčba hyperten-

Obrázek 7. Vztah mezi relativním a absolutním poklesem rizika v závislosti na četnosti výskytu události a na věku nemocného. Relativní pokles KV rizika při léčbě hypertenze se snižuje s věkem, avšak kvůli stoupajícímu riziku příhody ve vyšším věku se absolutní pokles příhod naopak zvyšuje. Prospěch pro individuálního nemocného je tak se stoupajícím věkem vyšší



Obrázek 8. Dopad léčby systolické hypertenze u seniorů na kardiovaskulární morbiditu a celkovou mortalitu



ze osob starších 60 let je spojena s poklesem výskytu koronárních příhod o čtvrtinu, s téměř 40% poklesem mozkových příhod, s poklesem výskytu srdečního selhání o polovinu a kardiovaskulární mortality o čtvrtinu (obrázek 8). Efekt byl větší u nemocných s vyšším tlakem a u osob starších. Bohužel kategorie hyperteniků starších 80 let byla ve studiích málo zastoupena a léčbu těchto nemocných jsme dlouho indikovali pouze per analogiam. Teprve výsledek studie HYVET, provedené u hyperteniků starších 80 let, potvrdil, že i u seniorů v nejvyšší věkové kategorii měla antihypertenzní léčba význam. Cílový tlak v této studii nedosahoval normotenze, byl stanoven dosažením hodnot pod 150/90, nemocní byli léčeni diuretikem indapamidem a inhibitorem ACE perindopilem. Výsledek potvrdil předpoklad výhodnosti léčby hypertenze též v nejstarší populaci, snížen byl nejen výskyt

kardio- a cerebrovaskulárních příhod, ale také celková mortalita klesla o pětinu.

Podívejme se nejprve, jaká jsou **specifika léčby hypertenze ve vztahu k věku**. U mladších hyperteniků hraje významnou roli zvýšený srdeční výdej, zatímco periferní rezistence bývá normální. Naproti tomu u seniorů je významnou etiopatogenetickou složkou **pokles pružnosti velkých cév a zvýšení cévní rezistence**. Z uvedených důvodů po šedesátce volíme přednostně léky snižující periferní rezistenci a udržující dostatečný srdeční výdej. Navíc v tomto věku již klesá citlivost k inzulinu a významně se zvyšuje výskyt diabetu II. typu. O to více proto u seniorů musíme dbát na příznivý metabolický profil zvolených antihypertenziv. Těto charakteristiky nejlépe odpovídají léky ze skupiny **inhibitorů ACE** či **sartanů** a **blokátorů kalciového kanálu**. Teoretický předpoklad preference inhibitorů

ACE, sartanů či blokátorů kalciového kanálu má podporu v analýze výsledků klinických studií u téměř 150 tisíc nemocných. U nemocných do šesté věkové dekády byl ve studiích srovnávacích β -blokátory s ostatními antihypertenzivy patrný mírný trend ve prospěch β -blokátorů, naopak od sedmé dekády byl pozorován při léčbě β -blokátory, ve srovnání s novějšími antihypertenzivy, vyšší výskyt cévních mozkových příhod (12, 13).

Obecně nutno zdůraznit, že zejména u starších nemocných volíme přednostně přípravky s dlouhou dobou působení, musíme totiž počítat se zapomnělostí a s častějším vynecháváním dávek. Poločas účinku nad 24 hodin tak zajistí kontrolu hypertenze i při jednorázovém vynechání léku. Ze skupiny **inhibitorů ACE** mají takovýto dlouhý poločas perindopril ($t_{1/2} \approx 25$ hod.) a spirapril ($t_{1/2} \approx 40$ hod.), ze **sartanů** pak telmisartan ($t_{1/2} \approx 24$ hod.). Ze skupiny **blokátorů kalciového kanálu** volíme optimálně z dlouhodobě působících blokátorů dihydropyridinového typu, optimální se jeví amlodipin ($t_{1/2} \approx 35\text{--}50$ hod.). Pro podávání verapamilu a diltiazemu máme sice oporu v klinických studiích, nicméně u seniorů bych se jim raději vyhnul. Důvodů je řada. Prvým je častá zácpa, se kterou se setkáváme u verapamilu. Druhým je negativně inotropní a negativně dromotropní účinek, který může oběhový stav nemocného rovněž zkomplikovat, a třetím důvodem je skutečnost, že jak verapamil, tak diltiazem jsou významnými inhibitory metabolismu řady léků (některých statinů, antiarytmik, steroidních hormonů, antibiotik, psychofarmak či hypnotik).

Jak je tomu u seniorů s podáváním **diuretik**? Obecně platné je tvrzení, že diuretika by neměla chybět v žádné kombinaci tří a více antihypertenziv. To platí jistě i u starších nemocných. Nemáme sice dostatek studií s kombinovanou léčbou u seniorů. Nicméně ve studii SHEP u nemocných nad 60 let se systolickou hypertenzí byla léčba chlorthalidonem významně účinnější (pokles iktů o 36 %, závažných kardiovaskulárních příhod o 32 % a celkové mortality o 13 %) než placebo. Také kombinovaná léčba diuretikum/betablokátor či blokátor kalciového kanálu/inhibitor ACE vedla ve studii STOP – hypertension 2 ke stejnému ovlivnění mortality a morbidit. Horší efekt diuretik, ve srovnání s jinými skupinami, prokázán nebyl. Na druhé straně je nepochybné, že diuretika mají **negativní účinek na glycidový a lipidový metabolismus**. Abychom tento efekt minimalizovali, volíme kombinace diuretik s metabolicky pozitivně působícími antihypertenzivy (tj. s inhibitory ACE či se sar-

tany) a podáváme diuretika v nižších dávkách. Nepřekračujeme u hydrochlorothiazidu dlouhodobou dávku 25 mg denně, u chlorthalidonu 12,5 mg denně a indapamidu 2,5 mg denně. Riziku navození deplece draslíku, které je u starších nemocných konzumujících málo zeleniny a ovoce reálné, se vyhneme kombinací saluretik s diuretiky šetřící kalium, s inhibitory ACE či se sartany a častějšími kontrolami kalemie.

Rovněž **β -blokátory** indikujeme u starších nemocných až do kombinační léčby s inhibitory ACE, se sartany či s blokátory kalciového kanálu dihydropyridinové řady (amlodipin, felodipin, lacidipin aj.). Je-li hypertenze kombinována s ICHS, s chronickým srdečním selháním či s řadou typů tachyarytmií, neměly by betablokátory v žádném případě chybět. Pro potenciaci negativních metabolických dopadů se zpravidla vyhneme dvojkombinaci β -blokátorů s diuretiky, nicméně u rezistentních hypertoniků však do antihypertenzních „koktejlů“ jistě betablokátory s diuretiky bez obav užijeme, opět však až po nasazení inhibitorů ACE či sartanů. Při výběru β -blokátoru volíme jistě kardioselektivní (jiná již ani nejsou dostupná), dále trváme na dlouhé době účinku (betaxolol, bisoprolol či metoprolol ve formě ZOK) a pro nižší výskyt centrálních nežádoucích účinků jsou výhodnější betablokátory hydrofilní – opět bisoprolol nebo betaxolol. Třetí ze silné trojky β -blokátorů – metoprolol – je jistě vhodný i u seniorů, péče o nemocného však vyžaduje zvýšenou pozornost pro vyšší průnik do CNS s centrálními nežádoucími účinky, větší interindividuální variabilitu efektu a větší potenciál k lékovým interakcím (zejména s amiodaronem nebo s cimetidinem, které jeho metabolismus inhibují).

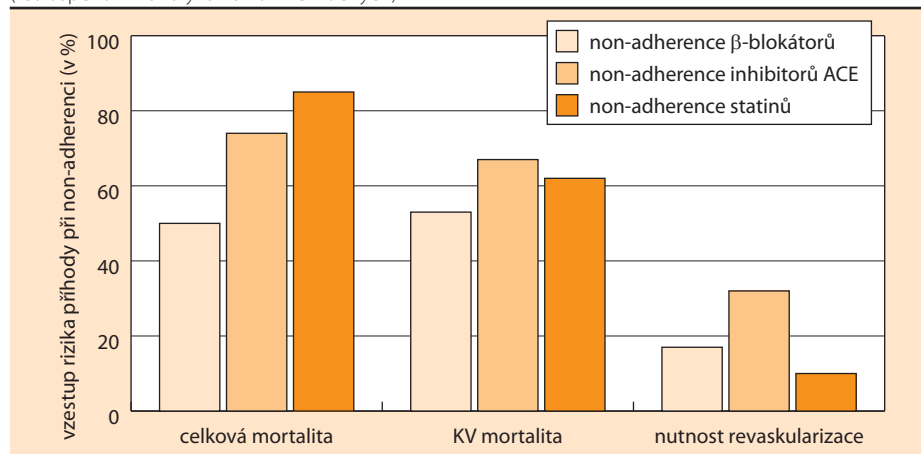
Z hlediska antihypertenzního účinku má zásadní důležitost **léková interakce antihypertenziv se všemi nesteroidními antirevmatiky**

(NSA). Bohužel nekontrolované užívání antirevmatik je u starších nemocných časté. Dá se říci, že i krátkodobé podávání NSA výrazně oslabuje antihypertenzní účinek a výsledný vzestup tlaku je pak více než překvapivý. Pro nemocné s hypertenzí proto raději volíme místo antirevmatik analgetika (např. paracetamol či kyselinu acetylsalicylovou) nebo při vyšší intenzitě bolesti tramadol.

Paralelně s farmakoterapií je vhodné upravit **životosprávu**. Každý, kdo má zkušenosti s nemocnými „třetího věku“, však se mnou bude souhlasit, že dosáhnout větších úspěchů při změně zafixovaných životních návyků je iluzorní. Této skutečnosti si byl vědom již jeden ze zakladatelů světové hypertenziologie prof. Vančura, když mladé lékaře důsledně nabádal, aby vyžadováním změny životního stylu u seniorů „nezploštili život nemocných“. Nicméně zdůraznění omezení nadměrného příjmu soli, nepřibývání na váze, zvýšení pohybové aktivity by mělo být pravidlem.

Shrňme-li, jak postupovat v léčbě hypertenze u seniorů, pak jistě budeme důsledně léčit hypertenzi k cílovým hodnotám pod 140/90, u rizikových osob dokonce k hodnotám pod 130/80. Léčbu povedeme šetrně tak, aby se nemocný mohl na pokles tlaku adaptovat. Zpravidla proto volíme redukované, nejčastěji poloviční dávky antihypertenziv, než s jakými bychom zahajovali léčbu u mladších hypertoniků. U hypertoniků starších 80 let budeme s léčbou ještě opatrnější, prudký pokles tlaku totiž vede k hypoperfuzi CNS. Léčbu optimálně zahajujeme inhibitorem ACE či sartanem, podle komorbidit přidáváme blokátor kalciového kanálu (optimálně amlodipin) nebo diuretikum thiazidové řady či indapamid. Při koincidenci hypertenze s ICHS bude výhodné indikovat β -blokátory. Důsledně se budeme vyhýbat poklesu diastolického tlaku

Obrázek 9. Vzestup celkové mortality a KV rizika při non-adherenci k léčbě antihypertenzivy či statiny (retrospektivní analýza 15 767 nemocných)



pod 60 mm Hg, kdy hrozí riziko navození koronární hypoperfuze.

Závěr

Je třeba velmi důrazně připomenout potřebu vysvětlit nemocnému rizika neléčené hypertenze i úskalí léčby a dosáhnout tak dobré motivace nemocného. Neboť pouze poučený hypertonik s lékařem optimálně spolupracuje. Právě dobrá oboustranná spolupráce je velmi důležitá: nesoustavná léčba a vynechávání léčebných dávek významně zhoršuje prognózu nemocných. Na tomto místě nelze neuvést nedávnou studii sledující vliv non-adherence antihypertenziv a statinů na mortalitu u nemocných s kardiovaskulárními onemocněními (14). Non-adherence (definovaná užitím méně než 80 % předepsané dávky) vedla k významnému, řádově 50% vzrůstu kardiovaskulární mortality proti nemocným dobře spolupracujícím (obrázek 9).

Literatura

1. Verdecchia P, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 15;374 (9689): 525–533 What is what? 7 ed. Excerpta Medica, Sweden 2006.
2. Stump CS, et al. Effect of antihypertensive agents on the development of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (6): 796–806.
3. MacKinnon M, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(3): 497.
4. Scheen A. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004; 30(6): 487–496.
5. Elliott WJ, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007 20; 369(9557): 201–207.
6. Bultas J, et al. Effect of metipranolol (trimepranolol) on lipoprotein fractions in short-term and long-term administration. *Cas Lek Cesk.* 1983; 122(35): 1067–1069.
7. Iaccarino G, et al. Beta-blockade and increased dyslipidemia in patients bearing Glu27 variant of beta2 adrenergic receptor gene. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(5): 292–297.
8. Sue-Anne Toh, et al. Dyslipidemia in insulin resistance: clinical challenges and adipocentric therapeutic frontiers. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2008, 6(7): 1007–1022.



prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK
Ruská 87, Praha 10
jbult@lf1.cuni.cz