

Arteriální hypertenze a chronické srdeční selhání

MUDr. Markéta Hegarová

Klinika kardiologie IKEM, Praha

Farmakoterapie esenciální arteriální hypertenze představuje účinnou prevenci rozvoje remodelace myokardu a vzniku chronického srdečního selhání (CHSS). Pokud není i při zavedené farmakoterapii CHSS krevní tlak dobře kontrolován, je vždy indikace k dalšímu léčebnému ovlivnění. K dispozici je kombinační léčba inhibitory RAAS systému, ACE-I a ARB za přísné kontroly kalemie a ledvinových funkcí. Z toho postupu mají prospěch zejména pacienti s nadějí na reverzní remodelaci myokardu a nemocní v pokročilejších fázích onemocnění dlouhodobě léčení ACE-I, u nichž předpokládáme fenomén úniku. Novou velmi nadějnou možnost představuje přidání přímého inhibitoru reninu-aliskirenu, jehož efekt na ovlivnění mortality nemocných s CHSS musí být ještě potvrzen. Pokud nelze kombinovanou bloádou RAAS dosáhnout normalizace krevního tlaku, nebo není tato léčba tolerována, přichází v úvahu přidání amlodipinu. Centrální sympatolytika nejsou vhodná. Podstatné je vyloučit možnou odstranitelnou příčinu hypertenze.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, arteriální hypertenze, reverzní remodelace myokardu, fenomén úniku, RAAS systém, aliskiren.

Arterial hypertension and chronic heart failure

Pharmacotherapy of the essential hypertension is the effective prevention of the development of chronic heart failure (CHF). If blood pressure is not even in the complete heart failure pharmacotherapy well controlled, it is the indication for further therapeutic influence. A combination of treatment is available – with inhibitors of RAAS system, ACE-I and ARB under strict control of potassium levels and renal functions. This approach will benefit in particular patients with hope to myocardial reverse remodeling and in patients in advanced stages of a disease, receiving ACE-I in the long term with assumptive escape phenomenon. New option is to add a renin-direct inhibitor aliskiren, whose effect on the mortality must still be confirmed. If we cannot achieve normalisation of blood pressure despite combined block of RAAS or is this treatment intolerable, addition of amlodipine is possible. Central sympathetic inhibitors are not advisable. It is essential to exclude a secondary hypertension.

Key words: chronic heart failure, reverse myocardial remodelling, escape phenomenon, aliskiren.

Interní Med. 2011; 13(3): 106–108

Úvod

Arteriální hypertenze a chronické srdeční selhání (CHSS) mají z epidemiologického hlediska mnohé společné charakteristiky. Společné jsou vysoká prevalence ve vyspělých zemích, stoupající výskyt se zvyšujícím se věkem a velmi významný podíl na celkové mortalitě. V případě obou onemocnění hra-

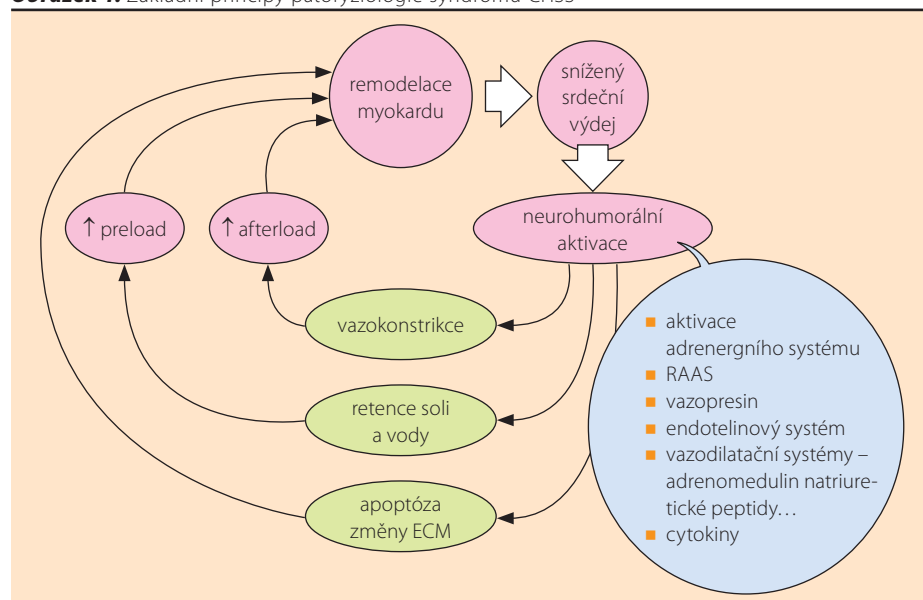
jí velkou roli genetické faktory i životní styl. Podstatný je přímý kauzální vztah, kdy CHSS je následkem a příčinou arteriální hypertenze (dále jen hypertenze). Hypertenze sama o sobě se takto podílí na vzniku CHSS asi v 6–10 %. Hypertenze je však významným rizikovým faktorem pro vznik ischemické choroby srdeční, která je hlavní příčinou CHSS až v 70 %.

Charakter obou onemocnění vykazuje také podobné rysy. V obou případech hovoříme o procesu, který má progresivní charakter a vede ke strukturálním změnám, jejichž důsledky se projeví v celém organismu. Strukturální změnám, remodelaci cévní stěny a remodelaci myokardu v obou případech předchází neurohumorální odezva s mnohočetnými účinky produkovaných mediátorů, které se navzájem ovlivňují. Nápadná je nerovnováha vazokonstrikčních a zároveň promitogenních v obou entitách. Některé společné patofyziologické aspekty jsou pak účinně ovlivnitelné společnou farmakoterapií. V případě CHSS je rámec doporučených léků mnohem užší, s léčbou hypertenze se však zcela překrývá.

Patofyziologické aspekty

CHSS je syndrom, při němž má pacient typické symptomy, kterými jsou dušnost a únava při zátěži či v klidu, známky retence tekutin a objektivně prokázaná porucha funkce srdce. Obrázek 1 ukazuje zjednodušené schéma patofyziologie syndromu, kdy v návaznosti na poruchu srdeční funkce dochází k aktivaci neurohumorálních mechanismů s následnou progresivní

Obrázek 1. Základní principy patofyziologie syndromu CHSS



v léčbě této skupiny nemocných. Další indikací je právě arteriální hypertenze u CHSS. Pacienti v pokročilejších fázích srdečního selhání mají prospěch z přidání ARB pravděpodobně pro vyčerpání účinku ACE-I při fenoménu úniku, kdy dochází k syntéze angiotenzinu II převážně non-ACE cestou (8). Předpokladem kombinační terapie ACE-I a ARB je v každém případě pečlivá monitorace kalemie a renálních funkcí.

Novou nadějí v terapii CHSS je přímý inhibitor reninu aliskiren. Blokádou reninu na počátku RAAS kaskády dochází po podání aliskirenu k poklesu plazmatické reninové aktivity (PRA), koncentrace angiotenzinu I i II, k poklesu systémového tlaku bez reflexní tachykardie. Aliskiren má vazodilatační účinek, antiproliferační účinek v cévní stěně i myokardu, snižuje proteinurii, inhibuje apoptózu podocyty (9). Míra poklesu systémového tlaku vyvolaná podáním aliskirenu v dávce 10 mg/kg je srovnatelná s účinkem valsartanu ve stejné dávce. Antihypertenzní účinek aliskirenu je potencován kombinací s hydrochlorothiazidem. Výhodou je, že aliskiren inhibuje vzestup PRA vyvolaný jak hydrochlorothiazidem, tak ACE-I nebo ARB. Přidání aliskirenu k léčbě amlodipinem, ACE-I nebo ARB vede k většímu poklesu systémového tlaku než monoterapie. Na základě výsledků studie AVOID (599 nemocných) (10), ve které byl zkoumán efekt na proteinurii u diabetiků, je aliskiren doporučen nemocným s diabetem a nefropatií nezávisle na výši systémového tlaku. Další dokončené krátkodobé studie v rámci projektu ASPIRE HIGHER, zaměřené na výzkum účinků aliskirenu u hypertoniků, diabetiků, pacientů s poruchou ledvinových funkcí, nemocných po infarktu myokardu a se srdečním selháním, ukazují na potenciál aliskirenu ovlivnit mimo jiné remodelaci myokardu a hladinu natriuretických peptidů. Studie ALLAY (456 nemocných) (11) prokázala vliv aliskirenu na regresi hypertrofie LK, kdy kombinační léčba aliskirenem a losartanem vedla k většímu poklesu masy levé komory než samotná monoterapie, výsledek však nebyl statisticky významný. Probíhající studie ASPIRE má zhodnotit vliv aliskirenu na remodelaci levé komory srdeční po infarktu myokardu. Ve studii

ALOFT (302 pacientů, NYHA II-IV) došlo ke snížení koncentrace hladiny BNP po 12 týdnech léčby aliskirenem u nemocných se srdečním selháním léčených ACE-I nebo ARB a betablokátozem (12). Všechny studie v rámci projektu ASPIRE HIGHER včetně studie AGELESS u starších hypertoniků prokázaly velmi dobrou snášenlivost aliskirenu. V současné době probíhají další studie s aliskirenem u pacientů s CHSS. Studie ASCENT je zaměřena na diastolické srdeční selhání, studie ATMOSPHERE zkoumá efekt aliskirenu na prognózu nemocných s chronickým srdečním selháním NYHA II-IV léčených enalapilem (13), ve studii ASTRONAUT je aliskiren podáván u nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání (14). U pacientů s CHSS s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí současné poznatky dovolují přidání aliskirenu k zavedené terapii za předpokladu monitorace kalemie a ledvinových funkcí.

Závěr

Farmakoterapie arteriální hypertenze představuje účinnou prevenci rozvoje syndromu CHSS. V případě rozvinutého srdečního selhání je indikace k léčbě podle platných doporučení včetně titrace dávek léků, které příznivě ovlivňují prognózu, k doporučeným nebo nejvyšším tolerovaným. Základem farmakoterapie hypertonika s CHSS je betablokátor v kombinaci s inhibitorem RAAS systému a diuretikem. Tabulka 1 ukazuje vhodné betablokatory podle doporučení České kardiologické společnosti včetně úvodních a cílových dávek. Z diuretik je v případě zjevných známek městnání ve velkém oběhu nejvhodnější furosemid, u nemocných bez projevů městnání preferujeme hydrochlorothiazid obvykle v dávce 12,5 mg denně. Kombinaci obou diuretik užíváme zvláště v případech, kde se nedaří zvládat známky pravostranného selhávání samotným furosemidem. Výběr typu ACE-I zcela záleží na rozvaze ošetřujícího lékaře, z důvodu compliance preferujeme léky s farmakokinetikou umožňující podávání v jedné denní dávce. Pokud nemocní netolerují ACE-I, je indikace k zavedení léčby ARB. Stejně jako u ACE-I považujeme účinek ARB na ovlivnění prognózy CHSS za „fenomén skupiny“. Obrázek 3 ukazuje možné indikace ke kombinační léčbě ACE-I a ARB. Pokud se nedaří i přes uvedenou skladbu léků hypertenzi kontrolovat, je lékem volby amlodipin. Aliskiren lze kombinovat s ACE-I nebo ARB za kontroly kalemie a ledvinových funkcí. V případě selhání uvedeného postupu je možné doporučit přidání blokátorů alfa-1 receptorů.

U nemocných, kteří nejsou normotenzní ani při kompletní kombinaci farmak zaměřených na CHSS v cílových dávkách včetně diuretika, hovoříme o rezistentní hypertenzi. V takových případech je důležité myslet na možnou odstranitelnou příčinu hypertenze.

Literatura

1. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, et al. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2009; 30: 679–688.
2. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of Amlodipine on Morbidity and Mortality in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–1114.
3. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 659–667.
4. Cohn J, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
5. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Valsartan Benefits Left Ventricular Structure and Function in Heart Failure: Val-Heft Echocardiographic Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 970–975.
6. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
7. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
8. Van De Wal RM, Plokker HW, Lok DJ, et al. Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition. *Int J Cardiol* 2006; 367–372.
9. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation* 2008; 118: 773–784.
10. Parving HH, Persson F, Lewis JB. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
11. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the Direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients With Hypertension and left Ventricular Hypertrophy. (ALLAY) *Circulation* 2009; 119: 530–537.
12. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, et al. Effects of Oral Direct Renin Inhibitor Aliskiren in Patients With Symptomatic Heart Failure. (ALOFT) *Heart Failure* 2008; 1: 17–24.
13. Krum H, Massie B, Abraham WT, et al. Direct renin inhibition in addition to or as an alternative to angiotensin converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale and design of the Aliskiren Trial to Minimize OutcomeS in Patients with HEart failuRE (ATMOSPHERE) study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1): 107–114.
14. Gheorghiade M, Albaghdadi M, Zannad F, et al. Rationale and design of the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes (ASTRONAUT) *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1): 100–106.

Článek přijat redakcí: 28. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2011

Tabulka 1. Betablokatory doporučené v terapii CHSS

Generický název	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Bisoprolol	1× 1,25	1× 10
Carvedilol	2× 3,125	2× 25
Metoprolol ZOK	1× 25	1× 200
Nebivolol	1× 1,25	1× 10

MUDr. Markéta Hegarová

Klinika kardiologie IKEM

Videňská 1958/9, 140 21 Praha

mahg@medicon.cz