

Aktuální trendy ve farmakoterapii hypertenze

prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

Nové poznatky v oblasti hypertenze shrnují současná Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi. Novinkou je automatické opakované měření TK ve zdravotnickém zařízení prováděné v oddělené místnosti (bez přítomnosti jiných osob), které může zlepšit reprodukovatelnost naměřených hodnot a lépe koreluje s denními hodnotami TK při 24hodinové monitoraci nebo s měřením TK v domácích podmínkách. Rozhodnutí o zahájení antihypertenzní léčby závisí na hodnotě TK a na celkovém KV riziku. U většiny hypertoniků je dříve nebo později zahájena farmakologická léčba. Pouze nefarmakologickou léčbu s těsnou monitorací TK je možno doporučit mladým jedincům s izolovaným středně zvýšeným STK (měření na brachiální tepně) a jedincům s vysokým normálním TK, kteří mají nízké nebo střední riziko. Hlavní přínos z léčby hypertenze je dán snížením TK *per se*. Thiazidy a thiazidům podobná diuretika, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE a sartany dostatečně snižují TK a snižují KV morbiditu a mortalitu, proto je možno je doporučit pro zahájení a pokračování léčby hypertenze, ať již v monoterapii nebo jako součást kombinační léčby. Cílová hodnota TK < 140/90 mmHg platí i nadále pro většinu hypertoniků.

Klíčová slova: krevní tlak, měření krevního tlaku, měření krevního tlaku v ordinaci/zdravotnickém zařízení, automatické měření krevního tlaku v ordinaci, cílová hodnota krevního tlaku, antihypertenzní medikace.

Current trends in drug treatment of hypertension

New knowledge in the field of hypertension is summarized in the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. A piece of novelty is automated repeated office BP measurement performed in a separate room (without presence of other persons), which may improve reproducibility and has a better correlation with daytime BP values during 24-hour ABPM or with home BP measurement. The decision to initiate antihypertensive treatment depends on BP level and total CV risk. Antihypertensive medication is initiated sooner or later in most hypertensive patients. Lifestyle changes only with close BP monitoring should be the recommendation in young individuals with isolated moderate elevation of brachial SBP and in those with high normal BP at low or moderate risk. The main benefit of BP-lowering treatment is due to BP lowering *per se*. As thiazides and thiazide-like diuretics, beta-blockers, calcium-channel blockers, ACEIs and ARBs adequately lower BP and reduce CV morbidity and mortality, they are recommended for initiation and maintenance of BP control, either as monotherapy or in combination. A BP level < 140/90 mmHg continues to be the goal for the majority of hypertensive patients.

Key words: blood pressure, blood pressure measurement, office blood pressure measurement, automatic office blood pressure measurement, goal blood pressure, antihypertensive medication.

Hypertenze je nejčastější kardiovaskulární onemocnění (KVO), které postihuje celosvětově zhruba jednu třetinu dospělé populace (1). Při zatím posledním průřezovém populačním šetření v rámci studie Czech post-MONICA v letech 2006–2009 jsme našli hypertenzi u 40,5 %

populace ve věku 25–64 let (2). Česká společnost pro hypertenzi vydala zatím svoje poslední doporučení v roce 2012 (3) a Evropská společnost pro hypertenzi v roce 2013 (4). Nové poznatky v oblasti hypertenze shrnují současná Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních

onemocnění v klinické praxi, která byla publikována v roce 2016 (5).

Hlavní fakta o hypertenzi lze shrnout do následujících bodů:

■ Zvýšený krevní tlak představuje hlavní rizikový faktor rozvoje ICHS, srdečního selhání,

cerebrovaskulárních onemocnění, ICHDK, renálního selhání a vzniku fibrilace síní.

- Rozhodnutí zahájit antihypertenzní léčbu závisí na hodnotě krevního tlaku a na celkovém kardiovaskulárním riziku.
- Profit z léčby je dán především snížením krevního tlaku *per se* a nikoliv specifickým druhem léčby.
- Kombinace antihypertenziv je třeba k dosažení cílových hodnot krevního tlaku u většiny pacientů.

Měření krevního tlaku

Měření krevního tlaku (TK) má naprosto zásadní význam pro správnou diagnózu hypertenze.

Měření krevního tlaku ve zdravotnických zařízeních

Měření TK ve zdravotnických zařízeních je doporučováno pro screening a diagnózu hypertenze. I nadále platí, že **diagnóza hypertenze musí být podložena vždy nejméně dvěma měřeními TK při dvou různých příležitostech** (návštěvách u lékaře). Pokud je TK jen mírně zvýšen, opakovaná měření mají být provedena v průběhu několika měsíců k dosažení akceptovatelné definice obvyklého TK daného pacienta, na jehož základě by se mělo rozhodnout o zahájení medikamentózní léčby. Pokud je TK výrazněji zvýšen nebo provázen poškozením cílových orgánů či dalšími rizikovými faktory KVO nebo manifestním KV nebo renálním onemocněním, opakované měření TK je vyžadováno v kratším období.

Poloautomatické přístroje pro měření TK (auskultační nebo oscilometrické) je nutno validovat a periodicky kalibrovat. Je třeba zdůraznit, že automatické přístroje nejsou validovány pro měření TK u pacientů s fibrilací síní.

Novinkou je automatické opakované měření TK ve zdravotnickém zařízení (tzv. automated office BP measurement) v oddělené místnosti (bez přítomnosti jiných osob), které může zlepšit reproducibilitu a lépe koreluje s denními hodnotami TK při 24hodinové monitoraci nebo s měřením TK v domácích podmínkách (6). Filipovský a spol. použili tuto metodu měření TK u 353 hypertoniků, kterým byl TK 6krát změřen automaticky oscilometrickým přístrojem BpTRU (BpTRU Medical Devices Inc., Coquitlam, BC, Kanada). Měření bylo prováděno v izolované, tiché místnosti po 5 minutách klidu, první měření, tzv. zkušební, je

automaticky vymazáno z paměti přístroje a není zahrnuto do průměru zbývajících 5 měření. Následně lékař změřil TK auskultačně (nejčastěji dvakrát). Tyto hodnoty byly v průměru $15,0 \pm 13,8/8,0 \pm 7,3$ mmHg vyšší než průměr z 5 měření pomocí přístroje BpTRU (7).

Měření krevního tlaku mimo zdravotnická zařízení

24hodinová ambulantní monitorace TK (ABPM) a měření TK v domácích podmínkách poskytují částečně odlišné informace a tyto dvě metody je nutno považovat za vzájemně se doplňující, nikoliv konkurenční. Přístroje je třeba validovat a pravidelně kalibrovat minimálně každých 6 měsíců. ABPM i měření TK v domácích podmínkách mají prognostický význam. Hodnoty TK v noci mají patrně větší výpovědní hodnotu než hodnoty TK ve dne. Na rozdíl od britských doporučení není podle našich ani evropských doporučení 24h ABPM požadováno pro potvrzení diagnózy hypertenze. Nicméně, pokud je tato metoda dostupná, je vhodné ji pro potvrzení diagnózy hypertenze použít.

Kdy zahajovat antihypertenzní léčbu

Rozhodnutí o zahájení antihypertenzní léčby závisí nejen na hodnotě TK, ale na celkovém KV riziku. Subklinické orgánové poškození předpovídá úmrtí na KVO nezávisle na systému SCORE (8, 9).

Nefarmakologická léčba je doporučena všem hypertonikům a osobám s vysokým normálním TK ($130-139/85-89$ mmHg). Okamžitě zahájení medikamentózní léčby je doporučeno u pacientů se stupněm hypertenze 3 bez ohledu na KV riziko stejně jako u pacientů se stupněm hypertenze 1–2, kteří mají velmi vysoké KV riziko. Farmakologickou léčbu hypertenze je třeba zvážit u pacientů s hypertenzí stupně 1–2 s vysokým KV rizikem. Zahájení antihypertenzní léčby lze rovněž zvážit u pacientů s hypertenzí stupně 1–2 a s nízkým až středně vysokým rizikem při neúspěchu nefarmakologické léčby.

Pouze nefarmakologickou léčbu s těsnou monitorací TK je možno doporučit mladým jedincům s izolovaným středním zvýšením STK (měření na brachiální tepně) a jedincům s vysokým normálním TK, kteří mají nízké nebo střední riziko. Rovněž u pacientů s hypertenzí bílého pláště bez dalších rizikových faktorů je třeba do-

poručit změny životosprávy provázené těsným sledováním. Farmakologickou léčbu lze zvážit u pacientů s hypertenzí bílého pláště a vyšším KV rizikem (v přítomnosti metabolických poruch nebo orgánového poškození).

Jak léčit

Nefarmakologická léčba

Úprava životosprávy (zvláště snížení hmotnosti a pravidelná fyzická aktivita) může být dostačující k dosažení cílových hodnot u pacientů s vysokým normálním TK a stupněm hypertenze 1. U pacientů medikamentózně léčených pro hypertenzi může úprava životosprávy snížit dávky antihypertenziv a zlepšit hodnoty TK, proto by měla být doporučena všem medikamentózně léčeným hypertonikům. Specifickým opatřením je restrikce soli, dále se doporučuje zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení příjmu saturovaných tuků a cholesterolu.

Farmakologická léčba

Hlavní přínos z léčby hypertenze je dán snížením TK *per se* a nikoliv specifickým antihypertenzivem. Thiazidy a thiazidům podobná diuretika (chlorthalidon, indapamid), beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE a sartany dostatečně snižují TK a snižují KV morbiditu a mortalitu. Proto lze všechny tyto lékové skupiny doporučit pro zahájení a pokračování léčby hypertenze, ať již v monoterapii nebo jako součást kombinací léčby.

Postavení beta-blokátorů jako léků první volby bylo zpochybněno. Meta-analýza 147 randomizovaných studií (10) našla pouze mírně horší účinnost beta-blokátorů v prevenci cévních mozkových příhod (snížení o 17% vs. 29% pokles u ostatních antihypertenziv), avšak podobnou účinnost v prevenci ICHS a srdečního selhání, a vyšší účinnost u pacientů s recentní koronární příhodou. Protože beta-blokátory zvyšují tělesnou hmotnost a mají nežádoucí účinky na lipidové spektrum a incidenci diabetu, nejsou doporučovány pacientům s mnohočetnými metabolickými rizikovými faktory (obezita, vyšší glykemie na lačno). Toto však nemusí platit pro beta-blokátory s vazodilatačním účinkem (carvedilol, nebivolol), které mají méně nežádoucích metabolických účinků.

Thiazidová diuretika také nežádoucím způsobem ovlivňují hodnoty lipidů a rozvoj diabetu, zvláště pokud jsou podávána ve vysokých dáv-

kách. Thiazidy byly často ve velkých klinických studiích podávány společně s beta-blokátory; tyto studie ukázaly relativní zvýšení nově diagnostikovaného diabetu.

Nová guidelines pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi nedoporučují beta-blokátory a thiazidová diuretika u pacientů s mnohočetnými metabolickými rizikovými faktory, protože zvyšují riziko rozvoje diabetu (5).

Inhibitory ACE a sartany jsou zvláště účinné v regresi hypertrofie levé komory, snížení mikroalbuminurie a proteinurie, při zachování ledvinových funkcí a oddálení terminální fáze ledvinového onemocnění.

Důkazy pro přínos léčby ostatními skupinami antihypertenziv jsou silně omezené (alfa-blokátory, centrálně působící léky, blokátory aldosteronu, aliskiren); všechny tyto lékové skupiny snižují TK, ale snížení KV příhod u nich nebylo prokázáno.

Léky s 24hodinovou účinností jsou upřednostňovány. Zjednodušení léčby zlepšuje adherenci a hodnoty TK. Léky s dlouhodobým účinkem také snižují variabilitu TK.

Antihypertenziva upřednostňovaná ve zvláštních klinických podmínkách jsou uvedena v tabulce 1.

Kombinace antihypertenziv

Většina pacientů potřebuje k dosažení cílových hodnot TK kombinaci antihypertenziv, která je výrazně účinnější než zvyšování dávky jednoho léku. Kombinace antihypertenziv může dokonce snížit výskyt nežádoucích účinků. U 15 až 20 % hypertoniků je třeba kombinovat 3 antihypertenziva k dosažení cílových hodnot TK, nejvíce racionální se jeví trojkombinace blokátoru RAAS s blokátorem kalciových kanálů a diuretikem v účinných dávkách. Některé fixní kombinace obsahují indapamid, který je metabolicky neutrální, a proto vhodný i u diabetiků.

Nově se objevují fixní kombinace antihypertenziv a statinů (např. atorvastatin/perindopril arginin/amlodipin).

Cílové hodnoty krevního tlaku

Cílové hodnoty TK jsou v poslední době hodně diskutovány, zejména v souvislosti se studií SPRINT, která prokázala významné snížení sledovaných příhod u pacientů intenzivně léčených (s cílovou hodnotou STK < 120 mmHg) (11). Celková mortalita

Tab. 1. Antihypertenziva upřednostňovaná ve zvláštních klinických situacích

Klinické situace	Antihypertenziva
<i>Asymptomatické orgánové poškození</i>	
HLK	inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů, sartany
Asymptomatická ateroskleróza	blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE
Mikroalbuminurie	inhibitory ACE, sartany
Renální dysfunkce	inhibitory ACE, sartany
<i>Klinicky manifestní KVO</i>	
Po CMP	jakékoli antihypertenzivum účinně snižující TK
Po IM	beta-blokátory, inhibitory ACE, sartany
Angina pectoris	beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů
Srdeční selhání	diuretika, beta-blokátory, inhibitory ACE, sartany, antagonisté mineralokortikoidních receptorů
Aneurysma aorty	beta-blokátory
Prevence fibrilace síní	zvážit sartany, inhibitory ACE, beta-blokátory, nebo antagonisty mineralokortikoidních receptorů
Fibrilace síní, ovlivnění komorové odpovědi	beta-blokátory, non-dihydropyridiny
Terminální selhání ledvin/proteinurie	inhibitory ACE, sartany
ICHDK	inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů
<i>Ostatní</i>	
Izolovaná systolická hypertenze u starších osob	diuretika, blokátory kalciových kanálů
Diabetes mellitus	inhibitory ACE, sartany
Těhotenství	metildopa, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů
Černoši	diuretika, blokátory kalciových kanálů

i primární sledovaný parametr byly významně nižší v intenzivně léčené skupině. Překvapivě nebyly nalezeny rozdíly v incidenci cévních mozkových příhod. Intenzivně léčená skupina vykazovala výrazně vyšší výskyt nežádoucích účinků. Krevní tlak byl měřen odlišným způsobem – automatickým přístrojem (Omron model HEM 907, Matsusaka Company Ltd., Matsusaka, Japonsko), který byl naprogramován tak, že vlastní měření TK bylo zahájeno až po 5 minutách klidu. Personál byl instruován, aby po dobu měření TK ponechal pacienta o samotě. Byl zaznamenáván průměr ze 3 měření. I když přímé srovnání této metody měření TK s klasickým způsobem měření TK v ordinaci nebylo ve studii SPRINT provedeno, na základě jiných studií lze předpokládat, že hodnoty TK ve studii SPRINT byly minimálně o 10 mm Hg pro STK a o 5 mmHg pro DTK nižší. Výsledky studie SPRINT musíme tedy interpretovat s velkou opatrností.

Ve světle současného poznání lze tedy stále doporučit cílové hodnoty TK 130–139/80–85 mmHg pro hypertoniky do 60 let věku. Cílové hodnoty pro ostatní skupiny hypertoniků jsou shrnuty v následujících bodech.

- U pacientů nad 60 let s STK ≥ 160 mmHg je doporučeno snížit STK na hodnoty mezi 150 a 140 mmHg.
- U pacientů v celkově dobrém stavu, mladších 80 let, lze zvážit cílovou hodnotu STK

< 140 mmHg, pokud je léčba dobře tolerována.

- U některých z těchto pacientů je možno zvážit i cílovou hodnotu STK < 120 mmHg, pokud mají (velmi) vysoké riziko a tolerují kombinace antihypertenziv.
- U osob starších 80 let s iniciálním STK ≥ 160 mmHg je doporučeno snížit STK na hodnoty mezi 150 a 140 mmHg za předpokladu, že jsou v dobrém fyzickém a psychickém stavu.
- U křehkých starších nemocných je třeba pečlivě zvážit intenzitu léčby (počet antihypertenziv) a cílové hodnoty TK; klinické účinky léčby je nutno pečlivě monitorovat.
- Cílová hodnota TK pro diabetiky 2. typu je obecně < 140/85 mmHg, ale nižší cílová hodnota < 130/80 mmHg je doporučena u vybraných pacientů (např. mladší pacienti se zvýšeným rizikem specifických komplikací) pro další snížení rizika CMP, retinopatie a albuminurie.
- Doporučená cílová hodnota TK u pacientů s diabetem 1. typu je < 130/80 mmHg.

Závěr

V oblasti hypertenze se v posledních letech neobjevují žádné nové léky. Jedinou výjimkou je přímý inhibitor reninu aliskiren, jehož vliv

na sledované příhody byl ověřován ve studii ALTITUDE (12). Duální inhibice systému RAAS nebyla u diabetiků 2. typu s vysokým rizikem spojena s lepší prognózou než léčba inhibitory ACE nebo sartany; ve většině evropských zemí byl aliskiren následně stažen z trhu.

Objevuje se nová metoda měření TK, tzv. automatické opakované měření TK ve zdravotnickém zařízení prováděné v oddělené místnosti (bez přítomnosti jiných osob), které může zlepšit

reprodukovatelnost naměřených hodnot a lépe koreluje s denními hodnotami TK při 24hodinové monitoraci nebo s měřením TK v domácích podmínkách.

Rozhodnutí o zahájení antihypertenzní léčby závisí na hodnotě TK a na celkovém KV riziku. Většina hypertoniků dříve nebo později splňuje podmínky pro zahájení medikamentózní léčby. Hlavní přínos z léčby hypertenze je dán snížením TK *per se*. Beta-blokátory a thiazidová diuretika

nejdou doporučována u pacientů s mnohočetnými metabolickými rizikovými faktory, protože zvyšují riziko rozvoje diabetu.

Ve světle studie SPRINT jsou často diskutovány cílové hodnoty TK. Většině hypertoniků lze i nadále doporučit hodnoty TK < 140/90 mmHg jako cílové. Zásadním problémem v denní klinické praxi je dosažení cílových hodnot TK. Kombinační léčba není dostatečně využívána.

LITERATURA

1. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J, He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441–450.
2. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-MONICA*. *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
3. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vítovec J, Widimský J. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitr Lek* 2012; 58: 785–801.
4. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
6. Myers MG, Kaczorowski J, Dawes M, Godwin M. Automated office blood pressure measurement in primary care. *Can Fam Physician* 2014; 60: 127–132.
7. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O Jr. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016; 25: 228–234.
8. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Olsen MH. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–891.
9. Pascual JM, Rodilla E, Costa JA, Garcia-Escrich M, Gonzalez C, Redon J. Prognostic value of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2014; 64: 1228–1234.
10. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
11. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK, Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
12. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2204–2213.