

# TERAPEUTICKÉ PŘÍSTUPY K LÉČBĚ HYPERTENZE ZA SPECIÁLNÍCH OKOLNOSTÍ – ČÁST 1.

## Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze

doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc., MUDr. Ivan Řiháček, MUDr. Petr Fráňa

II. interní klinika FN u sv. Anny, Brno

V přehledném článku shrnujeme současné trendy v léčbě vysokého krevního tlaku za speciálních okolností, která vycházejí z „Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze“.

**Klíčová slova:** vysoký krevní tlak, hypertenze ve vyšším věku, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda, sekundární prevence.

### Therapeutic Approach to Treatment of Hypertension Under Special Circumstances (Part I)

Recommendations of European society for hypertension and European cardiologic society for diagnosis and treatment of arterial hypertension

The review article summarises present trends in the treatment of hypertension under special circumstances based on the “Recommendations of European society for hypertension and European cardiologic society for diagnosis and treatment of arterial hypertension”.

**Key words:** hypertension, hypertension in elderly, diabetes mellitus, brain vascular attack, secondary prevention

### Úvod

Od roku 1999, kdy byla vydána doporučení WHO/ISH (1), se nahromadilo značné množství nových vědeckých důkazů, proto byla publikována nová „Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti pro hypertenzi (ESC) pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – 2003“ (2). Tato doporučení v podstatě ponechávají původní klasifikaci hypertenze. Oproti dřívější klasifikaci vynechávají pojem hraniční hypertenze. Z hlediska kvantifikace prognózy pacienta se považuje za důležité odhad celkového kardiovaskulárního rizika. Prognóza nemocného závisí nejen na výši krevního tlaku, ale současně na přítomnosti ostatních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, poškození cílových orgánů, diabetu a přidružených onemocnění. Pokud jde o jeho hodnocení, je označeno jako nízké (< 15 %), středně vysoké (15–20 %), vysoké (20–30 %) a velmi vysoké riziko (> 30 %). Rozumí se tím pravděpodobnost onemocnění v následujících 10 letech. Cílem léčby je dosáhnout hodnot tlaku < 140/90 mm Hg, respektive méně, pokud je léčba dobře tolerována. U diabetiků a pacientů s renálním postižením jsou cílové hodnoty

sníženy na < 130/80 mm Hg, při proteinurii vyšší než 1 g/den dokonce na < 125/75 mm Hg. Lékař musí léčbu na základě celkového rizikového profilu přizpůsobit konkrétnímu nemocnému. Proto je důležité se zmínit o terapeutických přístupech, které je nutné preferovat za určitých speciálních okolností, jako je vyšší věk, diabetes mellitus, přítomnost cerebrovaskulárního onemocnění, ischemické choroby srdeční, u pacientů se sníženou funkcí ledvin a v těhotenství. V tomto článku se budeme věnovat prvním třem.

### Léčba hypertenze u osob ve vyšším věku

Ještě v 80. letech minulého století panovaly u některých lékařů obavy z toho, že antihypertenzní léčba může zhoršit prognózu hypertenze starších osob. Na základě výsledků mnoha studií je prokázáno, že z léčby vysokého krevního tlaku mají prospěch v podobě snížené kardiovaskulární morbidity a mortality i pacienti ve vyšším věku, a to bez ohledu na to, zda trpí systolicko-diastolickou nebo izolovanou systolickou hypertenzí (3). Rozsáhlé studie u starších pacientů se systolicko-diastolickou hypertenzí (např. STOP, MRC), porovnávací podávání

antihypertenziv a placebo, užívaly jako léčbu první volby diuretika nebo beta-blokátory (4). Ve studiích s izolovanou systolickou hypertenzí (např. SHEP, SYST-EUR) představovala léčba první volby diuretika nebo dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (5, 6). Ve všech těchto studiích přinesla aktivní léčba lepší výsledky, než jaké byly zjišťovány ve skupině placebové nebo ve skupině bez léčby. Ostatní skupiny antihypertenziv byly podávány pouze v těch studiích, které porovnávaly „novější“ a „starší“ přípravky. Studie STOP-2 zjistila u hyperteniků ve vyšším věku, zařazených do skupin léčených blokátorem kalciového kanálu, inhibitorem ACE nebo klasickou léčbou v podobě diuretika nebo beta-blokátoru, obdobný výskyt kardiovaskulárních příhod (7). Ve studii ALLHAT se prokázalo, že u pacientů starších než 65 let bylo dosaženo obdobného snížení incidence kardiovaskulárních příhod podáváním diuretika, blokátoru kalciových kanálů a inhibitoru ACE (8). Studie LIFE prokázala, že u pacientů ve věku 55–80 let s prokázanou hypertrofií levé srdeční komory přineslo podávání antagonisty angiotenzinových receptorů losartanu významnější pokles incidence kardiovaskulárních příhod (a zejména pak cévních

mozkových příhod) než beta beta-blokátor atenolol (9). Ve studii SCOPE (10) se nepodařilo prokázat, že u pacientů s hypertenzí ve věku 70 a více let dochází k většímu poklesu nefatálních cévních mozkových příhod při antihypertenzní léčbě obsahující antagonistu angiotenzinových receptorů candesartan než při léčbě bez tohoto přípravku. Můžeme říci, že u pacientů ve vyšším věku byl prokázán účinek minimálně jednoho léku z každé skupiny antihypertenziv – diuretik, beta-blokátorů, blokátorů kalciových kanálů, ACE a AT1 blokátorů pro angiotenzin II. Při zahajování antihypertenzní léčby u pacientů ve vyšším věku je třeba postupovat podle obecně platných doporučení. Začínáme malou dávkou, krevní tlak snižujeme pomalu, ne více než o 10 mm Hg za měsíc, používáme zásadně léky působící 24 hodin, snažíme se omezit počet tablet na minimum, bereme zřetel na další onemocnění při rozhodování o léčbě. U řady starších hypertoniků se současně vyskytují i další rizikové faktory, poškození cílových orgánů a přidružená kardiovaskulární onemocnění, jímž je nezbytné antihypertenzní léčbu přizpůsobit. Léčbou se snažíme nejen snížit krevní tlak, ale dosáhnout normalizace krevního tlaku, tj. jeho snížení pod 140/90 mm Hg, a to jak u systolicko-diastolické hypertenze, tak u izolované systolické hypertenze. U nemocných s výraznou systolickou hypertenzí je někdy třeba dosáhnout přechodného cíle, tj. systolický tlak 160 mm Hg. Cílem není jen snížení krevního tlaku, ale také zpomalení rozvoje orgánových projevů a ovlivnění dalšího průběhu vaskulárních komplikací hypertenze (11). Kromě toho platí, že řada pacientů vyžaduje k dostatečné kontrole tlaku podávání dvou a dokonce více přípravků a to zejména proto, že je u nich obtížné snížit systolický krevní tlak na hodnoty nižší než 140 mm Hg. Méně jasné je, jaké by u starších hypertoniků měly být hodnoty diastolického tlaku. Autoři studie SHEP dospěli k závěru, že diastolický tlak nižší než 70 mm Hg a zejména nižší než 60 mm Hg vytváří vysoce rizikovou skupinu pacientů s horšími klinickými výsledky. Je pravděpodobné, že u těchto pacientů je léčba příliš intenzivní. K určení optimálních hodnot, na něž je vhodné snižovat diastolický krevní tlak starších pacientů, kde není dostatečně ovlivněn systolický krevní tlak při antihypertenzní léčbě, je nutné provést ještě další studie.

#### Shrnutí

- starší pacienti se systolicko-diastolickou i izolovanou systolickou hypertenzí mají prospěch z antihypertenzní léčby, která vede ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality
- při zahájení antihypertenzní léčby starších osob je třeba postupovat opatrně

- krevní tlak je třeba měřit nejen vsedě, ale i vestoje
- je třeba zjistit přítomnost dalších rizikových faktorů, postižení cílových orgánů a přidružená kardiovaskulární onemocnění
- k účinné kontrole tlaku je potřeba kombinace dvou a více antihypertenziv vzhledem k obtížnému snížení systolického tlaku pod 140 mm Hg.

#### Diabetes mellitus

U pacientů s diabetem je prevalence hypertenze významně vyšší než u nediabetiků (12). Rozeznáváme dvě základní formy hyperglykemických poruch, kam patří diabetes mellitus 1. typu a diabetes mellitus 2. typu. Nejčastější formou je diabetes 2. typu, vyskytující se desetkrát až dvacetkrát častěji než diabetes 1. typu (13). U hypertoniků se velmi často zjišťuje porucha nazývaná „metabolický syndrom“, která je spojena s inzulinorezistencí (při současné hyperinzulinémii), centrální (abdominální) obezitou a charakteristickou poruchou lipidového profilu (zvýšená koncentrace triglyceridů a snížená koncentrace HDL-cholesterolu) (14). Tito pacienti jsou vůči riziku rozvoje diabetu 2. typu zvláště náchylní. U diabetiků 1. typu obvykle hypertenze způsobuje vznik diabetické nefropatie (15), naopak velká část hypertoniků má v době diagnózy diabetu 2. typu stále ještě normoalbuminurii (16). Prevalence hypertenze je u pacientů s diabetem 2. typu a normoalbuminurii velmi vysoká (71 %) a postupně se dále zvyšuje – v přítomnosti mikroalbuminurie až na 90 % (17). Výskyt hypertenze a diabetu významně zvyšuje riziko makrovaskulárních komplikací, včetně cévních mozkových příhod, ischemické choroby srdeční, městnaného srdečního selhání a ischemické choroby dolních končetin. U těchto pacientů je také zvýšená kardiovaskulární úmrtnost (18). Přítomnost mikroalbuminurie představuje jak časný marker poškození ledvin, tak pravděpodobnost zvýšeného kardiovaskulárního rizika (19). Snížení hodnot krevního tlaku příznivě ovlivňuje prognózu pacienta. U pacientů s diabetickou nefropatií je rychlost progresse renálního postižení závislá na snižování krevního tlaku k hodnotám 130 mm Hg u systolického a 70 mm Hg diastolického krevního tlaku (20). Primárním cílem antihypertenzní léčby u diabetiků by mělo být vždy, kdy je to možné, snížení krevního tlaku na 130/80 mm Hg; za optimální hodnoty krevního tlaku se považují ty nejnižší, které ještě jednotlivý pacient dobře toleruje. Za výrazně nepříznivý faktor v progresi diabetu 2. typu lze považovat přírůstek tělesné hmotnosti (21). Proto základem léčby je nefarmakologická terapie, která musí vést ke snížení energetického příjmu, ke snížení

příjmu soli, abychom zabránili vzniku nadváhy či obezity, neboť mezi obezitou, hypertenzí, citlivostí k sodíku a inzulinorezistencí existuje těsný vztah. Dosud nebyla provedena žádná významná studie, která by hodnotila dopad snižování krevního tlaku na pokles kardiovaskulární morbidity a mortality u hypertoniků s diabetem 1. typu. Existují studie, které prokazují, že antihypertenzní terapie založená na podávání beta-blokátorů a diuretik zpomaluje u těchto nemocných progresi nefropatie (22). U diabetiků 1. typu s albuminurií představuje nejlepší ochranu před dalším zhoršováním renálních funkcí podávání inhibitorů ACE (23). Zatím není známo, zda stejně účinné budou v této indikaci také antagonisté AT1 receptorů pro angiotenzin II.

U diabetiků 2. typu byly účinky antihypertenzní léčby na výskyt kardiovaskulárních komplikací porovnány v několika kontrolovaných randomizovaných studiích, jejichž výsledky byly nedávno souhrnně zhodnoceny (24). Přednosti inhibitorů ACE v prevenci kombinovaných závažných kardiovaskulárních příhod se podařilo prokázat pouze ve dvou studiích – CAPP (první oproti diuretikům/beta-blokátorům) (25) a ve druhé oproti blokátorům kalciových kanálů – nisoldipin (26). Ani ve studii ALLHAT (8) se nepodařilo u vysokého počtu diabetiků 2. typu, zařazených do této studie a randomizovaně rozdělených do skupin léčených diuretikem, blokátorem kalciových kanálů nebo inhibitorem ACE, zjistit rozdíly ve výsledných kardiovaskulárních ukazatelích. Výsledky ze studie LIFE (9) s antagonisty angiotenzinových receptorů ukazují, že jejich podávání vede u diabetiků k významnému poklesu incidence kardiovaskulárních příhod, kardiovaskulárních úmrtí a celkové úmrtnosti. Studie IDNT (27) prokázala významnější pokles výskytu renálních dysfunkcí a selhání po podávání irbesartanu než amlodipinu a ve studii LIFE (9) bylo zjištěno, že losartan snižuje výskyt nově vzniklé proteinurie významně více než atenolol.

Krevní tlak u diabetiků je třeba snižovat až na hodnoty pod 130/80 mm Hg. Dosažení tohoto cíle vyžaduje kombinaci antihypertenziv. Renoprotekce je účinnější, pokud jsou do kombinace zahrnuty antagonisté angiotenzinových receptorů. U pacientů s vysokým normálním tlakem, u nichž lze v některých případech dosáhnout normalizace tlakových hodnot pomocí monoterapie, by lékem první volby měl být antagonist AT1 receptorů pro angiotenzin II. Je třeba zdůraznit, že u diabetiků 1. a 2. typu je indikací pro antihypertenzní léčbu již nález mikroalbuminurie; bez ohledu na hodnoty krevního tlaku by mělo jít o léčbu blokátory renin-angiotenzinového systému.

**Shrnutí**

- u pacientů s diabetem 2. typu je nutno doporučit nefarmakologická opatření (snížit hmotnost a příjem soli)
- cílovými hodnotami je tlak nižší než 130/80 mm Hg
- k dosažení tohoto cíle je většinou nutná kombináční terapie
- renoprotektivní účinek léčby je tehdy, jsou-li do kombinace zahrnuty inhibitory ACE u diabetiků 1. typu a blokátory AT1 u diabetiků 2. typu
- u pacientů s diabetem 2. typu s vysokým normálním tlakem je lékem první volby blokátor renin-angiotenzinového systému
- mikroalbuminurie u diabetiků 1. a 2. typu je indikací k zahájení antihypertenzní léčby, především blokátorem renin-angiotenzinového systému a to bez ohledu na hodnotu krevního tlaku.

**Současná přítomnost cerebrovaskulárního onemocnění**

Nemocní s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA) vykazují vysoké riziko další cerebrovaskulární příhody. Byl prokázán epidemiologický vztah mezi hodnotami krevního tlaku a rizikem vzniku další mozkové příhody. Důkazy o prospěšnosti antihypertenzní terapie u pacientů s již prodělanou cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorní ischemickou atakou (tedy v sekundární prevenci) nebyly jednoznačné až do nedávné doby, kdy byly publikovány výsledky studií, které jasně prokázaly prospěšnost snižování krevního tlaku, a to dokonce i tehdy, kdy jejich iniciační tlak byl normální. Randomizovaná dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie PATS na souboru 5 665 pacientů s tranzitorními ischemickými atakami nebo po prodělané cévní mozkové příhodě prokázala, že snížení krevního tlaku od 5/2 mm Hg antihypertenzní léčbou diuretikem (indapamid) vedlo k poklesu incidence cévních mozkových příhod o 29 %. Tohoto výsledků bylo dosaženo jak u hypertenzních, tak u normotenzních jedinců (28). Rovněž studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) (29) byla uspořádána tak, aby umožnila posoudit účinky snižování krevního tlaku u hypertoniců i normotoniců s cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorními ischemickými atakami v anamnéze. Na počátku studie byla 4týdenní otevřená perioda léčby inhibitorem ACE perindopilem. V této 4týdenní otevřené periodě byli všichni nemocní léčeni prvé dva týdny dávkou 2 mg perindoprilu a další 2 týdny dávkou 4 mg perindoprilu. Po této fázi byli pacienti randomizováni na skupinu léčenou perindopilem

nebo kombinací perindoprilu s indapamidem a na skupinu léčenou placebem. Léčba se přidávala ke stávající léčbě nemocných. Aktivní léčba, kterou představovalo flexibilní schéma na bázi inhibitoru ACE perindoprilu s přidáním indapamidu na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře, vedla k poklesu rekurentních cévních mozkových příhod o 28 % a výskytu kardiovaskulárních příhod o 26 %. Pokles rizika cévních mozkových a kardiovaskulárních příhod byl obdobný v podskupinách s hypertenzí i normotenzí. Aktivní léčba vedoucí ke snížení krevního tlaku snížila nejen výskyt cévních mozkových příhod, ale dokázala snížit výskyt

demence a poruch kognitivních funkcí, dále vznik invalidity a nesoběstačnosti u těch nemocných, u nichž došlo k recidivě cévní mozkové příhody. Zda je vhodné snižovat krevní tlak při akutní cévní mozkové příhodě, k jakým hodnotám a jakými léky je dosud předmětem diskuzí.

**Shrnutí**

- snížení krevního tlaku u hypertoniců i normotoniců přináší v sekundární prevenci velký prospěch
- v léčbě jsou výhodně používány ACE inhibitory a diuretika.

**Literatura**

1. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 1999; 17: 151–183.
2. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003; 21: 1011–1053.
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risk of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
4. Thijs L, Fagard R, Lijnen P, et al. A metaanalysis of outcome trials in elderly hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10: 1103–1109.
5. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
6. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
7. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. *Hypertension* 1999; 35: 1751–1756.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
10. Lithell H, Hansson L, Skog J, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–886.
11. Widimský J, a kol. Hypertenze. Triton 2004. V tisku.
12. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes care* 1988; 11: 821–827.
13. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diab Med* 1997; 14 (suppl 5): S1–S85.
14. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.
15. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 403–418.
16. Hypertension in Diabetes Study (HDS): Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11: 309–317.
17. Tarnow L, Rossing P, Gall MA, et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V. *Diabetes Care* 1994; 17: 1247–1251.
18. Grossmann E, Messerli FH. Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125: 304–310.
19. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413–1418.
20. Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 164–173.
21. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481–486.
22. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ* 1982; 285: 685–688.
23. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
24. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099–2110.
25. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
26. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–652.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
28. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Clin Med J* 1995; 108: 710–717.
29. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.