

TERAPEUTICKÉ PŘÍSTUPY K LÉČBĚ HYPERTENZE ZA SPECIÁLNÍCH OKOLNOSTÍ – ČÁST 2.

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 II) – 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, se nahromadilo značné množství nových vědeckých důkazů, proto byla publikována nová „Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – 2003“. Tato doporučení v podstatě ponechávají původní klasifikaci hypertenze. Oproti dřívější klasifikaci vynechávají pojem hraniční hypertenze. Z hlediska kvantifikace prognózy pacienta se považuje za důležitý 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 označováno 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 1g/den dokonce na < 125/75 mm Hg. Lékař musí

léčbu na základě celkového rizikového profilu přizpůsobit konkrétnímu nemocnému. Proto je důležité zmínit se o terapeutických přístupech, které je nutno 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 této části se budeme věnovat posledním třem.

Současná přítomnost ischemické choroby srdeční a srdečního selhání

Vysoký krevní tlak významně ovlivňuje riziko opakované příhody u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (1). Hypertenze se také často objevuje v anamnéze nebo hraje důležitou roli u pacientů s městnavým srdečním selháním (2). Je jen velmi málo studií, které se zabývaly účinky snižování krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo městnavým srdečním selháním. Studie HOT prokázala, že čím nižšího cílového tlaku se podařilo dosáhnout u hyperteniků bez předchozí ischemické choroby srdeční, tím významnější byl pokles výskytu cévních mozkových příhod. Nenalezla přitom žádný důkaz závislosti ve tvaru křivky J (3). Studie INVEST ukázala obdobnou incidenci nových koronár-

ních příhod u pacientů s již přítomnou ischemickou chorobou srdeční bez ohledu na to, zda byli léčeni verapamilem (plus eventuálně inhibitorem ACE), nebo beta-blokátorem (plus eventuálně diuretikem). Také řada dalších studií hodnotila u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo srdečním selháním účinky antihypertenziv na další parametry, než jen pouze pokles krevního tlaku. Existují důkazy o prospěšnosti podávání beta-blokátorů, inhibitorů ACE a antialdosteronových přípravků v prevenci kardiovaskulárních příhod a prodloužení života pacientů po akutním infarktu myokardu nebo se srdečním selháním (4, 5, 6); nicméně do jaké míry to lze přičítat samotnému poklesu krevního tlaku a do jaké některým dalším specifickým účinkům, není dosud jasno. Velká většina (80 %) účastníků studie HOPE měla ischemickou chorobu srdeční. U těchto pacientů nejvíce snižovaly počet kardiovaskulárních příhod a úmrtí ve srovnání s placebem inhibitory ACE (7); zde pravděpodobně největší roli sehrál samotný pokles krevního tlaku, což bylo podpořeno i výsledky nedávno dokončené studie ALLHAT, v níž byla zjištěna obdobná incidence koronárních příhod u pacientů léčených thiazidovým diuretikem, blokátorem kalciových kanálů nebo inhibitorem ACE (kardiovaskulární postižení aterosklerotického

původu v anamnéze nebo jejich současně přítomné známky byly zjištěny u 50 % účastníků studie ALLHAT) (8). Studie ALLHAT rovněž ukázala, že v prevenci městnavého selhání jsou thiazidová diuretika účinnější než dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů nebo inhibitory ACE; zdá se ovšem, že lepší výsledky dosažované diuretikem než inhibitorem ACE byly podmíněny menším poklesem krevního tlaku ve skupině léčené inhibitory ACE (zejména u afroameričanů). K dispozici jsou rovněž data svědčící pro použití antagonistů angiotenzinových receptorů při městnavém srdečním selhání a to i jako alternativy inhibitorů ACE – zejména u těch nemocných, kteří inhibitory ACE špatně tolerují, anebo v kombinaci s inhibitory ACE (9, 10). Studie ALLHAT rovněž potvrdila roli blokátorů kalciových kanálů v prevenci ischemické choroby srdeční (11); terapie dlouhodobě účinkujícími dihydropyridinovými přípravky byla stejně účinná jako léčba dalšími antihypertenzivy. V prevenci městnavého srdečního selhání se blokátory kalciových kanálů zdají být méně účinné, avšak dlouhodobě účinkující dihydropyridiny lze u pacientů s hypertenzí rezistentní na ostatní léky (12).

Shrnutí

- Vysoký krevní tlak významně ovlivňuje riziko opakované příhody u pacientů s ischemickou chorobou srdeční
- Podávání beta-blokátorů, inhibitorů ACE a antialdosteronových přípravků v prevenci kardiovaskulárních příhod po akutním infarktu myokardu je prospěšné
- Studie ALLHAT ukázala, že v prevenci městnavého srdečního selhání jsou thiazidová diuretika účinnější než dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu a ACE inhibitory

Pacienti s hypertenzí a sníženou funkcí ledvin

V iničiálních fázích esenciální hypertenze se často zjišťuje renální vazokonstrikce, která je při podávání blokátorů kalciových kanálů a inhibitorů ACE reverzibilní (13). V pokročilých stádiích onemocnění se renální cévní rezistence v důsledku strukturálních lézí ledvinových cév (nefrosklerózy) trvale zvyšuje. Dokud nebyla k dispozici účinná antihypertenzní léčba, bylo u pacientů s primární hypertenzí postižením ledvin velmi časté. Jak již bylo diskutováno výše, renoprotekce u diabetiků má dva hlavní předpoklady: za prvé dosáhnout co nejlepší kontroly krevního tlaku (< 130/80 mm Hg; a dokonce ještě nižší hodnoty < 125/75 mm Hg v přítomnosti proteinurie > 1 g/den); za druhé snížit proteinurii nebo albuminurii (a to jak mikro-, tak makroalbuminurii) k hodnotám co nejbližším normálu. Aby bylo možno do-

sáhnout tohoto cíle, je nutné zajistit blokádu účinků angiotenzinu II (ať již inhibitorem ACE nebo antagonistou angiotenzinových receptorů). K dosažení cílových hodnot krevního tlaku je velmi často nutná kombinační terapie a to dokonce i u osob s normálním krevním tlakem (14). Obvykle se jako terapie druhého stupně doporučuje přidání diuretika (pokud je sérová koncentrace kreatininu > 177 μmol/l, mělo by jít o diuretika kličková), lze však zvážit i další možné kombinace, zejména s blokátory kalciových kanálů. V prevenci rozvoje nefrosklerózy nebo v jejím zpomalení se jako důležitější než samotné snížení tlaku k co nejnižším hodnotám ukázala správná volba antihypertenziva (konkrétně některého z blokátorů renin-angiotenzinového systému), ovšem zda je možné aplikovat tento poznatek i na zpomalení progresu renálního selhání u nediabetiků zatím zůstává nejasné. Celkově lze uzavřít, že zahájení antihypertenzní terapie u pacientů se sníženou funkcí ledvin (ať už jde o diabetiky nebo nediabetiky) je odůvodněné a to inhibitorem ACE nebo antagonistou angiotenzinových receptorů, s eventuálním pozdějším přidáním dalšího antihypertenziva za účelem intenzivnějšího snížení tlaku. Výsledky zcela recentních studií potvrzují, že duální blokáda renin-angiotenzinového systému (tedy inhibitorem ACE i antagonistou angiotenzinových receptorů) u pacientů s pokročilým postižením ledvin účinně snižuje jak krevní tlak, tak proteinurii (15). U pacientů s renálním postižením, zejména pokud jde o diabetiky, je často vzhledem k současnému zvýšení celkového kardiovaskulárního rizika nutný komplexní léčebný přístup (antihypertenziva, statiny, protidiestickové léky atd.) (16).

Shrnutí

- Renoprotekce u pacientů s diabetem musí splňovat dva hlavní požadavky:
 - kontrolu krevního tlaku (< 130/80 mm Hg) a dokonce ještě nižší při proteinurii > 1g/den;
 - snížení proteinurie co nejbližše k normálním hodnotám.
- Ke snížení proteinurie je třeba podávat buď blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin II, nebo inhibitory ACE.
 - K dosažení cílových hodnot krevního tlaku je obvykle nutná kombinační terapie, s přidáním diuretika a blokátoru kalciových kanálů.
 - U nemocných s renálním postižením je obvykle vhodné zvážit komplexní léčebný přístup (antihypertenziva, statiny, protidiesticková terapie).

Hypertenze v těhotenství

Pokud jde o definici hypertenze v těhotenství, zatím nebylo dosaženo jednoty. Dává se přednost definici založené na absolutních hodnotách krevního tlaku (systolický krevní tlak \geq 140 mm Hg nebo diastolický krevní tlak \geq 90 mm Hg) (17).

Zásadou je potvrdit zvýšení krevního tlaku nejméně ve dvou měřeních při dvou různých návštěvách pacientek u lékaře. Doporučuje se sledovat jak IV. tak V. Korotkovovu ozvu.

Hypertenze v těhotenství není izolovanou jednotkou, nýbrž souborem několika odlišných stavů:

- Preexistující hypertenze, která komplikuje 1–5 % těhotenství a je definována krevním tlakem \geq 140/90 mm Hg, který je přítomen buď již před otěhotněním, nebo vzniká v průběhu prvních dvaceti týdnů gestace a za normálních okolností přetrvává více než 42 dnů po porodu. Může být spojena s proteinurií.
- Gestační hypertenze, která představuje těhotenstvím indukovanou hypertenzi bez proteinurie. Pokud je gestační hypertenze spojena s významnou proteinurií (> 300 mg/l nebo proužkový test 2+ nebo více), hovoříme o preeklampsii. Hypertenze se rozvíjí po 20. týdnu gestace. Ve většině případů opět ustupuje do 42. dne po porodu. Pro gestační hypertenzi je charakteristická snížená orgánová perfuze.
- Preexistující hypertenze s nasedající gestací hypertenzí s proteinurií. Preexistující hypertenze je spojena s dalším vzestupem krevního tlaku a vylučováním bílkovin do moči (\geq 3 g/den ve 24 hodinovém vzorku moči po 20. týdnu gestace); to odpovídá dříve používanému pojmu „chronická hypertenze s nasedající preeklampsí“.
- Hypertenze neklasifikovatelná před porodem. Hypertenze se systémovými manifestacemi nebo bez nich, pokud je krevní tlak poprvé zjišťován po 20. týdnu gestace. V těchto případech je nutno hodnoty tlaku znovu ověřit ve 42. poporodním dni nebo později. Pokud hypertenze v tomto období opět ustoupí, je třeba stav reklasifikovat jako gestační hypertenzi s proteinurií nebo bez ní. Pokud naopak přetrvává, je nutno stav reklasifikovat jako preexistující hypertenzi.

Většina žen s preexistující hypertenzí v těhotenství má hypertenzi mírnou nebo středně závažnou (140–179/90–109 mm Hg) a nízké riziko kardiovaskulárních komplikací, k nimž může dojít během relativně krátkého období gestace. Rovněž u esenciální hypertenze s normálními renálními funkcemi nedochází

k závažnějším poruchám ani u matky, ani u novorozence a tyto ženy jsou proto vhodnými kandidátkami nefarmakologické léčby, neboť zatím neexistují žádné důkazy potvrzující příznivý vliv farmakoterapie hypertenze na neonatální parametry (18).

Nefarmakologickou léčbu je třeba zvážit rovněž u těhotných se systolickým krevním tlakem 140–149 mm Hg nebo diastolickým tlakem 90–99 mm Hg nebo oběma současně. Léčba je ovlivněna: výchozími hodnotami krevního tlaku, gestačním věkem a současnou přítomností dalších rizikových faktorů. Doporučuje se též normální dieta bez restrikce soli. Preventivní opatření, zaměřená na snížení incidence gestační hypertenze a zejména preeklampsie, včetně suplementace kalcia (2 g/den), rybího tuku a podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové neprokázaly výsledky, které se od nich očekávaly a to zejména ve vztahu k plodu. Je vhodné preventivní podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové u žen s časnou (< 28 týdnů) preeklampií v anamnéze. Ačkoli u netěhotných žen může být jedním z účinných nástrojů snižování krevního tlaku redukce tělesné hmotnosti, během těhotenství se ani u obézních žen nedoporučuje. Mohlo by to mít za následek nízkou porodní váhu novorozence a zpomalení jeho následného vývoje.

Význam kontinuálního podávání antihypertenziv u žen v období těhotenství s chronickou hypertenzí je nadále předmětem diskuzí. Zatímco v otázce potřeby a prospěšnosti farmakoterapie závažnější hypertenze u žen v těhotenství bylo dosaženo konsenzu (19), otázka léčby méně závažné hypertenze zůstává sporná. Ačkoli cílem léčby hypertenze je snížit riziko u matky, antihypertenziva zvolená pro léčbu musí zajišťovat potřebnou účinnost a bezpečnost také z hlediska plodu (20). Hodnoty systolického krevního tlaku ≥ 170 mm Hg nebo diastolického tlaku ≥ 110 mm Hg je třeba u těhotné ženy považovat za kritické a vyžadující akutní řešení s naprosto nezbytnou hospitalizací. V úvahu připadá farmakologická léčba intravenózně podávaným labetalolem

nebo perorálně podávanou metyldopou či nifedipinem. Intravenózně podávaný hydralazin již není považován za lék volby, neboť jeho podávání je spojeno s větším počtem perinatálních nežádoucích účinků, než je tomu u jiných léků (21). Jinak se za prahové hodnoty, při nichž je vhodné zahájit antihypertenzní léčbu, považují 140 mm Hg u systolického nebo 90 mm Hg u diastolického krevního tlaku – to platí pro ženy s gestační hypertenzí bez proteinurie nebo s preexistující hypertenzí před 28. gestačním týdnem, pro ženy s gestační hypertenzí a proteinurií kdykoli během těhotenství, pro ženy s preexistující hypertenzí a současně přítomným poškozením cílových orgánů a konečně pro ženy s preexistující hypertenzí a na ni nasedající hypertenzí gestační. V ostatních případech je hranicí pro zahájení farmakologické léčby systolický tlak 150 mm Hg a diastolický tlak 95 mm Hg. U méně závažných hypertenzí jsou léky volby metyldopa, labetalol, blokátory kalciového kanálu a beta-blokátory. Beta-blokátory se ve srovnání s blokátory kalciového kanálu jeví jako méně účinné (21). Nicméně blokátory kalciového kanálu by neměly být podávány současně s magnesium sulfátem (vzhledem k riziku hypotenze v důsledku synergie účinků). Inhibitory ACE a antagonisté AT₁ receptorů pro angiotenzin II by těhotným ženám podávány být neměly. Při eklampsii je snížen objem plazmy; diuretika jsou proto nevhodná, pokud není přítomna oligurie. Intra-

venózně podávaný magnesium sulfát se ukázal jako účinný v prevenci eklampsie a v léčbě záchvatovitých křečových stavů (22). Indukce porodu je vhodná u žen s gestační hypertenzí, proteinurií a dalšími nežádoucími poruchami, jako jsou poruchy vizu nebo koagulace a fetální distres.

Kojení krevní tlak u kojící matky nezvyšuje. Všechna antihypertenziva předepisovaná kojícím matkám jsou vylučována do mateřského mléka. Většina z nich je v něm přítomna jen ve velmi nízkých koncentracích, s výjimkou propranololu a nifedipinu, jejichž koncentrace v mateřském mléku je obdobná jako v krvi matek.

Shrnutí

- Za kritické hodnoty krevního tlaku v těhotenství považujeme hodnoty systolického krevního tlaku 170 mm Hg a diastolického 110 mm Hg.
- Farmakologická léčba těchto kritických hodnot je možná intravenózně labetalolem nebo perorálně metyldopou či nifedipinem.
- U méně závažných hypertenzí jsou léky volby: metyldopa, labetalol, blokátory kalciového kanálu a beta-blokátory.
- Inhibitory ACE a antagonisté AT₁ receptorů pro angiotenzin II by těhotným ženám podávány být neměly.

Literatura

1. Flack JM, Neaton J, Grimm R Jr, et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation* 1995; 92: 2437–2445.
2. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (suppl 1): I13–I18.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
4. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335–371.
5. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056–2069.
6. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spiro lactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.

8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized 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. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effects of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
10. Cohn JN, Tognoni G for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
11. Kaplan NM. The meaning of ALLHAT. *J Hypertens* 2003; 21: 233–234.
12. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine in Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–1114.
13. Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL, et al. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23: 3–9.
14. 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.
15. Nakao N, Yoshimura A, Merita H, et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme in non-diabetic renal disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
16. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
17. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, et al. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of > 15 mm Hg to a level > 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787–792.
18. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 718–722.
19. Khedun SM, Moodley J, Naicker T, et al. Drug management of hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 221–258.
20. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia. *Lancet* 2001; 357: 209–215.
21. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1332–1336.
22. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890.