



## Komentář k přehodnocení evropských doporučení léčby arteriální hypertenze

Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) uveřejnila v listopadovém čísle časopisu *Journal of Hypertension* (2009;27: 2121–2158) své stanovisko týkající se přehodnocení některých aspektů léčby arteriální hypertenze. Důvodem pro přehodnocení evropských doporučení z roku 2007<sup>1</sup> bylo publikování řady zajímavých studií během posledních dvou let, z nichž některé potvrzovaly dřívější stanoviska, jiné rozšiřovaly či modifikovaly stávající názory na terapii vysokého krevního tlaku.<sup>2–8</sup> Cílem přehodnocení doporučení léčby hypertenze ESH bylo tedy inkorporovat nejdůležitější novinky, a vytvořit tak přípravný materiál pro vydání nových doporučení ESH v budoucnu (nejspíše v roce 2011). Podobně jako v případě posledních ESH guidelines léčby hypertenze i nyní text představuje rozsáhlou stat publikovanou na třiceti stránkách s dalšími osmi stránkami literatury.

### Jaké jsou ve stručnosti nejdůležitější závěry přehodnocení léčby hypertenze?

#### Kardiovaskulární riziko a subklinické orgánové poškození

Autoři textu podrobněji analyzují klinické přístupy k vyhodnocování celkového kardiovaskulárního rizika ve vztahu k subklinickému orgánovému poškození (SOP). Přítomnost SOP typu hypertrofie levé komory srdeční, aterosklerotických plátů v karotických tepnách, ztluštění intimy-medie, zvýšení tuhosti velkých tepen, mikroalbuminurie/proteinurie či snížení glomerulární filtrace významně zvyšuje u hypertenze celkové kardiovaskulární riziko. Na druhé straně samotný nálezný znak SOP u normotenzních osob nemusí nutně znamenat významné zvýšení rizikového profilu daného pacienta. Jednoduše proveditelná vyšetření na přítomnost SOP (EKG, mikroalbuminurie, výpočet glomerulární filtrace) by se měla provádět nejen při screeningu, ale i v průběhu léčby hypertenze.

#### Léčebné přístupy

##### Zahajování farmakologické léčby

Zahájení farmakologické léčby hypertenze je ve shodě s dřívějšími guidelines<sup>1</sup> doporučováno v případě středně těžké a těžké hypertenze. U mírné hypertenze může být

zahájení farmakologické léčby načasováno podle úrovně kardiovaskulárního rizika. U nemocných s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mm Hg) nejsou k dispozici dostatečné důkazy o příznivém ovlivnění kardiovaskulárního rizika v důsledku antihypertenzní léčby. Jedinou vhodnou indikací zahájení farmakologické antihypertenzní léčby je u vysokého normálního krevního tlaku přítomnost diabetes mellitus se současnými známkami subklinického orgánového poškození. Podávání antihypertenziv může však u vysokého normálního krevního tlaku oddálit vznik hypertenze. Z výsledků klinických studií není zatím jasné, zdali antihypertenzní léčba u osob bez hypertenze po proběhlé kardiovaskulární příhodě přináší benefit.

##### Cílové hodnoty krevního tlaku

Cílová hodnota krevního tlaku je < 140/90 mm Hg. U starších osob však postrádáme důkazy o prospěchu snížení systolického TK pod 140 mm Hg. Dřívější doporučení snížit TK pod 130/80 mm Hg u diabetiků či u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem<sup>1</sup> není v současnosti jednoznačně podpořeno klinickými studiemi. Post hoc analýzy těchto studií ukázaly sice progresivní snížení incidence kardiovaskulárních příhod při snížení TK k hranici 120/75 mm Hg, avšak díky malému aditivnímu benefitu a post hoc charakteru analýzy dat je jejich interpretace problematická. Na základě současných důkazů se tedy zdá být rozumné doporučovat snížení TK u hypertenze na hodnoty 130–139/80–85 mm Hg.<sup>1</sup>

##### Výběr antihypertenziv

Velké metaanalýzy ukazují, že mezi pěti základními třídami antihypertenziv (inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů, diuretika, beta-blokátory a blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II) neexistují významné rozdíly po stránce jejich antihypertenzního účinku či příznivého ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Beta-blokátory jsou díky rozsáhlé metaanalýze 147 randomizovaných klinických studií<sup>9</sup> či recentním datům z dlouhodobého sledování ve studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>6</sup> považovány za rovnocennou antihypertenzní třídu. Nejdůležitějším kardioprotektivním opatřením je snížení krevního tlaku. Jedinou dostupnou novou třídou antihypertenziv jsou přímé inhibitory reninu.

### *Kombinační léčba*

U velké většiny osob s hypertenzí je k adekvátní kontrole krevního tlaku nezbytné podávat kombinační léčbu nejméně dvou antihypertenziv. Přidání antihypertenziva z jiné třídy je pro snížení TK a výskyt nežádoucích účinků mnohem účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léku.<sup>10</sup> Kombinace dvou antihypertenzních látek, zejména používání fixní kombinace vedoucí ke zlepšení compliance, je vhodnou léčebnou strategií již při zahajování léčby hypertenze. Mezi vhodné dvojkombinace podle výsledků klinických studií patří inhibitory ACE s blokátory kalciových kanálů<sup>7,11</sup> eventuálně inhibitory ACE s diuretiky.<sup>2</sup> Za racionální a vhodnou alternativu lze rovněž považovat dvojkombinaci blokátoru receptorů AT<sub>1</sub> a blokátoru kalciového kanálu či blokátoru receptorů AT<sub>1</sub> a diuretika.

Dvojkombinace diuretik a beta-blokátorů zvyšuje riziko nového diabetes mellitus, a není proto vhodná u osob s vyšším rizikem vzniku tohoto onemocnění ani u pacientů s již manifestním diabetes mellitus. Podávání dvojkombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptorů AT<sub>1</sub> je zatíženo vyšším rizikem vzniku nežádoucích účinků se sporným klinickým přínosem.<sup>3</sup> Vhodnou indikaci pro tuto dvojkombinaci by mohla představovat přítomnost nefropatie s významnou proteinurií, klinický význam použití kombinace inhibitoru ACE a blokátoru receptorů AT<sub>1</sub> u těchto pacientů je však vhodné potvrdit většími studiemi. Nejméně 20 % hypertoniků potřebuje ke kontrole krevního tlaku alespoň trojkombinaci antihypertenzních látek. Za nejracionalnější trojkombinaci se považuje blokátor systému renin-angiotensin (inhibitor ACE nebo blokátor receptorů AT<sub>1</sub>), blokátor kalciového kanálu a diuretikum.

### *Léčba hypertenze ve specifických situacích – u starších osob*

Hlavní třídy antihypertenzních látek (inhibitory ACE, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, diuretika a blokátory receptorů AT<sub>1</sub>) mají srovnatelné kardioprotektivní působení bez ohledu na věk nemocných. Do klinických studií starších osob s hypertenzí byli zařazeni jen pacienti se vstupním systolickým krevním tlakem nejméně 160 mm Hg a v případě prokazatelného přínosu antihypertenzní léčby hodnoty dosaženého systolického krevního tlaku nebyly nižší než 140 mm Hg. Potřebujeme tedy důkazy z dalších studií starších osob s nižším vstupním systolickým TK (mezi 140–160 mm Hg) a nižšími dosaženými cílovými hodnotami TK (pod 140 mm Hg). Ačkoli takovéto důkazy dosud nejsou, měl by být cílový systolický TK u starších osob pravděpodobně rovněž nižší než 140 mm Hg. Data ze studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)<sup>8</sup> prokázala prospěch antihypertenzní léčby i u hypertoniků ve věku 80 let a více. I v této věkové skupině je tedy vhodné u spolupracujících osob v antihypertenzní léčbě pokračovat či ji nově zahájit.

### *Léčba hypertenze u pacientů s diabetes mellitus*

Farmakoterapie hypertenze je u osob s diabetes mellitus indikována při hodnotách krevního tlaku 140/90 mm Hg nebo

vyšších anebo při vysokém normálním krevním tlaku a při přítomnosti mikroalbuminurie či jiných známek subklinického orgánového poškození. Cílové hodnoty TK by na základě současných důkazů neměly být nižší než 130/80 mm Hg. Kombinační léčba je indikována u osob s hypertenzí a diabetes mellitus ve velké většině případů a vždy by měla obsahovat blokátor systému renin-angiotensin (inhibitor ACE nebo blokátor receptoru AT<sub>1</sub>) kvůli nefroprotektivnímu potenciálu těchto látek. Dobrá kontrola glykemie (cílové hodnoty HBA<sub>1c</sub> 6,5 % dle stanoviska autorů) je přínosná, zejména ve vztahu k výskytu mikrovaskulárních komplikací. Hypoglykemizující léčba by měla být zahajována opatrně s pravidelnou monitorací účinku jako prevence vzniku závažných epizod hypoglykemie. Antihypertenzní léčba má u diabetes mellitus kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky, zatímco data týkající se příznivého ovlivnění očních a neurologických komplikací jsou méně přesvědčivá.

### *Léčba hypertenze v dalších situacích*

Současné důkazy, které přinesly klinické studie u dalších kategorií pacientů (s cerebrovaskulárním onemocněním, ischemickou chorobou srdeční, chronickým srdečním selháním, fibrilací síní, žen s hypertenzí), nevedou k zásadnějším změnám dřívějších doporučení.<sup>1</sup>

### **Má publikované přehodnocení doporučení ESH vést k tvorbě nových guidelines České společnosti pro hypertenzi?**

Jedná se o vynikající rozsáhlý text spíše typu review, jenž poskytuje komplexní komentář k výsledkům posledních metaanalýz studií věnovaných léčbě hypertenze. Každý čtenář v textu najde jistě mnoho užitečných poznatků, výsledků novějších studií, literárních odkazů apod.

Domnívám se však, že text přehodnocení je příliš obsáhlý, málo názorný a navzdory stručným tabulkám postrádá mnohdy konkrétní doporučení či jednodušší návody/schémata pro naši každodenní praxi. Nepochybně velmi diskutabilní a podle mého názoru i mylné je doporučení autorů nedělit antihypertenziva na léky první či druhé volby. Naopak, vzhledem k současným důkazům je dle mého názoru nadále nezbytné považovat inhibitory ACE, blokátory receptorů AT<sub>1</sub>, blokátory kalciového kanálu, diuretika a beta-blokátory za léky první volby vhodné pro monoterapii i kombinační léčbu arteriální hypertenze. Za léky druhé volby (převážně pro kombinační léčbu, jedinou výjimkou z tohoto pravidla je methyldopa u těhotných hypertoniců) by měly být nadále považovány centrálně působící látky, alfa-blokátory a inhibitory reninu vzhledem k absenci důkazů o příznivém ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidit. V tomto kontextu je překvapivé, že o centrálně působících látkách a alfa-blokátorech prakticky není v textu žádná zmínka, jako by tyto léky neexistovaly!

Sporným bodem může být také návod na dobrou kompenzaci diabetiků s hypertenzí (cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu 6,5 %).

Ve shodě s autory přehodnocení, kteří plánují vydat nová doporučení až v roce 2011, se domnívám, že ještě nenazrál čas, abychom za Českou společnost pro hypertenzi vydávali zcela nová doporučení léčby hypertenze, prakticky necelé dva roky po prezentaci těch posledních.<sup>12</sup> Nicméně je vhodné již nyní inkorporovat důležité nové poznatky o léčbě hypertenze do našich každodenních praktických postupů.

*Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.,  
předseda České společnosti pro hypertenzi,  
III. interní klinika – Centrum pro hypertenzi,  
Všeobecná fakultní nemocnice  
a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha,  
e-mail: jwidi@lf1.cuni.cz*

## Literatura

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2007;25:1105–1187.
2. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
3. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
4. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al., PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;359:1225–1237.
5. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, et al., ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360–1369.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1576.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.
8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al., HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898.
9. 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;338:1665–1683.
10. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.
11. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al., ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
12. Widimský J, jr., Cífková R, Špinar J, Filipovský J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa* 2008;50:K5–K22.