

## **FARMAKOTERAPIE HYPERTENZE**

Kniha byla vydána za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ SPONZOR



HLAVNÍ SPONZOR



**Prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, FCMA**  
**Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.**

# **FARMAKOTERAPIE**

# **HYPERTENZE**

## AUTOŘI

- Prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, FAHA, FCMA, Klinika kardiologie, IKEM Praha
- Prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc., III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

## DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

*Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.*

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

## Jiří Widimský, Jiří Widimský jr., Farmakoterapie hypertenze

© Jiří Widimský, Jiří Widimský jr., 2016

© Maxdorf, 2016

Illustrations © Maxdorf, 2016

Cover layout © Maxdorf, 2016

Cover photo © iStockphoto.com / inkit; iStockphoto.com / Pratchaya; iStockphoto.com / janulla; iStockphoto.com / alex-mit; iStockphoto.com / HYWARDS; iStockphoto.com / olaaf

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Martina Špičková**

Ilustrace: **MUDr. Jan Hugo, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Denisa Honzalová**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

**ISBN 978-80-7345-477-7**

---

# OBSAH

<b>Předmluva</b>	7
<b>1 Farmakologická léčba hypertenze</b>	12
1.1 Význam léčby hypertenze	12
1.2 Význam intenzivní léčby hypertenze	13
1.3 Účinnost inhibitorů ACE a blokátorů kalciových kanálů v porovnání se staršími léky (diuretika a betablokátory)	17
1.4 Výsledky metaanalýz studií léčby hypertenze	19
1.5 Kdy zahajovat farmakologickou léčbu hypertenze	20
1.6 Cíle léčby hypertenze	20
1.7 Jednoznačné a možné kontraindikace užívání antihypertenziv	25
1.8 Prognostická hodnota systolického a diastolického tlaku	25
1.9 Přehled antihypertenziv	27
<b>2 Diuretika</b>	33
2.1 Mechanismus účinku	33
2.2 Thiazidy a jim příbuzná diuretika	33
2.3 Kličková diuretika	39
2.4 Kalium šetřící diuretikum	40
2.5 Nežádoucí účinky diuretik	41
2.6 Dávkování diuretik	45
<b>3 Antagonisté aldosteronu – spironolakton a eplerenon</b>	48
3.1 Základní charakteristika	48
3.2 Přednosti antagonistů aldosteronu	50
3.3 Kontraindikace a interakce antagonistů aldosteronu	51
3.4 Dávkování	52
<b>4 Betablokátory</b>	53
4.1 Mechanismus účinku	55
4.2 Klasifikace betablokátorů	56
4.3 Trvání antihypertenzního účinku	57
4.4 Kontroverze betablokátorů v léčbě hypertenze	58
4.5 Kombinace betablokátorů s dalšími antihypertenzivy	59
4.6 Nežádoucí účinky betablokátorů v léčbě hypertenze	61
4.7 Kontraindikace betablokátorů v léčbě hypertenze	62

<b>5</b>	<b>Blokátory kalciových kanálů</b> . . . . .	67
5.1	Mechanismy účinku . . . . .	67
5.2	Dělení blokátorů kalciových kanálů . . . . .	67
5.3	Účinky blokátorů kalciových kanálů . . . . .	69
5.4	Výsledky velkých studií s blokátory kalciových kanálů, indikace a kontraindikace . . . . .	70
5.5	Nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů . . . . .	76
5.6	Kontraindikace blokátorů kalciových kanálů . . . . .	76
<b>6</b>	<b>Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu</b> . . . . .	79
6.1	Dělení inhibitorů ACE . . . . .	79
6.2	Inhibitory ACE v léčbě hypertenze . . . . .	79
6.3	Indikace inhibitorů ACE . . . . .	81
6.4	Inhibitory ACE jsou léky volby u nemocných s chronickým srdečním selháním . . . . .	82
6.5	Inhibitory ACE – léky volby u pacientů s akutním infarktem myokardu . . . . .	84
6.6	Inhibitory ACE v léčbě nemocných s ICHS? . . . . .	86
6.7	Ovlivnění celkové mortality inhibitorů ACE? . . . . .	87
6.8	Inhibitory ACE – léky volby u nemocných s hypertenzí a hypertrofií levé komory . . . . .	88
6.9	Nežádoucí účinky inhibitorů ACE . . . . .	88
6.10	Interakce a kontraindikace inhibitorů ACE . . . . .	90
6.11	Dávkování inhibitorů ACE v léčbě hypertenze . . . . .	90
<b>7</b>	<b>Antagonisté receptorů pro angiotenzin II – AT<sub>1</sub>-blokátory</b> . . . . .	95
7.1	Mechanismus účinku . . . . .	95
7.2	Přehled AT <sub>1</sub> -blokátorů . . . . .	95
7.3	Antihypertenzní účinky AT <sub>1</sub> -blokátorů . . . . .	97
7.4	Kombinace AT <sub>1</sub> -blokátorů a inhibitorů ACE . . . . .	98
7.5	Velké studie s AT <sub>1</sub> -blokátory v léčbě hypertenze a nefropatie . . . . .	99
7.6	Indikace a kontraindikace AT <sub>1</sub> -blokátorů u hypertenze . . . . .	102
7.7	Nežádoucí účinky AT <sub>1</sub> -blokátorů . . . . .	106
<b>8</b>	<b>Nové látky s antihypertenzním účinkem</b> . . . . .	108
8.1	Inhibitory reninu – aliskiren . . . . .	108
8.2	Aliskiren u diabetiků s hypertenzí . . . . .	110
8.3	Duální inhibitory AT <sub>1</sub> receptorů a neprilyzinu – látka LCZ 696 . . . . .	111
8.4	Inhibitory aldosteron-syntázy . . . . .	113
8.5	Antagonisté endotelinových receptorů . . . . .	113
<b>9</b>	<b>Centrálně působící antihypertenziva</b> . . . . .	116
<b>10</b>	<b>Blokátory periferních alfa-receptorů (alfablokátory)</b> . . . . .	123
<b>11</b>	<b>Vazodilatační látky s přímým účinkem (přímá vazodilatancia)</b> . . . . .	128
<b>12</b>	<b>Kombinační léčba hypertenze</b> . . . . .	132
12.1	Monoterapie vs. kombinační léčba . . . . .	132
12.2	Fixní kombinace . . . . .	134
12.3	Jaké dvojkombinace/fixní kombinace základních antihypertenziv volit . . . . .	134
12.4	Méně vhodné a nevhodné dvojkombinace základních antihypertenziv . . . . .	136
12.5	Troj- a vícekombinace u arteriální hypertenze . . . . .	136

<b>13</b>	<b>Lékové interakce snižující účinnost léčby hypertenze</b> . . . . .	139
<b>14</b>	<b>Rezistentní hypertenze</b> . . . . .	141
14.1	Příčiny pseudorezistence . . . . .	141
14.2	Terapie rezistentní hypertenze . . . . .	143
<b>15</b>	<b>Perioperační léčba u hypertoniků</b> . . . . .	147
<b>16</b>	<b>Hypertenzní krize – emergentní a urgentní stavy</b> . . . . .	150
16.1	Definice onemocnění . . . . .	150
16.2	Etiologie a patogeneze . . . . .	151
16.3	Klinické příznaky . . . . .	152
16.4	Léčba . . . . .	154
<b>17</b>	<b>Hypolipidemická léčba</b> . . . . .	159
17.1	Účinek statinů v sekundární a primární prevenci ICHS . . . . .	159
17.2	Vliv léčby statiny na cévní mozkové příhody . . . . .	161
17.3	Studie hypolipidemické léčby u hypertoniků . . . . .	161
<b>18</b>	<b>Protidestičková léčba u hypertenze</b> . . . . .	165
<b>19</b>	<b>Léčba hypertenze starších osob</b> . . . . .	167
19.1	Použití jednotlivých antihypertenziv . . . . .	167
19.2	Zásady léčby . . . . .	168
19.3	Věkový limit léčby hypertenze . . . . .	169
19.4	Cíle léčby hypertenze starších osob . . . . .	170
<b>20</b>	<b>Léčba hypertenze u DM2</b> . . . . .	174
	<b>Přehled použitých zkratk</b> . . . . .	180
	<b>Seznam ilustrací</b> . . . . .	182
	<b>Rejstřík</b> . . . . .	183

# 1 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA HYPERTENZE

Jiří Widimský

## 1.1 VÝZNAM LÉČBY HYPERTENZE

Rozvoj farmakoterapie a její rozšíření do populace měly za následek to, že se výrazně snížil počet nemocných s maligní hypertenzí. Maligní hypertenzi lze v současnosti pozorovat jen u nemocných s těžkým postižením ledvin. U esenciální hypertenze se stala vzácností. Pokud se s ní setkáme, jedná se o přerušenou léčbu nebo o nemocného, který o své hypertenzi nevěděl.

*Prognóza hypertenze závisí více na úrovni krevního tlaku (TK) během léčby než na úrovni krevního tlaku před léčbou.*

Hlavním omezením studií léčby hypertenze je jejich relativně kratší trvání. Většinou trvají 4–5 let, zatímco léčba hypertenze u pacientů středního věku je záležitostí 20–30 let.

*Příznivý účinek léčby hypertenze existuje také ve starších věkových skupinách, včetně pacientů s izolovanou systolickou hypertenzí. Léčba hypertenze přináší stejný užitek mužům i ženám, různým rasám a etnickým skupinám.* Tabulka 1.1 ukazuje přehled dopadů léčby hypertenze.

Z mnoha studií vyplývá, že dopad léčby hypertenze je větší na cévní mozkové příhody (CMP) než na ischemickou chorobu srdeční (ICHS). Chceme-li dosáhnout

■ Tabulka 1.1 Dopad léčby hypertenze

Léčba hypertenze:
• snižuje výskyt cévních mozkových příhod a úmrtnost na ně o 40 %
• snižuje morbiditu a mortalitu na ischemickou chorobu srdeční o 20 %
• snižuje významně výskyt srdečního selhání až o 50 %
• brání vzniku hypertrofie srdeční při hypertenzi a při její přítomnosti může vést k její regresí
• brání progresi hypertenze
• brání vzniku maligní hypertenze
• snižuje výskyt očních komplikací hypertenze
• brání rozvoji nefrosklerózy a diabetické nefropatie
• brání vzniku disekujícího aneurysmatu



nout účinného dopadu antihypertenzní léčby na ICHS, je nutné léčit nemocného komplexně a snažit se nejen o ovlivnění TK, ale též o ovlivnění dalších rizikových faktorů, především lipidů a kouření (Egan et al., 2013). Zejména kombinace antihypertenzní a hypolipidemické léčby (statiny) přináší daleko větší snížení ICHS než samotná antihypertenzní léčba. Důvody pro to jsou jednoduché: pro všechny základní skupiny antihypertenziv existují důkazy, že oproti placebo snižují v randomizovaných studiích morbiditu a kardiovaskulární (KV) mortalitu. Naproti tomu pro další skupiny antihypertenziv (léky centrálně působící, alfa-blokátory, vazodilatační látky, inhibitory reninu) neexistují důkazy o snižování KV morbidity a mortality. Proto je zásadně používáme jen v kombinační léčbě, pro monoterapii jsou nevhodné.

*Mezi antihypertenziva základní řady počítáme:*

- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)
- AT<sub>1</sub>-blokátory
- blokátory kalciových kanálů (BKK)
- diuretika
- betablokátory (BB)

## 1.2 VÝZNAM INTENZIVNÍ LÉČBY HYPERTENZE

V 90. letech byl dále prozkoumán význam intenzivní léčby hypertenze. Existovaly totiž obavy, zda vztah krevního tlaku k riziku komplikací zejména ICHS nemá charakter J-křivky. Jinými slovy, zda u hypertoniků s ICHS nebo starších hypertoniků není nebezpečné snižovat diastolický tlak pod 80 mmHg. Tato teorie se opírala o observační studie a hypoteticky předpokládala, že příliš energické snížení krevního tlaku by mohlo nadměrně snížit perfuzní tlak v koronárních tepnách a vést k ischemickým příhodám.

Studie UKPDS 38 (UK Prospective Diabetes Study Group Blood Pressure Control Study) (1998) porovnávala intenzivní léčbu hypertenze při diabetes mellitus 2. typu (DM2) s méně intenzivní léčbou u 1148 pacientů. Počáteční TK celého souboru byl 160/94 mmHg. Intenzivní léčba hypertenze vedla k průměrnému TK 144/82 mmHg, méně intenzivně léčená skupina diabetiků s hypertenzí vykazovala průměrný TK 154/87 mmHg. Rozdíl v průměrných tlacích činil jen 10/5 mmHg. Přesto vedla intenzivní léčba hypertenze k celé řadě příznivých účinků. Tabulka 1.2 ukazuje procentuální snížení hlavních parametrů ve studii UKPDS 38.

Jak vyplývá z tabulky 1.2, intenzivní léčba hypertenze u diabetiků vedla k výraznému a významnému poklesu výskytu CMP o 44 % a srdečního selhání o 56 %. Naproti tomu pokles výskytu infarktů myokardu nebyl v intenzivně léčené skupině statisticky významný. Také výskyt retinopatie byl ve skupině intenzivně léčené o 34 % nižší,  $p = 0,038$ , a zhoršení vizu se zmírnilo o 47 %,  $p = 0,0036$ .

■ **Tabulka 1.2** Procentuální snížení hlavních parametrů ve studii UKPDS 38

Úmrtí způsobená diabetem	-24 %	$p = 0,019$
Infarkty myokardu	-21 %	$p = 0,13$
Cévní mozkové příhody	-44 %	$p = 0,013$
Jakékoliv komplikace diabetiků	-24 %	$p = 0,0046$
Mikrovaskulární komplikace	-37 %	$p = 0,0092$
Srdeční selhání	-56 %	$p = 0,0043$

*Tyto výsledky ukázaly, že intenzivní léčba hypertenze při diabetu vedla k výraznému poklesu makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, přestože rozdíl dosažených hodnot krevního tlaku mezi oběma skupinami činil pouze 10/5 mmHg. Příznivý účinek snížení TK na makrovaskulární a mikrovaskulární komplikace diabetu byl v této studii větší než při snaze zlepšit kontrolu diabetu*

Cílem studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) (Patel et al., 2007) bylo zjistit účinek snížení TK u pacientů s DM2. Snížení TK se opíralo o fixní kombinaci inhibitoru ACE perindoprilu a diuretika indapamidu v počáteční dávce 2,0 mg/0,625 mg denně, která se zvýšila po 3 měsících na dávku 4,0 mg/1,25 mg denně, v porovnání s placebem. Tato fixní kombinace byla přidána ke stávající léčbě. Do studie bylo zařazeno 11 490 pacientů s DM2 věkové skupiny 55 let a více, a to jak hypertoniků, tak pacientů bez hypertenze (41 %). Průměrný TK na počátku studie ADVANCE činil 145/81 mmHg, a byl tak shodný s výsledným TK v intenzivně léčené skupině studie UKPDS 38 (144/82 mmHg). Bylo proto důležité zjistit, zda další snížení TK je prospěšné.

Primárním cílem studie byla kombinace makrovaskulárních komplikací (nefatální CMP, nefatální infarkt myokardu nebo kardiovaskulární úmrtí) a mikrovaskulárních komplikací (nově vzniklá nebo zhoršující se nefropatie nebo mikrovaskulární oční onemocnění). Studie ADVANCE trvala 4,3 roku. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak oproti placebo o 5,6/2,2 mmHg. Tabulka 1.3 ukazuje hlavní výsledky studie ADVANCE (Patel et al., 2007).

Primární kombinovaný cíl byl léčbou významně snížen o 9 %. Ze sekundárních cílů bylo významně především snížení celkové mortality o 14 %. Také kardiovaskulární mortalita vlivem aktivní léčby významně poklesla o 18 %. Všechny koronární příhody byly významně sníženy o 14 %. Z parametrů ledvinné funkce byl významně snížen výskyt nově vzniklé mikroalbuminurie o 21 %.

Studie ADVANCE-ON prokázala prospěšnost přidání BKK jako 3. léku do léčby hypertenze u DM2. Léčba BKK příznivě ovlivnila mortalitu ve srovnání s jinými modalitami léčby. Studie ADVANCE-ON podala důkazy o významu snížení TK u pacientů s DM2 (Zoungas, 2014).

■ **Tabulka 1.3** Hlavní výsledky studie ADVANCE (Patel et al., 2007)

Cíl	Perindopril/ indapamid	Placebo	RR	p
<b>PRIMÁRNÍ CÍL</b>				
větší makrovaskulární nebo mikro- vaskulární příhody	15,5 %	16,8 %	0,91	0,04
<b>SEKUNDÁRNÍ CÍLE</b>				
makrovaskulární příhody	8,6 %	9,3 %	0,92	0,16
mikrovaskulární příhody	7,9 %	8,6 %	0,91	0,16
celková mortalita	7,3 %	8,5 %	0,86	0,03
kardiovaskulární mortalita	3,8 %	4,6 %	0,82	0,03
všechny koronární příhody	8,4 %	9,6 %	0,86	0,02
nově vzniklá mikroalbuminurie	19,6 %	23,6 %	0,79	0,0001

*Data z poslední doby však vykazují určité pochybnosti nad tezí „čím nižší krevní tlak, tím lepší důsledky“.* Zanchetti et al. (2009) provedli rozbor prospektivních studií léčby hypertenze a na podkladě své analýzy uzavírají, že doporučení snížení krevního tlaku pod 130 mmHg u diabetiků nebo pacientů s kardiovaskulárními či ledvinnými nemocemi postrádá přesvědčivé důkazy z prospektivních randomizovaných studií.

Zanchetti et al. (2009) analyzovali vliv snížení krevního tlaku u diabetiků na kardiovaskulární komplikace. Z jejich analýzy vyplývá, že dopad na snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací je větší při hodnotách systolického tlaku kolem 140 mmHg než při hodnotách systolického tlaku kolem 130 mmHg.

Sleight et al. (2009) v retrospektivní analýze velké studie ONTARGET, porovnávající telmisartan s ramipilem a jejich kombinací, zjistili J-křivku pro systolický tlak a pro primární cíl studie (nefatální infarkt, nefatální CMP a kardiovaskulární úmrtí), dále pro kardiovaskulární mortalitu s bodem obratu (nadir) J-křivky 130 mmHg a pro infarkty myokardu s bodem obratu (nadir) J-křivky 126 mmHg. Snížení systolického tlaku pod uvedené hodnoty bylo spojeno se stoupající kardiovaskulární mortalitou (a i celkovou mortalitou) patrně v důsledku snížené koronární a renální perfuze v přítomnosti skrytých arteriálních stenóz. Naproti tomu J-křivka nebyla patrná pro CMP.

Zjištěná J-křivka vztahu mezi systolickým tlakem dosaženým při léčbě a primárními komplikacemi hypertenze však neznačí kauzální vztah, ani nedovoluje závěr, že nepřiměřené snížení krevního tlaku vede k nadměrné morbiditě a mortalitě.

Byly proto s napětím očekávány výsledky studie ACCORD BP. Tato studie totiž porovnávala snížení systolického TK pod 140 mmHg se snížením systolického TK pod 120 mmHg u diabetiků.

Studie ACCORD (2010) byla randomizovaná, nezaslepenou studií, provedenou v 77 centrech v USA a Kanadě. Zahrnovala 10 251 pacientů s DM2.

Všichni účastníci byli randomizováni buď na intenzivní, nebo na standardní glykemickou kontrolu (ACCORD glykemická studie). Cílem intenzivní kontroly glykemie bylo dosažení glykovaného hemoglobinu pod 6 %, cílem standardní kontroly glykemie bylo dosažení glykovaného hemoglobinu 7,0–7,9 %.

Navíc bylo 5518 pacientů studie ACCORD randomizováno podle 2×2 faktoriálního plánu na lipidovou část studie, ve které byla porovnána léčba simvastatinem + fenofibrátem oproti léčbě simvastatinem + placebem (ve 2×2 faktoriálním plánu) – lipidová část studie ACCORD. Léčba kombinací simvastatinu a fenofibrátu nebyla účinnější než léčba simvastatinem.

Zbývajících 4733 pacientů bylo rovněž randomizováno ve 2×2 faktoriálním plánu na intenzivní a standardní léčbu hypertenze – část studie ACCORD BP (2010). Cílem intenzivní léčby hypertenze bylo snížení systolického tlaku pod 120 mmHg a cílem standardní léčby hypertenze bylo snížení systolického tlaku na hodnoty pod 140 mmHg.

Primárním cílem všech tří částí studie ACCORD bylo prvé objevení se větších kardiovaskulárních příhod, mezi které patřily nefatální infarkty myokardu (IM) plus nefatální CMP plus kardiovaskulární úmrtí.

Průměrné trvání studie ACCORD činilo 4,7 roku. Po prvním roce poklesl průměrný systolický tlak v intenzivně léčené skupině na 119,3 mmHg a na 133,5 mmHg ve standardně léčené skupině. Průměrný rozdíl v systolickém tlaku mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou činil 14,2 mmHg (95% CI 13,7–14,7). Odpovídající průměrné hodnoty diastolického tlaku činily 64,4 mmHg (95% CI 64,1–64,7) v intenzivně léčené skupině a 70,5 mmHg (95% CI 70,2–70,8) ve standardně léčené skupině. Tabulka 1.4 ukazuje primární a sekundární cíle studie ACCORD BP.

Větší koronární příhody zahrnují fatální koronární příhody, nefatální IM a nestabilní anginu pectoris.

Jak ukazuje tabulka 1.4, výskyt primárního cíle se významně nelišil mezi oběma léčenými skupinami. Z plánovaných sekundárních cílů došlo ve studii ACCORD BP k významnému poklesu všech CMP a také nefatálních CMP. Výskyt nefatálních infarktů myokardu, jakož i všech ostatních plánovaných sekundárních cílů, se významně nelišil mezi intenzivně a standardně léčenou skupinou diabetiků. Také celková mortalita a kardiovaskulární mortalita se mezi oběma léčenými skupinami významně nelišily.

■ Tabulka 1.4 Primární a sekundární cíle studie ACCORD BP

Cíl	Intenzivní léčba n = 2263 příhody, n	Standardní léčba n = 2371 příhody, n	HR; p
PRIMÁRNÍ CÍL	208	237	0,88 (0,73–1,06); 0,20
NĚKTERÉ PLÁNOVANÉ SEKUNDÁRNÍ CÍLE			
nefatální IM	126	146	0,87; 0,25
všechny CMP	36	62	0,59; 0,01
nefatální CMP	34	55	0,63; 0,03
všechna úmrtí	150	144	1,07; 0,55
KV úmrtí	60	58	1,06; 0,74
větší koronární příhody	253	270	0,94; 0,50

## VÝSKYT NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Celkový výskyt závažných nežádoucích účinků byl nízký, ale významně větší v intenzivně léčené skupině (77 z 2362 účastníků – 3,3 %, oproti 30 z 2371 účastníků – 1,3 % ve standardně léčené skupině,  $p < 0,001$ ). Bylo to způsobeno častějším výskytem hypotenze a hyperkalemie v intenzivně léčené skupině.

Nelze vyloučit, že by větší studie nebo studie zahrnující více rizikové pacienty mohla ukázat významný příznivý účinek v primárním cíli.

Počet větších koronárních příhod byl podstatně vyšší než počet všech CMP (253 vs. 36 ve skupině intenzivně léčené a 270 vs. 62 ve skupině léčené standardně).

*Hlavním závěrem studie ACCORD BP je skutečnost ukazující na to, že snížení systolického TK pod 120 mmHg není u pacientů s DM2 z hlediska celkové i kardiovaskulární mortality oprávněné.*

## 1.3 ÚČINNOST INHIBITORŮ ACE A BLOKÁTORŮ KALCIOVÝCH KANÁLŮ V POROVNÁNÍ SE STARŠÍMI LÉKY (DIURETIKY A BETABLOKÁTORY)

Naprostá většina prospektivních studií léčby hypertenze, včetně hypertenze starších osob, byla prováděna malými dávkami thiazidových diuretik a betablokátorů. Existovaly dostatečné důkazy o tom, že tyto dvě skupiny antihypertenziv snižují kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu u hypertenze.

■ Tabulka 1.5 Hlavní výsledky studie ASCOT-BPLA

Cíl	Amlodipinová skupina	Atenololová skupina	RR (95% CI)	p
<b>PRIMÁRNÍ CÍL</b>				
nefatální IM + úmrtí na ICHS	429	474	0,90 (0,79–1,02)	0,1052
<b>SEKUNDÁRNÍ CÍLE</b>				
kardiovaskulární mortalita	263	342	0,76 (0,65–0,90)	0,0010
celková mortalita	738	820	0,89 (0,81–0,99)	0,025
nefatální a fatální CMP	327	422	0,77 (0,66–0,89)	0,0003
všechny KV příhody a procedury	1362	1602	0,84 (0,78–0,90)	< 0,0001

Hlavním cílem studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) bylo porovnat účinnost novějších léků, tj. amlodipinu ± perindoprilu, oproti standardní léčbě betablokátory a diuretiky, konkrétně atenololem ± bendroflumethiazidem. Bendroflumethiazid je thiazidové diuretikum, odpovídající hydrochlorothiazidu (HCTZ), hlavní rozdíl tkví v tom, že se používá v 10× nižší dávce oproti HCTZ.

Do studie bylo zahrnuto 19 257 hypertoniků ve věkové skupině 40–79 let, kteří měli současně tři jiné kardiovaskulární faktory. Cílem léčby byla normalizace TK, tj. TK < 140/90 mmHg u hypertoniků bez diabetu, u diabetiků pak hodnoty TK < 130/80 mmHg. Léčba byla zahájena amlodipinem nebo atenololem a další léky – perindopril a bendroflumethiazid – byly přidány při nedostatečné kontrole TK. Na monoterapii amlodipinem však zůstalo jen 14,5 % pacientů a na monoterapii atenololem jen 8,6 % pacientů. Potvrzuje to nízkou účinnost monoterapie hypertenze. Hlavní výsledky studie ASCOT-BPLA ukazuje tabulka 1.5.

Z terciárních cílů vedla léčba amlodipinem ± perindoprilem k významnému snížení výskytu nestabilní anginy pectoris o 32 % (p = 0,0115) a onemocnění periferních tepen o 35 % (p = 0,0001). Také nový vznik renální dysfunkce byl významně snížen o 15 % ve skupině léčené amlodipinem ± perindoprilem.

Výsledky studie ASCOT-BPLA (2005) ukazují na skutečnost, že kombinace dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů s inhibitorem ACE se jeví podstatně výhodnější než „klasická“ kombinace betablokátoru s diuretikem.

I když část příznivého účinku léčby amlodipin ± perindopril mohla být způsobena větším snížením TK v této skupině, část příznivého účinku připadá zřejmě na vazo- a kardioprotektivní účinek uvedených léků.

Výsledky studie ASCOT-BPLA jsou však v rozporu s výsledky studie INVEST, ve které u velkého souboru 22 000 pacientů s hypertenzí a ICHS nebyla léčba blokátorem kalciových kanálů verapamilem a inhibitorem ACE trandolaprilem účinnější než léčba betablokátozem atenololem + HCTZ (Pepine et al., 2003). Vysvětlení není jednoduché. Upozornili jsme však na skutečnost, že ve studii ASCOT-BPLA nevedla léčba hypertenze ke stejnému poklesu krevního tlaku v obou léčených skupinách.

*Nejdůležitějším faktorem v léčbě hypertenze je její účinnost a podstatně méně již volba léku, což ostatně zdůrazňují nejnovější směrnice Evropské společnosti pro hypertenzi (2013). Specifické účinky antihypertenziv, např. blokátorů kalciových kanálů v prevenci CMP a inhibitorů ACE v prevenci koronárních příhod, jsou sice významné, ale zodpovídají za menší část protektivního účinku (5–10 %) oproti převažujícímu účinku snížení krevního tlaku. Lze však říci, že v prevenci vzniku srdečního selhání jsou blokátory kalciových kanálů méně účinné než diuretika, betablokátozy, inhibitory ACE a AT<sub>1</sub>-blokátory. Léky jako diuretika však mohou jen maskovat symptomy srdečního selhání.*

## 1.4 VÝSLEDKY METAANALÝZ STUDIÍ LÉČBY HYPERTENZE

Existuje několik meta-regresních analýz, analyzujících přínos jednotlivých skupin antihypertenziv (Staessen et al., 2003, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' 2003, 2007).

*Staessen et al. (2003) provedli metaanalýzu 15 randomizovaných studií léčby hypertenze, zahrnující 120 574 hypertoniků. V těchto studiích byli hypertonici randomizováni k léčbě „starými“ antihypertenzivy (diuretika nebo betablokátozy) nebo k léčbě „novými“ antihypertenzivy (blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátory). „Staré“ i „nové“ léky poskytovaly obdobnou ochranu proti celkové mortalitě a kardiovaskulární mortalitě a fatálním + nefatálním infarktům myokardu.*

*Dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů a diltiazem poskytují podle metaanalýzy Staessena et al. (2003) o 10,2 % větší ochranu proti CMP než diuretika a betablokátozy ( $p = 0,02$ ). Verapamil se zdá být o něco málo méně účinný než ostatní blokátory kalciových kanálů, ale rozdíl není přesvědčivý. AT<sub>1</sub> blokátory jsou o 24 %,  $p = 0,0002$ , účinnější v prevenci CMP než betablokátozy.*

Naproti tomu inhibitory ACE byly v prevenci CMP o 10,2 % ( $p = 0,03$ ) méně účinné.

Riziko vzniku srdečního selhání bylo vyšší při léčbě blokátory kalciových kanálů (+ 33 %) a alfablokátory (+ 102 %) než při konvenční léčbě zahrnující diuretika.

*Všechny meta-regresní analýzy ukazují, že nejdůležitějším faktorem je snížení krevního tlaku, ovlivňující příznivě všechny komplikace hypertenze s výjimkou srdečního selhání.*

Tyto metaanalýzy také naznačují specifické příznivé účinky některých anti-hypertenziv nezávislé na snížení TK: blokátory kalciových kanálů snižují více výskyt CMP a inhibitory ACE snižují více frekvenci koronárních příhod. Tento účinek je však podstatně menší (5–10 %) než hlavní účinek v podobě snížení krevního tlaku.

Novému vzniku srdečního selhání však brání blokátory kalciových kanálů méně oproti diuretikům/betablokátorům, oproti inhibitorům ACE i AT<sub>1</sub>-blokátorům.

Inhibitory ACE, AT<sub>1</sub>-blokátor i některé betablokátor (carvedilol, bisoprolol, retardovaný metoprolol sukcinát, nebivolol) mají výrazný léčebný účinek u pacientů s chronickým srdečním selháním, způsobeným tím, že příznivě ovlivňují neurohumorální regulaci.

Staessen et al. (2003) zároveň upozornili na skutečnost, že ve 13 posledních studiích léčby hypertenze bylo možno rozdíl v kardiovaskulárních cílech vysvětlit nestejným snížením systolického tlaku. Po započtení rozdílů v dosaženém systolickém tlaku se zdají *inhibitory ACE poskytovat lehce větší ochranu proti koronárním příhodám než běžná léčba diuretiky a betablokátor.*

Není pochyb o tom, že u nemocných s diabetickou nefropatií jsou léky volby *inhibitory ACE nebo AT<sub>1</sub>-blokátor* (i u těch, u nichž se nefropatie projevuje jen mikroalbuminurií). Současné doklady mluví pro to, že nejdůležitější jsou cílové hodnoty krevního tlaku, kterých v léčbě dosáhneme, a podstatně méně důležitý je druh antihypertenziv, kterými snížení krevního tlaku dosáhneme. K tomuto postoji však existují výhrady. Je skutečností, že inhibitory ACE nejlépe brání progresi diabetické nefropatie.

*Ve světle výsledků studií HOPE, LIFE a ADVANCE by měly být AT<sub>1</sub>-blokátor nebo inhibitory ACE léky volby u všech diabetiků a prediabetiků.*

## 1.5 KDY ZAHAJOVAT FARMAKOLOGICKOU LÉČBU HYPERTENZE

Tabulka 1.6 ukazuje algoritmus zahajování farmakologické léčby hypertenze podle České společnosti pro hypertenzi (Filipovský et al., 2012).

Tabulka 1.7 ukazuje zahájení farmakoterapie hypertenze podle směrnic (guidelines) Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) 2013.

## 1.6 CÍLE LÉČBY HYPERTENZE

Cílem léčby není jen snížení TK, ale také zpomalení rozvoje, event. dosažení regrese orgánových projevů a ovlivnění dalšího průběhu vaskulárních komplikací hypertenze.



■ **Tabulka 1.6** Algoritmus zahajování farmakologické léčby hypertenze podle České společnosti pro hypertenzi (Filipovský et al., 2012)

<b>TK systolický (TK<sub>s</sub>) 180 a/nebo TK diastolický (TK<sub>d</sub>) 110 mmHg a vyšší – IHNED</b>
<b>TK<sub>s</sub> 160–179 a/nebo TK<sub>d</sub> 100–109 mmHg opakovaně – léčbu zahájit do 1 měsíce, ale léčbu zahájit ihned při přítomnosti:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• subklinického orgánového poškození</li> <li>• manifestního KV či renálního onemocnění</li> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• metabolického syndromu,</li> <li>• SCORE <math>\geq</math> 5 %</li> </ul>
<b>TK 140–159/90–99 mmHg opakovaně</b>
<b>– léčbu zahájit do 1 měsíce u:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• subklinického orgánového poškození</li> <li>• manifestního KV či renálního onemocnění</li> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• metabolického syndromu</li> <li>• SCORE <math>\geq</math> 5 %</li> </ul>
<b>– v ostatních situacích lze s farmakoterapií vyčkat po dobu 3 měsíců</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• v případě trvajících TK &gt; 140/90 mmHg zahájit léčbu</li> </ul>
<b>TK 130–139/85–89 mmHg opakovaně – zahájit ve specifických situacích léčbu v případě:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• přítomnosti subklinického orgánového poškození</li> <li>• přítomnosti manifestního KV nebo renálního onemocnění</li> </ul>

*Cílový systolický TK < 140 mmHg je doporučen:*

- a) u pacientů s nízkým až středně vysokým KV rizikem
- b) u pacientů s diabetem
- c) o léčbě je třeba uvažovat u pacientů s předchozí CMP nebo tranzitorní ischemickou atakou (TIA)
- d) o léčbě je třeba uvažovat u pacientů s ICHS
- e) o léčbě je třeba uvažovat u pacientů s diabetickým nebo nediabetickým chronickým onemocněním ledvin (CKD)

U starších hypertoniků do 80 let se systolickým TK  $\geq$  160 mmHg existují data studie HYVET pro doporučení snížení TK<sub>s</sub> na hodnoty mezi 150 a 140 mmHg.

■ **Tabulka 1.7** Zahájení farmakoterapie hypertenze podle guidelines ESC a ESH 2013

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rychlé zahájení farmakoterapie se doporučuje u jedinců s hypertenzí 2. a 3. stupně bez ohledu na vyšší KV rizika několik týdnů po zahájení úpravy životosprávy nebo současně s ním.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Snížení TK léky se také doporučuje v případech vysokého KV rizika daného přítomností orgánového poškození, diabetu, KV nebo renálního onemocnění, i když je hypertenze v rozmezí 1. stupně.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O zahájení farmakoterapie hypertenze je třeba rovněž uvažovat u pacientů s hypertenzí 1. stupně s nízkým nebo středně vysokým KV rizikem, pokud je TK v tomto rozmezí během několika opakovaných návštěv nebo zvýšený podle kritérií ambulantně měřeného TK a zůstává v tomto rozmezí i přes již delší období dodržování změn životosprávy.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• U starších hyperteniků se doporučuje farmakoterapie při <math>TK_s \geq 160</math> mmHg.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O farmakoterapii hypertenze lze rovněž uvažovat u starších osob (alespoň ve věku do 80 let), pokud je <math>TK_s</math> v rozmezí 140–159 mmHg, za předpokladu tolerance antihypertenzní léčby.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokud neexistují nezbytné důkazy, nedoporučuje se zahájit farmakoterapii hypertenze u vysokého normálního TK.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neexistence důkazů rovněž neumožňuje zahájit antihypertenzní farmakoterapii u mladých jedinců s izolovaným zvýšením TK naměřeným na paži, ale tyto jedince je třeba důkladně sledovat, při současném doporučení úpravy životosprávy.</li> </ul>

U pacientů starších 80 let s počátečním systolickým TK  $\geq 160$  mmHg se doporučuje snížit  $TK_s$  na hodnoty mezi 150 a 140 mmHg, pokud jsou pacienti v dobré fyzické a psychické kondici.

Cílová hodnota  $TK_D < 90$  mmHg se doporučuje vždy, s výjimkou pacientů s diabetem, u nichž se doporučuje dosáhnout hodnot  $TK_D < 85$  mmHg. Je nicméně třeba vzít v úvahu, že hodnoty  $TK_D$  80 až 85 mmHg jsou bezpečné a dobře snášené.

*U pacientů s ICHS naznačují některé studie existenci J-křivky pro diastolický TK. Nadměrné snížení diastolického TK (pod 70 mmHg) u pacientů s obstrukční formou ICHS by podle těchto studií mohlo vést k ischemizaci myokardu. Studie ukazující J-křivku diastolického TK jsou však buď observační, nebo retrospektivní. V této problematice je naléhavě třeba prospektivních randomizovaných studií, které by vyvrátily, nebo naopak potvrdily, existenci J-křivky pro diastolický TK u pacientů s ICHS. Jelikož prokrvení myokardu závisí na úrovni diastolického TK, může tato hypotéza být pravdivá.*

Léčebné zásady ukazuje tabulka 1.8.

## VOLBA ANTIHYPERTENZNÍ LÉČBY

- Hlavním příznivým účinkem léčby je snížení krevního tlaku per se.
- Pět hlavních tříd antihypertenziv – thiazidová diuretika, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE,  $AT_1$ -blokátory a betablokátory – je vhodných k zahájení a udržování léčby, a to v monoterapii nebo v kombinační léčbě.

■ **Tabulka 1.8** Léčebné zásady

- Nejdůležitější je energické snížení krevního tlaku, méně důležitý je typ antihypertenziv, kterým se normalizace krevního tlaku dosáhne. Přesto mohou existovat rozdíly mezi jednotlivými třídami či antihypertenzivy. V ovlivnění subklinického orgánového poškození či celkového rizika.
- K normalizaci krevního tlaku je u většiny hypertoniků zapotřebí kombinace antihypertenziv (nejlépe fixní).

- Betablokátoři s výjimkou carvedilolu, celiprololu, nebivololu a acebutololu, a zejména v kombinaci s thiazidovými diuretiky, by se neměly používat u pacientů s metabolickým syndromem a u pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetes mellitus.

*Protože mnoho pacientů musí být léčeno kombinační léčbou, je snaha o identifikaci prvního léku často zbytečná. Nicméně existuje řada stavů, u kterých dáváme při zahájení léčby přednost některým antihypertenzivům oproti jiným.*

*Volba specifického antihypertenziva nebo lékové kombinace by měla brát v úvahu:*

1. dřívější příznivou nebo nepříznivou zkušenost konkrétního pacienta s daným lékem/skupinou
2. účinek léků na kardiovaskulární rizikové faktory přítomné u pacienta
3. přítomnost subklinických známek poškození cílových orgánů a koincidujících chorob, jako je diabetes mellitus apod.
4. přítomnost kontraindikací daného léku
5. přítomnost kardiovaskulárního a/nebo ledvinného onemocnění – tyto stavy mohou totiž být léčeny účinněji specifickými léky
6. potenciální interakce s jinými léky

Prioritní by měla být účinnost a tolerance léku, avšak je nutné zvážit i náklady na léčbu.

Nejméně 70 % nemocných s hypertenzí potřebuje pro kontrolu TK kombinační léčbu.

Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nízkých dávkách nebo fixní kombinací preferujeme při zahájení antihypertenzní léčby u pacientů s TK<sub>s</sub> 160 a/nebo TK<sub>D</sub> 110 mmHg a vyšším.

Dáváme přednost lékům s 24hodinovým působením. Účinnost léčby po 24 hodinách je třeba posoudit domácím měřením TK nebo 24hodinovým ambulantním měřením TK.

Směrnice Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti o léčbě hypertenze 2013 uvádějí následující preference antihypertenzní léčby – tabulka 1.9.

■ **Tabulka 1.9** Preferovaná léčba podle směrnic ESH a ESC 2013 o léčbě hypertenze a podle doporučení ČSH 2012

	Léková skupina
<b>Subklinické poškození orgánů</b>	
hypertrofie levé komory	ACE inhibitor, AT <sub>1</sub> -blokátor, BKK
asymptomatická ateroskleróza	BKK, ACE inhibitor
mikroalbuminurie	ACE inhibitor, AT <sub>1</sub> -blokátor
renální dysfunkce	ACE inhibitor, AT <sub>1</sub> -blokátor
<b>Klinická KV příhoda</b>	
proběhlá CMP	látka účinně snižující TK
proběhlý infarkt myokardu	BB, ACE inhibitor/AT <sub>1</sub> -blokátor
angina pectoris	BB, BKK
srdeční selhání	diuretikum, BB (jen bisoprolol, carvedilol, retardovaný metoprolol sukcinát, nebivolol), ACE/AT <sub>1</sub> -blokátor, spironolakton/eplerenon
aneurysma aorty	BB
fibrilace síní, prevence	zvážit AT <sub>1</sub> -blokátor, ACE inhibitor, BB, antagonistu aldosteronu
fibrilace síní, úprava komorové frekvence	BB, non-dihydropyridinové BKK
ESRD/proteinurie	ACE inhibitor, AT <sub>1</sub> -blokátor
ischemická choroba tepen dolních končetin	ACE inhibitor, BKK
<b>Další stavy</b>	
izolovaná systolická hypertenze (starší jedinci)	diuretikum, BKK
metabolický syndrom	ACE inhibitor, AT <sub>1</sub> -blokátor, BKK
diabetes mellitus	ACE inhibitor, AT <sub>1</sub> -blokátor
těhotenství	methyldopa, BB, BKK
černá rasa	diuretikum, BKK

BB – betablokátor; BKK – blokátor kalciových kanálů; ESRD – terminální selhání ledvin