

Léčba hypertenze musí být včasná a razantní

Miroslav Souček

Chybou v léčbě arteriální hypertenze je, že nejsme dostatečně razantní v naplnění terapeutických cílů. Hypertenze je závažným zdravotním problémem, protože je úzce spojena s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Její léčba by měla být zahájena včas i u pacientů v mladším a středním věku a cílových hodnot by mělo být dosaženo již během prvních tří měsíců. Bohužel máme v současné době tři problémy. Ve vysokém procentu nedosahujeme cílové hodnoty krevního tlaku, a to včas, za druhé máme špatnou adherenci pacientů k léčbě (nedostatečná spolupráce pacientů v léčbě) a třetím problémem je, že nezahajujeme léčbu včas. V roce 2022 vyšlo nové „Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2022“, které se snaží reagovat na tyto problémy. Neléčená nebo nedostatečně léčená hypertenze vede k poškození cílových orgánů (srdce, mozek, ledviny, cévy). V doporučeních se zaměřujeme na kombinační léčbu hypertenze, především fixní.

Úvod

Arteriální hypertenze patří mezi nejdůležitější rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, srdeční selhání), která jsou na prvním místě v příčinách úmrtí dospělých pacientů v rozvinutých zemích.¹ Prevalence hypertenze v České republice je značná, vyskytuje se u 40 % dospělé populace, u mužů v 48,7 %, u žen dosahuje 32,4 %.² Bohužel, stále velká část populace o své hypertenzi neví (35,2 %) a léčeno je pouze 47,6 % nemocných (42 % mužů, 57,7 % žen). Kontrola hypertenze se i přes dostupnost

široké palety antihypertenzních léků zlepšuje jen velmi pomalu. **Alarmující je, že cílového krevního tlaku (TK < 140/90 mm Hg) dosahuje pouze 39,4 % mužů a 57,4 % žen léčených farmakoterapií; TK < 130/85 mm Hg je dosaženo u 10,9 % osob (u mužů ve 4,6 % a u žen v 17,9 %).**³ Na zhoršující se situaci reagují mezinárodní i lokální doporučené postupy, které se snaží o zpřísnění terapeutického režimu tak, aby více pacientů dosahovalo časně a těsné kontroly TK. Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující k časně kontrole TK a ke zlepšení adherence a persistence.

Cílové hodnoty

Platná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z loňského roku stanovují cílové hodnoty TK pro pacienty ve věku 18–64 let pod 130/80 mm Hg, u pacientů ve věku 65–79 let je primárním cílem snížit TK pod 140/80 mm Hg, pokud je léčba dobře tolerována, mělo by být i u nich zváženo snížení pod 130/80 mm Hg.⁴ Všichni pacienti by měli dosáhnout cílů léčby do tří měsíců od zahájení terapie. S tím jsou v souladu také nejnovější doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH).² Ta připouští, že takto dynamické snížení se daří

spíše u osob s mírnou a nekomplikovanou hypertenzí. U osob s vyššími výchozími hodnotami může prudké snížení vést ke zhoršení kvality života (závratě, nejistota při chůzi atd.) a ke zhoršení tolerance k léčbě, někdy dokonce může vést k vysazení. Důležitý je tedy individuální přístup k léčbě s možným pozdějším dosažením cílové hodnoty. Cílový tlak při domácím měření či automatickém měření v ordinaci není zcela jasný, za akceptovatelnou hodnotu lze považovat TK < 135/85 mm Hg, v případě 24hodinového ambulantního monitorování krevního tlaku (AMTK) je cílovou hodnotou průměrný TK < 130/80 mm Hg. Krevní tlak by se neměl snižovat pod hodnotu 120/70 mm Hg především u pacientů s pokročilou koronární aterosklerózou (tab. 1).^{5,6}

Proč časné zahájení terapie

Důležitý je včasný záchyt hypertenze a včasná terapie osob s hypertenzí. (V ČR dosahuje u mužů ve věku 25–35 let výskyt 19 %). Předcházíme tím často nevratnému hypertenzí mediovanému orgánovému poškození (HMOD). Právě HMOD postihuje celou řadu orgánů v čele se srdcem, cévami, ledvinami, ale i mozkem.⁷ Čím déle hypertenze působí, tím časnější a závažnější jsou poškození HMOD. Rychlý pokles TK k hodnotám 130/80 mm Hg ideálně do tří měsíců je spojen s výrazným snížením kardiovaskulárního (KV) rizika. Při těsné kontrole hypertenze ještě ve fázi reverzibilního poškození se pokročilé změny vůbec nemusí rozvinout. Důležitá prevence je mnohem výhodnější než terapie komplikací.

Adherence a inercie

Aby mohl být vysoký krevní tlak správně léčen, musejí být překonány dvě bariéry. Jednak nízká adherence k léčbě, to znamená přesvědčit pacienta o nutnosti léčby, protože se jedná většinou o „asymptomatického pacienta“. Proto je nutná náležitá edukace o změně životního stylu a farmakoterapii. Čím lepší je vztah a důvěra mezi lékařem a pacientem, tím lepší je adherence ke všem doporučením, a tím jsou lepší

Tab. 1 Cílové hodnoty u různých typů měření krevního tlaku (TK)

krevní tlak (mmHg)	systolický TK	diastolický TK
kazuální TK (TK v ambulanci lékaře)	≤ 140	≤ 90
domácí měření TK	≤ 135	≤ 85
AMTK (24hodinový)	≤ 130	≤ 80
AMTK (denní, v době bdění)	≤ 135	≤ 85
AMTK (noční, v době spánku)	≤ 120	≤ 70

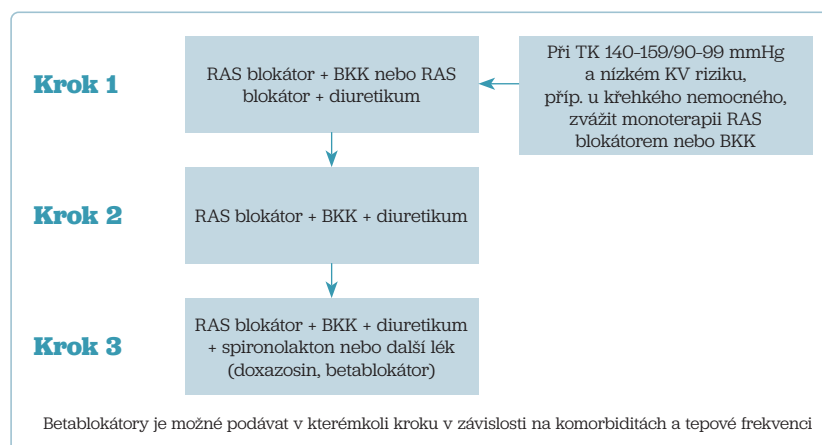
AMTK – ambulantní monitorování TK

výsledky léčby.⁸ Musí být kladen důraz na racionální výběr terapie tak, aby se minimalizovala složitost režimu a případné nežádoucí účinky. **Italská studie Rease a kol. zjistila, že prosté zahájení léčby již fixní kombinací snižuje po prvním roce užívání ve srovnání s kombinací volnou riziko kardiovaskulárních příhod o 21 % a riziko ischemické choroby srdeční (ICHs) o 39 %.**⁹ Důležitá je také perzistence k léčbě především u mladších jedinců. Z nizozemské databáze PHARMO bylo vybráno více než 2 300 hyperteniků, u nichž probíhala léčba arteriální hypertenze jedním nebo více léky. Po 10 letech užívalo tyto léky pouze 37 % pacientů. Byly porovnány perzistence u tří věkových skupin. V léčbě arteriální hypertenze měli mladší pacienti (20–39 let) horší perzistenci než starší pacienti (40–59 let) a nejstarší pacienti ve věku 60 let a více měli perzistenci nejlepší. Pacienti, kteří užívali diuretika nebo betablokátory, přerušili léčbu častěji než pacienti užívající inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory kalciových kanálů (BKK).¹⁰

Na straně lékařů je to terapeutická inercie, to je přesvědčit lékaře o významu rychlé (ale bezpečné) kontroly TK.⁷ Důležité je neodkládat zahájení terapie a dosáhnout cílové hodnoty TK nejlépe do tří měsíců. Právě mladí hypertenici budou mít absolutně delší expozici vysokému krevnímu tlaku, a i jeho mírně zvýšené hodnoty delším působením mohou cílové orgány poškodit.

Jakým způsobem zahájit léčbu hypertenze pro dosažení kontroly TK a snížení KV rizika u pacientů s hypertenzí

Již zmíněná doporučení ESH 2023 akcentují nutnost časného zahájení farmakoterapie bez zbytečných prodlev, které je podpořeno rozsáhlými studiemi. Pouhé doporučení změny životního stylu připouští jen u asymptomatických osob s TK nižším než 150/95 mm Hg a současně bez známek HMOD nebo zjevného kardiovaskulárního onemocnění.



Obr. 1 Schéma farmakoterapie hypertenze

BKK – blokátor kalciových kanálů; **KV** – kardiovaskulární; **RAS** – renin-angiotenzin-aldosteronový systém; **TK** – krevní tlak

Ale i takoví pacienti musejí být sledováni, a pokud nedojde ke kontrole TK v následujících třech měsících, má být farmakoterapie neprodleně zahájena. U naprosté většiny pacientů je hned v prvním kroku preferenčně indikována fixní dvojkombinace s rychlou titrací na maximálně tolerované dávky. Monoterapie se připouští jen u nízké rizikových osob s TK do hodnoty 150/95 mm Hg nebo s vyšším normálním tlakem a vysokým kardiovaskulárním rizikem, respektive u křehkých pacientů. Podle nových doporučení ESH 2023 má být léčba u většiny pacientů zahájena kombinací ACEI nebo sartanu s BKK nebo se sulfonamidovým nethiazidovým/thiazidovým diuretikem, v indikovaných případech mohou být voleny i betablokátory. Pokud fixní dvojkombinace ke kontrole TK nedostačuje, je namísto eskalace na fixní trojkombinaci léků ze všech tří skupin. Při selhání trojkombinace by mělo být zváženo odeslání do specializovaného centra a přidána další látka, nejčastěji spironolakton. Stejně schéma léčby hypertenze přináší naše česká doporučení (obr. 1).

Fixní kombinace

Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující k rychlejšímu a efektivnějšímu dosažení cílových hodnot TK a ke zlepšení adherence, perzistence. Podle metaanalýz zlepšuje použití fixních kombinací oproti volným kombinacím adherenci k léčbě o 21 %. V téže metaanalýze se dospělo současně k závěrům, že použití fixních kombinací oproti volným kombinacím zvyšuje



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

dlouhodobou perzistenci farmakologické léčby o plných 54 %. Ve většině případů dosahujeme normalizace TK jen kombinací dvou a více antihypertenziv.¹¹

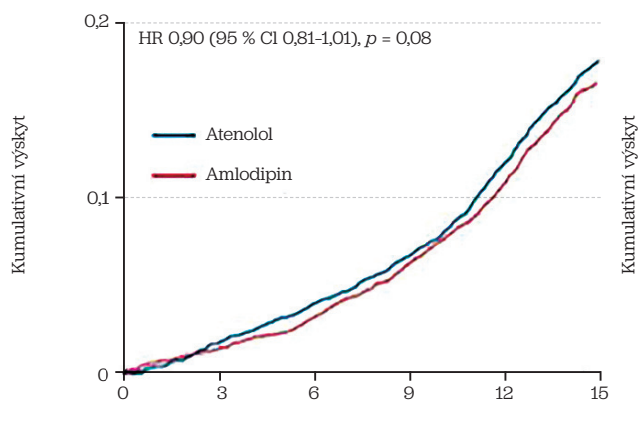
Fixní kombinace jsou nyní dostupné pro celou řadu látek a volba vhodného přípravku musí být provedena na míru konkrétnímu nemocnému. U naprosté většiny pacientů ale bude základem léčby inhibitor renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS). V případě, kdy pacient bude dobře snášet ACEI, je vhodné tyto látky preferovat před sartany. Práce autorů Lee a kol. z loňského roku sledovala celkem 3 934 hypertenzních pacientů, kteří přežili akutní infarkt myokardu (IM) a při propuštění užívali buď ACEI, nebo sartan. Následně byli sledováni po dobu dvou let. Užívání sartanu bylo spojeno s vyšším rizikem dalšího IM o 76 %, srdeční smrti o 60 %.¹² Kombinace ACEI a BKK je obecně nejvíce

Tab. 2 Vhodné indikace dvojkombinací antihypertenziv dle ČSH

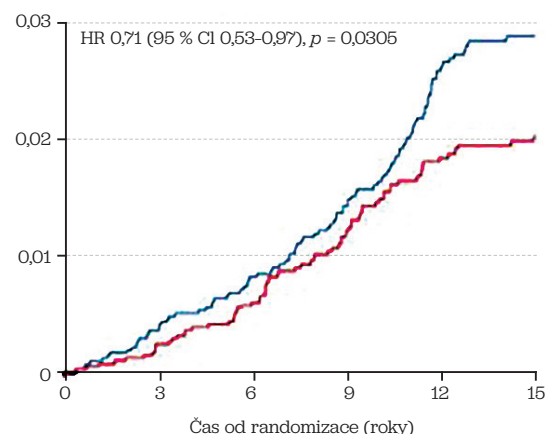
Dvojkombinace	Vhodné užití
ACEI/AT ₁ blokátor + BKK	dvojkombinace s nejširším použitím, vhodná zejména u hypertenze s vysokým KV rizikem, zvláště spojené s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a diabetem
ACEI/AT ₁ + sulfonamidové nethiazidové/thiazidové diuretikum	hypertenze starších osob, stp. CMP, hypertrofie LK; DM a nefropatie
ACEI/AT ₁ blokátor + betablokátor	hypertenze + ICHS, hypertenze + chronické srdeční selhání
alfablokátor + betablokátor	hypertenze při feochromocytomu

ACEI - inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; **AT₁ blokátor** - blokátor angiotenzinových receptorů typu 1 (sartan); **BKK** - blokátory kalciových kanálů; **CMF** - cévní mozková příhoda; **ČSH** - Česká společnost pro hypertenzi; **DM** - diabetes mellitus; **ICHS** - ischemická choroba srdeční; **KV** - kardiovaskulární; **LK** - levá komora srdeční; **stp.** - stav po

Kardiovaskulární úmrtí



Cerebrovaskulární úmrtí



Počet ohrožených pacientů

Atenolol	4 275	4 107	3 617	3 292	2 784	2 374	4 275	4 107	3 617	3 292	2 784	2 374
Amlodipin	4 305	4 149	3 692	3 324	2 843	2 423	4 305	4 149	3 692	3 324	2 843	2 423

Obr. 2 Studie ASCOT Legacy – 16 let sledování

HR – poměr rizik; CI – interval spolehlivosti

Zdroj: Gupta A, et al. Lancet 2018;392:1127–1137

preferovanou kombinací první volby podle doporučených postupů ČSH (tab. 2).

Ty podporují v první řadě užití těch skupin, pro které jsou k dispozici data ze studií vyhodnocujících morbiditu a mortalitu na kardiovaskulární příhody. Právě kombinace ACEI a BKK disponují velmi přesvědčivými daty ze studie ASCOT.¹³ Studie ASCOT-BPLA byla uveřejněna v časopise Lancet už v roce 2005, poté následovalo dlouhodobé sledování Legacy. Vlastní studie srovnávala antihypertenzní působení amlodipinu oproti atenololu, k amlodipinu se při nedostatečné účinnosti přidával perindopril (na konci aktivní fáze studie u 68,4 % nemocných), k atenololu se přidával bendroflumethiazid. Studie byla předčasně ukončena, protože kombinace BKK s ACEI jasně superiorně o 11 % oproti betablokátoru s diuretikem snižovala celkovou mortalitu. V čase ukončení ovšem kombinace amlodipinu s perindoprilem nevykazovala signifikantně lepší účinek na primárně sledovaný parametr kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Tento závěr byl pravděpodobně způsoben zkrácením spojeným s časným ukončením, protože ostatní parametry dopadly pozitivně – kompozit nefatálního IM, úmrtí z koronárních příčin, nově vzniklé anginy pectoris a všech cévních mozkových příhod (CMP) byl snížen o 14 % oproti léčbě kombinací

atenololu s bendroflumethiazidem, izolovaná kardiovaskulární mortalita o 24 % a výskyt všech CMP o 23 % a poškození ledvin o 15 %. Pacienti, kteří měli v režimu amlodipin, vykazovali statisticky signifikantně výrazněji snížený systolický TK po celou dobu sledování. Kombinace BKK s ACEI vykazovala také příznivější metabolický profil: glykemie byla snížena o 0,2 mmol/l, tělesná hmotnost o 0,79 kg, hodnota triglyceridů o 0,23 mmol/l a koncentrace HDL cholesterolu byla o 0,11 mmol/l vyšší. Tyto rozdíly byly sice malé, ale statisticky signifikantní a ve velké populaci téměř 20 000 pacientů přinášely významný kumulativní benefit. K rozvoji nově zjištěného diabetu došlo během úvodního pětiletého sledování u 567 vs. 799 pacientů, zejména v nejvíce rizikovém kvartilu (z hlediska lačné glykemie, BMI a dalších parametrů) byl rozdíl velmi významný. Z metabolické neutrality antihypertenzní terapie režimem založeným na BKK amlodipinu a případně ACEI perindoprilu tak profitovala celá populace, ještě nálehavější ale byla situace u pacientů s již přítomnými známkami metabolického syndromu a inzulínové rezistence. Během šestnáctileté extenze Legacy se ukázalo, že pacienti užívající amlodipin, případně v kombinaci s perindoprilem a atorvastatinem, měli i po uplynutí delší doby signifikantně

nižší riziko kardiovaskulární (HR 0,90) a hlavně cerebrovaskulární (HR 0,71) mortality než ti, kteří byli léčeni režimem založeným na atenololu. Rozdíl v hodnotách krevního tlaku byl v extenzi již minimální a mnoho pacientů studijní terapii již neužívalo, což hovoří pro vznik určité metabolické paměti (obr. 2).¹⁴ Podobně ve studii EUROPA byl perindopril podáván nemocným se stabilní ICHS bez známek již rozvinutého srdečního selhání. Celkem 12 218 pacientů bylo randomizováno buď k podávání perindoprilu, nebo placebo; 64 % pacientů souboru již v minulosti prodělal IM a 55 % podstoupilo koronární revaskularizaci. Po mediánu sledování 4,2 roku došlo k výskytu primárního sledovaného parametru (kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, IM, srdeční zástavy) u 8 % subjektů na perindoprilu a u 10 % na placebo (relativní redukce rizika 20 %, $p = 0,0003$). Tyto výsledky byly konzistentní napříč všemi prespecifikovanými podskupinami. Perindopril se také ve studii EUROPA ukázal jako velmi účinný lék s pozitivním vlivem na kardiovaskulární prognózu. Ještě zásadnější ale byla analýza podskupin rozdělených podle další užívané medikace. V té se jako zejména účinná ukázala právě kombinace perindoprilu s BKK, která oproti kombinaci placebo a BKK vedla k silnější redukci

celkové mortality – o 46 %. Do této analýzy bylo zapojeno 2 122 pacientů.¹⁵

Závěr

Přítomnost hypertenze je třeba zachytit včas a včas zahájit farmakoterapii, která předchází rozvoji ireverzibilního poškození HMOD. Léčbu je třeba vést rychle k cílovým hodnotám krevního tlaku, během tří

měsíců, za využití kombinací antihypertenziv. Většina pacientů s hypertenzí potřebuje k dosažení cílových hodnot TK dva nebo více léků z různých lékových skupin. Účinnost léčby a zlepšení adherence k léčbě je třeba podpořit fixními kombinacemi. Nejvíce preferovanou podle ČSH je kombinace ACEI s BKK, která disponuje velmi přesvědčivými daty. Kombinaci léčby je možno zahájit již u pacienta s mírnou hypertenzí tedy při hodnotách nad 140/90 mm Hg. Včas

je třeba také léčbu intenzifikovat a dlouhodobě udržet cílovou hodnotu krevního tlaku. Kombinační léčbu bychom měli v klinické praxi používat častěji, zejména v případech těžké a středně těžké hypertenze a u osob s vyšším KV rizikem a mírnou hypertenzí.

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
E-mail: msoucek@med.muni.cz

Literatura

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for management of arterial hypertension. J Hypertens 2018;36:1953–2041.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a kardiovaskulární prevence, suplementum 2022;1–25.
- Taniwall T, Lustigová M, Brož J, et al. Arterial hypertension in the Czech Republic: Prevalence, Awareness, and Control among Adult Aged 25–64 in 2019: Cross-Sectional Study. Eur Heart J 2023;44, Issue Supplement 2.
- Mancia G, Kreutz J, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens 2023;41:1874–2071.
- Souček M, Kára T a kol. Klinická patofyziologie hypertenze. Praha: Grada Publishing, 2002.
- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. Lancet 2016;388:2142–2152.
- Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Associated with Hypertensive End-Organ Damage Already by Midlife. Hypertension 2019;74:305–312.
- Rosolová H. Adherence a perzistence k léčbě. Svět praktické medicíny 2021;3:38–40.
- Rea F, Corrao G, Luca Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Eur Heart J 2018;39:3654–3661.
- Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerding ER. Rate and determination of 10-year persistence with antihypertensive drug. J Hypertens 2005;23:2101–2107.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010;55:399–407.
- Lee JG, Joo SJ, Kim SY, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcome in hypertensive patients with acute myocardial infarction. PLoS ONE 2023;18:e0281460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281460>
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NP, Wedel H. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA) revisited: interaction of anti-hypertensive and lipid lowering therapy. Circulation 2005;112(17 Suppl):II-134.
- Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, et al. ASCOT Investigators. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). J Hypertens 2011;29:583–591.
- The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003;362:78–88.