

Hypertenze Hypertenze **HYPERTENZE**

bulletin
České společnosti pro hypertenzi

Obsah

■ Symposium

- Arteriální hypertenze - současné klinické trendy
Praha, 9. dubna 2003 (str. 3)

- Cena za nejlepší publikovanou originální práci v oblasti arteriální hypertenze (str. 5)

■ XIIIth European Meeting on Hypertension (str. 6)

- Nová Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze (str. 8)

■ SCORE (str. 14)

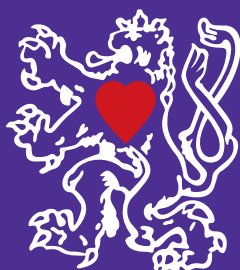
- Americké směrnice o prevenci, detekci, hodnocení a léčbě hypertenze (str. 17)

■ ASCOT - LLA (str. 22)

- Další výsledky studie PROGRESS (str. 28)

- Jsou novější antihypertenziva účinnější v prevenci kardiovaskulárních příhod než diuretika a beta-blokátory? (str. 31)

- Kombinace inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátorů AT₁ receptoru v léčbě renálních a kardiovaskulárních onemocnění (str. 34)



6. ročník

2/2003
2/2003



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

krátce po vydání předchozího čísla našeho bulletinu byly v New Yorku prezentovány nové americké směrnice pro léčbu hypertenze (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure), která přináší novou klasifikaci hypertenze a při zahájení farmakologické léčby doporučují thiazidová diuretika pro většinu pacientů s nekomplikovanou hypertenzí.

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, která byla představena na kongresu v Miláně v červnu letošního roku, naproti tomu uznávají pět skupin antihypertenziv vhodných pro zahájení léčby hypertenze. Většina pacientů potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku kombinaci léků. Evropská doporučení zdůrazňují odhad celkového kardiovaskulárního rizika.

Evropská i americká doporučení se shodují v definici cílových hodnot krevního tlaku. V tuto chvíli se zdá, že zhruba polovina evropských zemí přijme Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti z roku 2003 za své národní směrnice. Zbývající polovina evropských zemí považuje za užitečné vytvoření vlastních guidelines. Do které skupiny se zařadí Česká republika bude definitivně rozhodnuto na naší výroční konferenci v Mikulově.

Na setkání v Mikulově se těší

MUDr. Renata Cífková, CSc.
předsedkyně
České společnosti pro hypertenzi

V Praze dne 22. září 2003

www.hypertension.cz

Navštivte internetové stránky České společnosti pro hypertenzi!

Arteriální hypertenze - současné klinické trendy Praha, 9. dubna 2003

Jiří Widimský jr.

Dne 9. dubna 2003 se konalo v historických prostorách Novoměstské radnice v Praze na Karlově náměstí sympozium Arteriální hypertenze - současné klinické trendy. Místo konání bylo vybráno záměrně s ohledem na blízkost 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice a rovněž i s ohledem na atraktivitu historických prostor budovy Novoměstské radnice. Hlavním organizátorem této jednodenní akce bylo Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze III. interní kliniky 1. lékařské fakulty UK a Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze. Akce byla pořádána rovněž ve spolupráci se třemi dalšími odbornými společnostmi, zabývajícími se problematikou arteriální hypertenze, jmenovitě Českou společností pro hypertenzi, Českou internistickou společností a Českou kardiologickou společností.



Co nás vedlo k záměru uspořádat toto sympozium?

Důvodů bylo hned několik:

1. Centrum pro hypertenzi každoročně přijímá k vyšetření stovky nemocných z nejrůznějších koutů naší republiky. S lékaři, kteří k nám opakovaně doporučují různé pacienty, jsme mnohdy pouze v písemném styku bez možnosti navázat bližší osobní kontakty a prodiskutovat klinické problémy.
2. Problematika diagnostiky nejrůznějších forem hypertenze není ve VFN omezena pouze na III. interní kliniku, ale zahrnuje i další spolupracující pracoviště jako je Nefrologická klinika, II. interní-kardiologická klinika, Radiologická klinika či Urologická klinika I. LF UK. Na našem sympoziu jsme chtěli dát příležitost k prezentaci i některým našim kolegům z výše zmíněných klinik.
3. Problematika arteriální hypertenze je s ohledem na význam vysokého krevního tlaku jako nejčastějšího kardiovaskulárního onemocnění v centru pozornosti mnoha lékařů z nejrůznějších oborů, o čemž svědčí prudký nárůst členstva České společnosti pro hypertenzi (ČSH) během posledních tří let. Konference pořádané ČSH jednou do roka na různých místech republiky tak mnohdy již nestačí pokrýt zájem o problematiku hypertenze. Sympozium jsme původně chtěli uspořádat již vloni, avšak s ohledem na organizování velkého mezinárodního kongresu Joint ISH/ESH Hypertension Prague 2002 (23. - 27. 6. 2002) jsme nakonec od tohoto záměru ustoupili.

Sympozium bylo slavnostně zahájeno děkanem 1. lékařské fakulty prof. Svačinou, předsedkyní ČSH dr. Cífkovou a autorem tohoto článku v ranních hodinách v hlavním sále Novoměstské radnice (sál má v divadelním uspořádání kapacitu 450 míst).

Odborný program byl sestaven do několika bloků zahrnujících problematiku metabolických faktorů u hypertenze, sekundární hypertenzi a aktuální problematiku léčebných přístupů.

Pro stručnou rekapitulaci uvádím odborný program sympozia.

PROGRAM

9.00 - 9.10 Zahájení sympozia (J. Widimský jr., Š. Svačina, R. Cífková)

9.30 - 10.30 Hypertenze a metabolické faktory

Předsedající: Š. Svačina, R. Cífková

- 9.10 - 9.30 **Š. Svačina:** Obezita: Farmakologická léčba obezity a krevní tlak
9.30 - 9.50 **R. Cífková:** Diabetes mellitus: Léčba hypertenze u diabetes mellitus 1. a 2. typu
9.50 - 10.10 **R. Češka:** Hypercholesterolemie: Kardiovaskulární účinky statinů
10.10 - 10.30 **R. Holaj:** Ateroskleróza: Antihypertenzní léčba a regrese cévních změn

11.00 - 13.00 Hypertenze, ledviny, nadledviny

Předsedající: V. Tesař, J. Widimský jr.

- 11.00 - 11.20 **J. Widimský jr.:** Rezistentní a sekundární hypertenze v klinické praxi
11.20 - 11.40 **T. Zelinka:** Diagnostické a léčebné přístupy u endokrinně podmíněné hypertenze
11.40 - 12.00 **L. Šafařík:** Laparoskopická adrenalektomie - nová metoda léčby
12.00 - 12.20 **V. Monhart:** Diagnostické a léčebné přístupy u renovaskulární hypertenze
12.20 - 12.40 **V. Tesař:** Renální insuficience a kardiovaskulární riziko

14.00 - 16.00 Léčba hypertenze I

Předsedající: J. Hradec, J. Špinar

- 14.00 - 14.20 **A. Linhart:** Antihypertenzní léčba a hypertrofie LKS
14.20 - 14.40 **J. Hradec:** Beta-blokátory v léčbě hypertenze a srdečního selhání
14.40 - 15.00 **J. Filipovský:** Cévní mozkové příhody a léčba hypertenze

15.30 - 16.50 Léčba hypertenze II

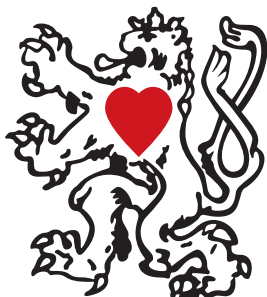
Předsedající: J. Widimský sr., K. Horký

- 15.30 - 15.50 **J. Widimský sr.:** Postavení AT₁ blokátorů v léčbě hypertenze
15.50 - 16.10 **J. Widimský jr.:** Postavení centrálně působících látek v léčbě hypertenze
16.10 - 16.30 **J. Špinar:** Kombinační terapie/fixní kombinace u hypertenze
16.30 - 16.50 **K. Horký:** Nové antihypertenzní látky - splnily očekávání?
16.50 - 17.00 Zakončení sympozia (J. Widimský jr., Š. Svačina, R. Cífková)

Byli jsme překvapeni velkým zájmem ze strany lékařské veřejnosti. Po většinu času byl přednáškový sál téměř zcela zaplněn, což bylo zřejmě způsobeno nejen vysokým počtem registrovaných účastníků (410). V polední přestávce se konala výstava farmaceutických firem s příjemnou diskuzí u občerstvení.

Náš dík patří za bezchybnou organizaci sympozia agentuře Galén-symposion (zejména paní mgr. Haně Středové) a rovněž všem participujícím firmám (hlavní sponzoři: Krka, Léciva, Aventis, Roche; sponzoři: Abbott Laboratories, Berlin-Chemie Menarini Group, Boehringer, Elli Lilly, Ivax, Merck, Novartis, Sanofi-Synthelabo, Servier, Slovakofarma, Yamanouchi).

S ohledem na vysokou návštěvnost sympozia plánujeme zorganizovat v příštím roce již II. ročník (předběžný termín 7. dubna 2004, nejspíše opět v prostorách Novoměstské radnice). Byli bychom rádi, kdyby se nám pro příští rok podařilo zajistit kromě členů ČSH i účast praktických lékařů z Prahy a okolí.



CENA ZA NEJLEPŠÍ PUBLIKOVANOU ORIGINÁLNÍ PRÁCI V OBLASTI ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Výbor České společnosti pro hypertenzi za přispění firmy Servier letos opět uděluje cenu za nejlepší publikovanou práci pro autory mladší 40 let. V pravidlech soutěže se nyní objevuje, že autoři, kteří se umístili na prvních třech místech, se v následujícím roce nesmějí do soutěže přihlásit.

1. místo MUDr. Tomáš Kára

Kára T, Somers VK. Therapeutic strategies for orthostatic intolerance: mechanism, observations, and making patients feel better. *Am J Med* 2002;112:419-421.

Dr. Kára je navíc prvním autorem další publikace v *Acta Scand Physiol* a spoluautorem dvou prací v *Circulation*.

2. a 3. místo MUDr. Jana Loukotová

Loukotová J, Kuneš J, Zicha J. Gender-dependent difference in cell calcium handling in VSMC isolated from SHR: the effect of angiotensin II. *J Hypertens* 2002;20:2213-2219.

MUDr. Ondřej Šeda

Šeda O, Kazdová L, Křenová D, Křen V. Rosiglitazone fails to improve hypertriglyceridemia and glucose tolerance in CD36-deficient BN.SHR4 congenic rat strain. *Physiol Genomics* 2003;12:73-78 (first published November 12, 2002).

Velmi potěšující je, že do soutěže byly zaslány ještě další velmi kvalitní práce, které bohužel nemůžeme odměnit, a tak alespoň otiskujeme jména autorů a názvy jejich prací.

Hlubocká Z, Umnerová V, Heller S, Peleška J, Jindra A, Jáchymová M, Kvasnička J, Horký K, Aschermann M. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor - markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essentials hypertension: the effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens* 2002;16:557-562.

Bürgelová M, Kramer, HJ, Teplan, V, Veličková, G, Vítko, Š, Heller, J, Malý, J, Červenka, L. Intrarenal infusion of angiotensin-(1-7) modulates renal functional responses to exogenous angiotensin II in the rat. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:202-210.

Slavnostní předání cen proběhne v průběhu XX. pracovní konference České společnosti pro hypertenzi dne 3. října v Mikulově (14.00 - 14.30 hod.).

Současně vyhlášíme soutěž o cenu za nejlepší publikovanou originální práci v oblasti arteriální hypertenze v období od 21. března 2003 do 20. března 2004.

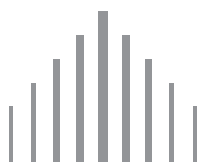
Termín odeslání přihlášky je 31. březen 2004.

Přihlášky spolu s kopií publikované práce zasílejte na adresu sekretáře společnosti:

Doc. MUDr. J. Widimský, CSc.
III. interní klinika I. LF UK
U nemocnice 1, 128 08 Praha 2



European Society
of Hypertension



ESH 2003

XIIITH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION

Milán, 13. - 17. června 2003

Jaroslav Hořejší

Více než 4 000 hypertenziologů z celého světa se sjelo ve dnech 13. - 17. června 2003 do italského Milána, aby se zde zúčastnili již tradičního meetingu Evropské společnosti pro hypertenzi, konaného pod patronací dvou milánských univerzit a Italské společnosti pro hypertenzi. V Miláně se uskutečnilo jedenáct z dosavadních třinácti evropských meetingů této společnosti, tentokrát poprvé se však dějištěm (místo tradičních aul zdejší univerzity) stala kongresová hala milánského výstaviště. Důvod byl prostý - počet účastníků i přijatých sdělení významně překročil kapacitu středověkých prostor.



Za zmínku stojí významná pasivní i aktivní účast odborníků z České republiky, vyplývající mj. i z faktu, že česká hypertenziologie má v Evropě i ve světě velmi dobrý zvuk. Právě to bylo ostatně důvodem toho, že se předchozí XII. evropský meeting EHS konal (spolu s 19. vědeckým kongresem Mezinárodní společnosti pro hypertenzi - ISH) v Praze, a nesporně to souvisí i se skutečností, že v současné době zaujímáme i jednu z čelných pozic ve výboru Evropské společnosti pro hypertenzi a z jejího pověření a pověření Evropské kardiologické společnosti jsme se mohli podílet i na přípravě nových doporučení.

Hypertenze patří - přes všechny pokroky v diagnostice a léčbě v posledních desetiletích - k nejzávažnějším medicínským i socioekonomickým problémům dneška. Je tomu tak nejen vzhledem k její vysoké prevalenci a incidenci, a jí způsobované morbiditě a mortalitě, ale také vzhledem k tomu, že stále ještě značná část osob s hypertenzí o svém onemocnění neví. Z těch, kteří svou diagnózu znají, opět jen část dosahuje cílových hodnot. Podle údajů z celé řady zemí je zřejmé, že této účinné kontroly se daří dosahovat v populaci pouze u 15 - 25 % hyperteniků! Je tedy zřejmé, že jsou nezbytné jak další výzkumné aktivity, tak i přenos vědeckých výsledků z laboratoří až k nemocničním lůžkům a do lékařských ordinací. Proto také rok od roku rostou jak počty účastníků kongresů věnovaných problematice hypertenze, tak počty přihlašovaných vědeckých sdělení.

Letošní milánský kongres měl na programu hned několik mimořádně významných témat, včetně prezentace nových evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Aby se široké spektrum témat podařilo vměstnat do pouhých pěti dnů kongresového jednání, bylo nutné uspořádat celou řadu paralelně probíhajících přednáškových i posterových sekcí, symposií, workshopů, diskusí atd.

Přednáškové sekce zahrnují široké spektrum témat - od problematiky genetiky a molekulární biologie hypertenze, renálních aspektů hypertenze, krevního řečiště

a hemodynamických aspektů, vazoaktivních látek a neurohormonů, funkce endotelu, systému renin-angiotensin-aldosteron a autonomního nervového systému, přes epidemiologii a experimentální farmakologii hypertenze až po otázky měření tlaku, nefarmakologické a farmakologické léčby hypertenze a jejích klinických aspektů, včetně vztahu hypertenze a dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob, hypertenze jako součásti metabolického syndromu, postižení cílových orgánů (ledvin, srdce, mozku) atd.

Mimořádné pozornosti a účasti se těšily také workshopy (např. o demenci a kognitivních poruchách u hypertoniků, vztahu hypertenze a dyslipidemie, péče o nemocné s akutní cévní mozkovou příhodou, možnostech využití domácího měření krevního tlaku v klinické praxi) a zasedání s atraktivním názvem „Jak na to?“ (tedy např. jak hodnotit echokardiogram, endoteliální parametry, ultrazvukové vyšetření karotických tepen, oční pozadí apod.).

Důkazem bohatosti vědeckého programu, pile účastníků a jejich zájmu o problematiku byla i „**breakfast symposia**“ - přítomní při snídani diskutovali např. rychlost pulsově vlny a rigiditu jako prognostické indikátory, fenomén bílého pláště, rezistentní, juvenilní i systolickou hypertenzi, vztah hypertenze a obezity či inzulinorezistence, možnosti využití asistenčních počítačových programů a telemedicíny při diagnostice a léčbě hypertenze, hodnocení celkového

kardiovaskulárního rizika, novinky v oblasti antagonistů aldosteronu a také o hypertenzi ve vztahu k transplantacím ledvin.

Svémi zajímavými tématy lákaly účastníky kongresu i **výukové semináře** - pokoušely se totiž odpovídat na otázky jako „u koho pátrat po sekundární hypertenzi?“ nebo „měli bychom pátrat po hypertrofii levé komory srdeční u všech hypertoniků?“

Nedílnou součástí kongresu byla též řada **zasedání jednotlivých pracovních skupin ESH** a také satelitní sympozia pořádaná farmaceutickými společnostmi (redukce krevního tlaku a ochrana cílových orgánů, účinnost a bezpečnost jednotlivých tříd antihypertenziv; izolovaná systolická hypertenze; RAAS, srdce a ledviny; mikrocirkulace jako chybějící článek v léčbě komplikací hypertenze).

Konečně nejdůležitější **plenární zasedání** byla logicky věnována nejvýznamnějším tématům - kromě výsledků nejnovějších klinických studií (INVEST, ALLHAT, SCOPE, LIFE, ASCOT, Australian 2) a nejdůležitějších aspektů nefroprotektce to byla především prezentace nejnovějších **doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti (EKS) pro diagnostiku a léčbu hypertenze**, která byla bezprostředně předtím publikována v Journal of Hypertension (2003;212:1011-1053); uvedl je prezident kongresu prof. Guiseppe Mancia.



European Society
of Hypertension

Nová Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Renata Cífková

Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) vydává poprvé ve své historii doporučení pro léčbu hypertenze.¹ V minulosti se ESH ztotožňovala s doporučeními World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH).^{2,3} Současná doporučení jsou vydávána společně s Evropskou kardiologickou společností.

Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze představil na samý závěr milánského kongresu v rámci plenárního zasedání předseda jejich přípravného výboru a také prezident kongresu **prof. Guiseppe Mancia**. Zdůraznil, že výbor vycházel při přípravě doporučení z faktu, že hypertenze je závažné onemocnění, které postihuje řadu orgánů a jehož patogeneze je multifaktoriální.

Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze byla vydána jen necelý měsíc po nových doporučeních amerických (JNC 7), a nabízí se tak jejich srovnání:

- ▶ Jak zdůraznil **prof. Mancia**, Evropa především odmítla americký pojem „prehypertenze“, použitý pro hodnoty krevního tlaku v rozmezí 120/80 - 139/89 mmHg.
- ▶ Další odlišností je, že evropská doporučení nepředstavují rigidní „návod k použití“, nýbrž spíše podklad k rozsáhlé edukační aktivitě mezi lékaři, v níž budou zdůrazněny všechny prokazatelně účinné preventivní kroky i farmakoterapeutické intervence.
- ▶ Podle evropských odborníků je nutno vést boj proti hypertenzi, která je považována za jednu z hlavních příčin kardiovaskulární a cerebrovaskulární morbiditativy a mortality, se zaměřením na individuálního pacienta a s využíváním spíše motivačního a edukačního než donucovacího přístupu.
- ▶ A konečně posledním důležitým charakteristickým rysem evropských doporučení je, že při formulaci svých zásad nevycházejí pouze z výsledků klinických studií, neboť ty mají vedle řady předností i některé limitace; dalšími východisky se staly nejrůznější metaanalýzy a jiné informační prameny.

Prof. Mancia se poté pokusil stručně představit alespoň hlavní zásady a principy nových doporučení, která v tištěné podobě mají 43 stran a obsahují 342 citací.

- ▶ I tato doporučení pracují s klasifikací použitou v doporučeních WHO a ISH z roku 1999 (**tabulka č. 1**), podle níž se za optimální tlak považují hodnoty

< 120/80 mmHg, za normální tlak hodnoty v rozmezí 120 - 129/80 - 84 mmHg a za vysoký normální tlak hodnoty 130 - 139/85 - 89 mmHg. U hypertenze je pak rozlišován **stupeň 1** - mírná hypertenze (140 - 159/90 - 99 mmHg), **stupeň 2** - středně závažná hypertenze (160 - 179/100 - 109 mmHg) a **stupeň 3** - závažná hypertenze (\geq 180/110 mmHg).

- ▶ Z hlediska kvantifikace prognózy pacienta se nadále považuje za důležitý odhad celkového kardiovaskulárního rizika (**tabulka č. 2**). Pokud jde o jeho hodnocení, bylo označení nízkého (< 15 %), středně vysokého (15 - 20 %), vysokého (20 - 30 %) a velmi vysokého rizika (> 30 %) doplněno termínem „přidatné“ (added), neboť samotné označení „nízké riziko“ je matoucí - i osoby s nízkým rizikem jsou nad, a nikoli pod průměrným rizikem. Celkovým kardiovaskulárním rizikem se podle Framinghamských kritérií rozumí pravděpodobnost onemocnění v následujících 10 letech. Prognóza nemocného přitom závisí nejen na výši krevního tlaku, ale současně na přítomnosti ostatních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, poškození cílových orgánů, diabetu a přidružených onemocnění (**tabulka č. 3**). Alternativně je možné provést stratifikaci rizika podle projektu SCORE (viz str. 12), který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod.
- ▶ Zdůrazňuje se také význam poškození cílových orgánů, a tedy i metod vhodných k jejich časnému odhalení (elektrokardiografický a echokardiografický průkaz hypertrofie levé komory, ultrazvukový průkaz zesílení stěny karotid nebo přítomnost plátu, zvýšení sérové koncentrace kreatininu, přítomnost mikroalbuminurie), jakož i přítomnosti doprovodných onemocnění (diabetes mellitus, postižení ledvin a periferních cév).
- ▶ Cílem léčby je dosáhnout hodnot tlaku < 140/90 mmHg, respektive méně, pokud je léčba dobře tolerována. U diabetiků a pacientů s renálním postižením jsou cílové hodnoty sníženy na < 130/80 mmHg, při proteinurii vyšší než 1 g/den dokonce na < 125/75 mmHg.
- ▶ V léčbě hypertenze je možné a nutné doporučit nejprve **nefarmakologická (režimová) opatření** (zanechání kouření, snížení tělesné hmotnosti, snížení příjmu alkoholu a soli, zvýšení příjmu ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených, a zvýšení tělesné aktivity); teprve při jejich neúčinnosti nastupuje **léčba farmakologická, v níž je možno volit z několika**

Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku (v mmHg)

Kategorie	Systolický tlak	Diastolický tlak
Optimální	< 120	< 80
Normální	120 - 129	80 - 84
Vysoký normální	130 - 139	85 - 89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140 - 159	90 - 99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160 - 179	100 - 109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Tabulka č. 1 Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta spadají do různých kategorií, je třeba při klasifikaci zařadit pacienta do vyšší kategorie. Rovněž u systolické hypertenze lze stanovit různé stupně,^{1,2,3} a to podle hodnot systolického tlaku ve výše uvedených stupních za předpokladu, že diastolický tlak je vždy nižší než 90 mmHg.

Stratifikace rizika

Ostatní RF a onemocnění v anamnéze	KREVŇÍ TLAK (mmHg)				
	Normální STK 120 - 129 nebo DTK 80 - 84	Vysoký normál. STK 130 - 139 nebo DTK 85 - 89	Stupeň 1 STK 140 - 159 nebo DTK 90 - 99	Stupeň 2 STK 160 - 179 nebo DTI 100 - 109	Stupeň 3 STK ≥ 180 nebo DTK ≥ 110
Žádné další RF	Průměrné riziko	Průměrné riziko	Nízké přídavné riziko	Střední přídavné riziko	Vysoké přídavné riziko
1 - 2 RF	Nízké přídavné riziko	Nízké přídavné riziko	Střední přídavné riziko	Střední přídavné riziko	Velmi vysoké přídavné riziko
≥ 3 RF nebo poškození cílových orgánů nebo diabetes	Střední přídavné riziko	Vysoké přídavné riziko	Vysoké přídavné riziko	Vysoké přídavné riziko	Velmi vysoké přídavné riziko
Přidružená onemocnění	Vysoké přídavné riziko	Velmi vysoké přídavné riziko	Velmi vysoké přídavné riziko	Velmi vysoké přídavné riziko	Velmi vysoké přídavné riziko

Tabulka č. 2

tříd léků v monoterapii i v kombinacích;

- ▶ Hlavními třídami antihypertenziv vhodných pro zahajovací i udržovací léčbu hypertenze jsou dnes:
 - **diuretika**
 - **beta-blokátory**
 - **blokátory kalciových kanálů**
 - **inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE)**
 - **blokátory AT₁ receptorů pro angiotensin II (sartany)**
- ▶ Hlavní přínos léčby hypertenze spočívá v samotném **poklesu krevního tlaku**; v některých dalších účincích a u některých speciálních skupin pacientů se však mohou jednotlivá antihypertenziva více či méně lišit.
- ▶ Jednotlivé třídy antihypertenziv a jednotlivé přípravky mají **různé profily nežádoucích účinků**, a to zejména ve vztahu k individuálním pacientům.
- ▶ Lékař musí z dostupných léků **volit vždy na základě**

individuálního posouzení konkrétního pacienta, včetně zhodnocení stupně postižení cílových orgánů, kalkulace jeho celkového kardiovaskulárního rizika, zvážení přítomnosti doprovodných onemocnění, posouzení profilu nežádoucích účinků atd. Kritériem ceny léčby by nikdy nemělo převažovat nad kritériem účinnosti nebo snášenlivosti.

- ▶ Právě **nežádoucím účinkům antihypertenzní léčby** je nutno věnovat mimořádnou pozornost, neboť profil nežádoucích účinků často ovlivňuje **compliance pacienta nebo dokonce způsobí přerušeni léčby**.
- ▶ V mnohem větší míře než dosud je také třeba využívat **kombinační léčby**, která - při nižších dávkách jednotlivých součástí kombinace - zvyšuje účinnost léčby a omezuje její nežádoucí účinky (**schéma č. 1**). Kombinační léčba je nutná nejméně u 50 %, ale spíše u většího počtu pacientů. Možné kombinace různých tříd

Faktory ovlivňující prognózu

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění použité ke stratifikaci	Poškození cílových orgánů
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hodnoty systolického a diastolického TK ▶ Věk (M > 55 let, Ž > 65 let) ▶ Kouření ▶ Dyslipidemie (celkový cholesterol > 6,5 mmol/l*, nebo LDL-cholesterol > 4,0 mmol/l*, nebo HDL-cholesterol M < 1,0 mmol/l, Ž < 1,2 mmol/l) ▶ Předčasné kardiovaskulární onemocnění v rodinné anamnéze (ve věku M < 55 let, Ž < 65 let) ▶ Abdominální obezita (obvod pasu M ≥ 102 cm, Ž ≥ 88 cm) ▶ C-reaktivní protein ≥ 1 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Hypertrofie levé komory srdeční (EKG: Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell > 2 440 mm×sec; echokardiogram: index hmotnosti levé komory M ≥ 125, Ž ≥ 110 g/m²) ▶ Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny (tloušťka intimy-medie karotid ≥ 0,9 mm) nebo přítomnosti aterosklerotického plátu ▶ Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (M 115 - 133, Ž 107 - 124 μmol/l) ▶ Mikroalbuminurie (30 - 300 mg/24 h; poměr albumin/kreatinin M ≥ 22, Ž ≥ 31 mg/g)

Tabulka č. 3 M = muži; Ž = ženy

antihypertenziv jsou znázorněny ve **schématu č. 2**.

- ▶ Algoritmus léčby hypertenze je stručně shrnut v **tabulce č. 4**. Důsledkem **nové stratifikace rizika je doporučení časnějšího zahájení a agresivnější léčby u stupňů 2 a 3 než u stupně 1**; je nutné kontrolovat krevní tlak i další rizikové faktory u všech hypertoniků. U nemocných s vysokým normálním tlakem je možno zahájit farmakologickou léčbu u osob s vysokým nebo velmi vysokým přídatným rizikem.
- ▶ Při léčbě hypertoniků se **nelze omezit pouze na snižování krevního tlaku**; v přítomnosti dalších rizikových faktorů (dyslipidemie, diabetes mellitus, inzulinorezistence, obezita, kouření) je nutné **zaměřit terapeutické a intervenční snahy i na další přítomné poruchy**, tzn. volit příslušné kombinace nefarmakologických i farmakologických intervencí (např. antihypertenziva a hypolipidemika apod.)

Léčba hypertenze u pacientů se současně přítomnou ICHS a srdečním selháním

Hodnoty krevního tlaku významně ovlivňují výskyt opakovaných příhod u pacientů s ICHS, a hypertenze se velmi často nachází i u nemocných s chronickým srdečním selháním. U nemocných po akutním infarktu myokardu nebo s chronickým srdečním selháním přínášejí **prokazatelný efekt v podobě prevence kardiovaskulárních příhod a prodloužení života beta-blokátory, inhibitory ACE a AT₁ blokátory**. Zatím však nebylo prokázáno, do jaké míry je to důsledkem samotného poklesu krevního tlaku,

a do jaké míry důsledkem specifického účinku těchto tříd léků.

Léčba hypertenze u pacientů s poruchami renálních funkcí

Arteriální hypertenze je - a to u diabetiků i nediabetiků - významným rizikovým faktorem renálních onemocnění, neboť přispívá k progresi renální insuficience. U pacientů s renálním postižením jsou proto cílové hodnoty krevního tlaku sniženy na méně než 130/80 mmHg, při proteinurii vyšší než 1 g/den dokonce na hodnoty nižší než 125/75 mmHg. U této skupiny pacientů navíc hraje významnou roli typ zvoleného antihypertenziva - inhibitory ACE a blokátory AT₁ receptorů pro angiotensin II mají prokázané nefroprotektivní účinky.

Léčba hypertenze u diabetiků

U všech **pacientů s diabetem 2. typu**, a to bez ohledu na výši krevního tlaku, je nutno doporučit nefarmakologická opatření (zejména snížení tělesné hmotnosti a omezení příjmu soli). Tato opatření mohou být dostatečná k normalizaci hodnot krevního tlaku u pacientů s vysokým normálním tlakem nebo hypertenzí 1. stupně a mohou přispět k lepší kontrole hypertenze pomocí antihypertenziv.

Cílovými hodnotami, jichž je třeba dosáhnout ať už behaviorální nebo farmakologickou léčbou, jsou **hodnoty nižší než 130/80 mmHg**. K dosažení těchto cílových hodnot je obvykle **nutná kombináční léčba**.

Ve farmakoterapii lze užít kterékoli z dnes dostupných účinných a dobře tolerovaných antihypertenziv, obvykle v kombinaci.

Diabetes mellitus	Přidružená onemocnění
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l ▶ Postprandiální plazmatická koncentrace glukózy $> 11,0$ mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Cévní onemocnění mozku: ischemická cévní mozková příhoda; mozkové krvácení; transientní ischemická ataka ▶ Postižení srdce: infarkt myokardu; angina pectoris; koronární revaskularizace; chronické srdeční selhání ▶ Renální postižení: diabetická nefropatie; pokles renálních funkcí (sérový kreatinin $M > 133$, $\bar{Z} > 124$ $\mu\text{mol/l}$; proteinurie (> 300 mg/24 h) ▶ Postižení periferních cév ▶ Pokročilá retinopatie: hemoragie nebo exsudáty, edém papily

* Je známo, že zvýšené riziko existuje již při nižších hodnotách celkového nebo LDL-cholesterolu, ty však nebyly ve stratifikaci užity.

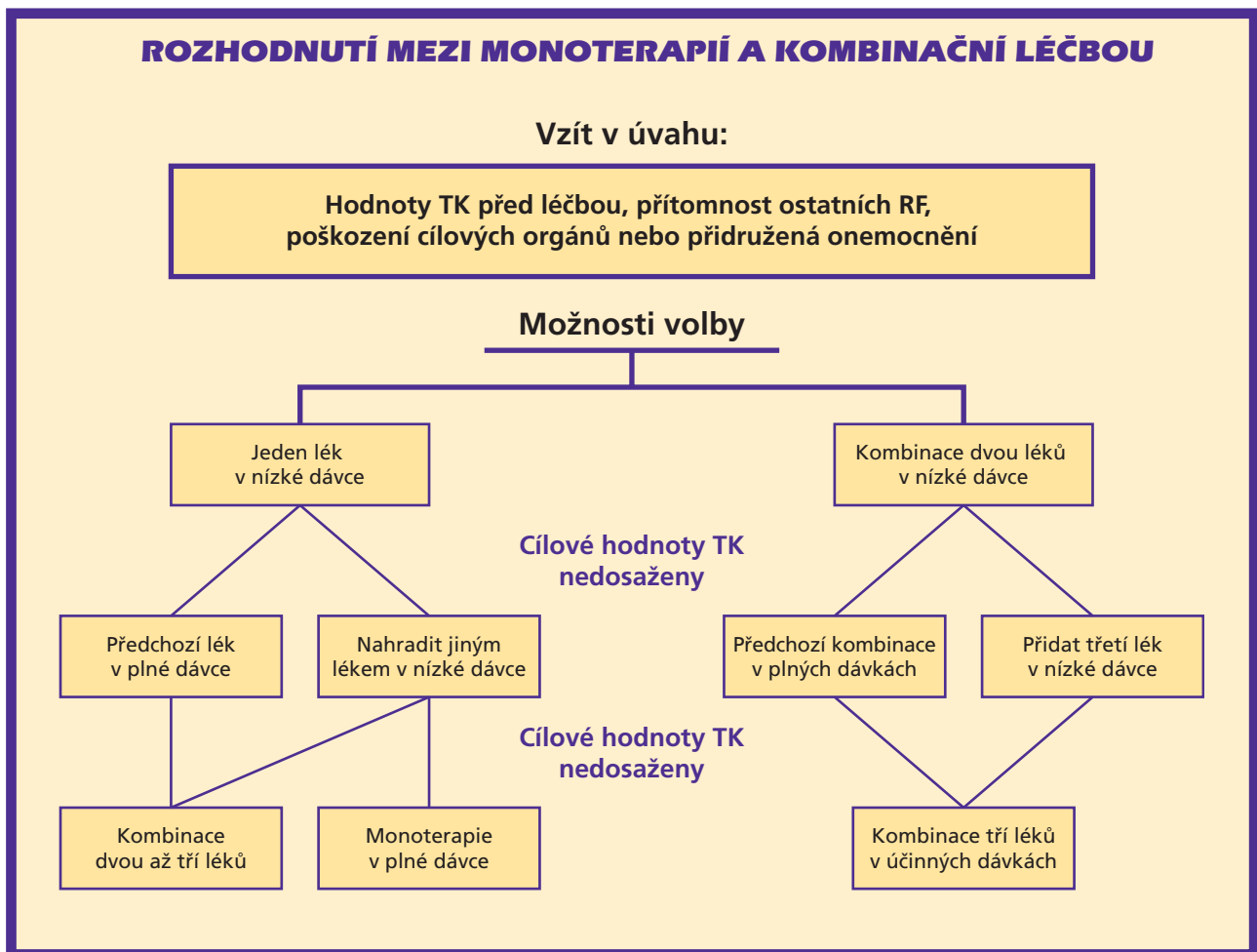


Schéma č. 1

MOŽNÉ KOMBINACE RŮZNÝCH TŘÍD ANTIHYPERTENZIV

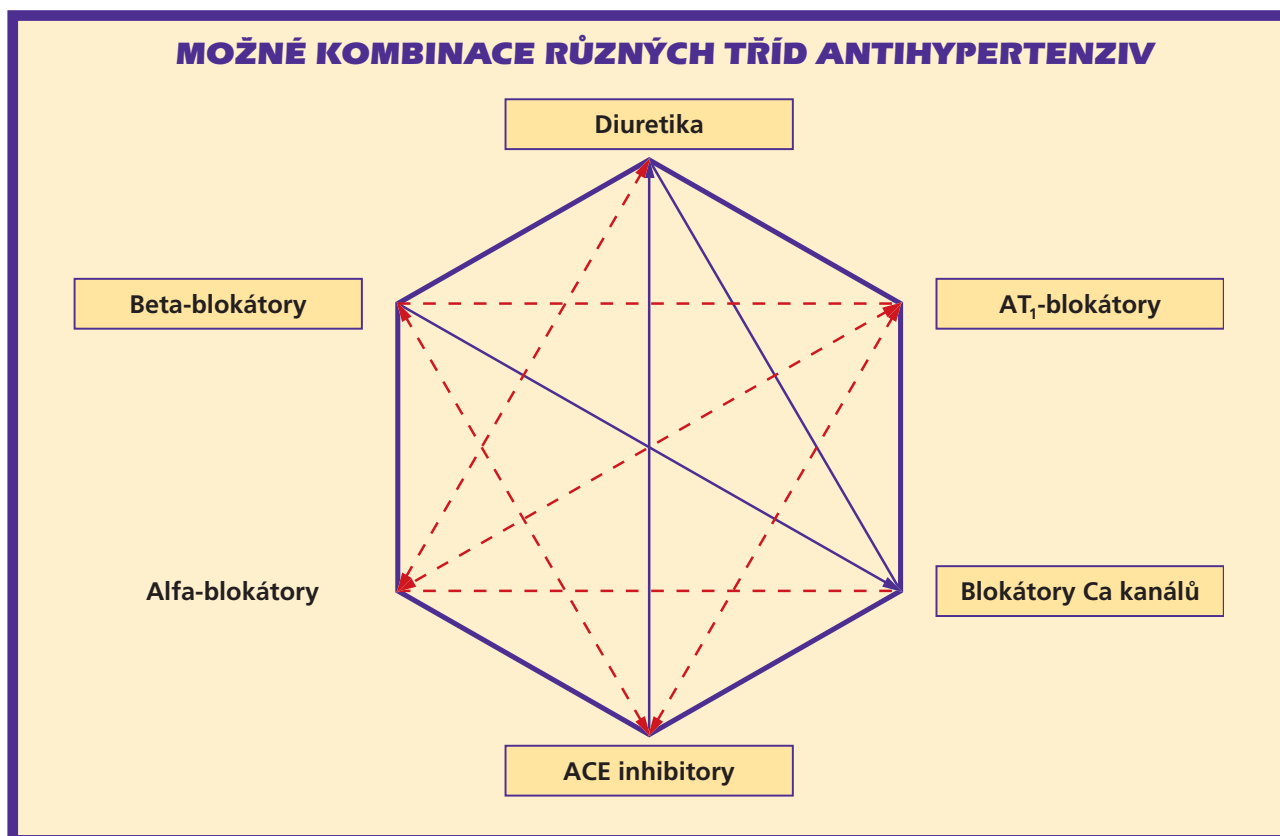


Schéma č. 2

Algoritmus léčby hypertenze

Ostatní RF a onemocnění v anamnéze	KREVŇÍ TLAK (mmHg)				
	Normální STK 120 - 129 nebo DTK 80 - 84	Vysoký normál. STK 130 - 139 nebo DTK 85 - 89	Stupeň 1 STK 140 - 159 nebo DTK 90 - 99	Stupeň 2 STK 160 - 179 nebo DTI 100 - 109	Stupeň 3 STK \geq 180 nebo DTK \geq 110
Žádné další RF	Žádná intervence TK	Žádná intervence TK	Režimová opatření	Režimová opatření několik měsíců, pak farmakoterapie	Farmakoterapie a intenzivní režimová opatření
1 - 2 RF	Režimová opatření	Režimová opatření	Režimová opatření několik měsíců, pak farmakoterapie	Režimová opatření několik měsíců, pak farmakoterapie	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření
\geq 3 RF nebo poškození cílových orgánů nebo diabetes	Intenzivní režimová opatření	Farmakoterapie a intenzivní režimová opatření	Farmakoterapie a intenzivní režimová opatření	Farmakoterapie a intenzivní režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření
Přidružená onemocnění	Intenzivní režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření	Okamžité zahájení farmakoterapie + režimová opatření

Tabulka č. 4

U pacientů s diabetem 2. typu s vysokým normálním tlakem, u nichž lze v některých případech dosáhnout normalizace krevního tlaku monoterapií, je třeba **jako lék první volby podat blokátor renin-angiotensinového systému**.

Nález mikroalbuminurie u diabetiků 1. a 2. typu je indikací k antihypertenzní léčbě, především **blokátorem renin-angiotensinového systému**, a to bez ohledu na hodnotu krevního tlaku.

Hypolipidemická léčba

Všichni nemocní ve věku do 80 let s manifestní ICHS, postižením periferních tepen, cévní mozkovou příhodou v anamnéze nebo dlouhotrvajícím diabetem 2. typu by při koncentraci celkového cholesterolu vyšší než 3,5 mmol/l měli být léčeni statiny, s cílem poklesu této koncentrace cca o 30 %.

Statiny by měly být podávány rovněž nemocným bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění nebo s recentně vzniklým diabetem, u nichž je odhadované kardiovaskulární riziko v následujících deseti letech $\geq 20\%$ a mají koncentraci cholesterolu vyšší než 3,5 mmol/l.

Antiagregační léčba

Antiagregační léčba (zejména kyselinou acetylsalicylovou v nízkých dávkách) je vhodná u pacientů s již prodělanou kardiovaskulární příhodou (pokud u nich nehrozí zvýšené riziko krvácivých komplikací), neboť bylo prokázáno, že snižuje riziko cévní mozkové příhody a infarktu myokardu.

Bylo zjištěno, že hypertonici starší 50 let s mírně zvýšenou hladinou celkového kreatininu nebo s celkovým kardiovaskulárním rizikem $\geq 20\%$ (velmi vysoké riziko) profitují z podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové (tj. pokles rizika infarktu myokardu je významnější než zvýšení rizika krvácení).

U hypertoniků je vhodné zahájit podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku.

- ▶ O nejvýznamnější pokroky ve výzkumu a terapii hypertenze se dnes zaslouhují **nové poznatky genetiky**; ukazuje se např., že pacienti s určitými polymorfizmy konvertujícího enzymu reagují na některá antihypertenziva lépe než na jiná, a těchto i dalších poznatků bude v léčbě hypertenze nesporně využíváno stále více.

Nová doporučení a Česká republika

Členové výboru České společnosti pro hypertenzi, kteří měli možnost seznámit se s novými doporučeními již v předstihu, se ještě v průběhu milánského kongresu sešli a dohodli na tom, že pro potřebu české lékařské veřejnosti budou evropská doporučení přeložena a vydána ještě na podzim tohoto roku - a to jak v kompletní podobě, tak i ve zkrácené, kapesní verzi. Česká společnost pro hypertenzi, která bude vlastníkem autorizovaného znění doporučení, pak ve spolupráci s dalšími zainteresovanými odbornými společnostmi zorganizuje a podpoří aktivity na informování nejširší lékařské veřejnosti a implementaci doporučení do praxe.

Literatura

1. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
2. Guidelines Subcommittee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993;11:905-918.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.

Projekt SCORE je základem pro odhad celkového kardiovaskulárního rizika, který je použit v nových společných doporučeních evropských společností Prevention kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi, která byla poprvé prezentována na kongresu Evropské kardiologické společnosti ve Vídni na přelomu srpna a září letošního roku.¹ Stejný postup při odhadu celkového kardiovaskulárního rizika umožňují i nová evropská doporučení pro léčbu hypertenze.²

Obdobné barevné tabulky pro odhad koronárního rizika však byly použity i v našich dřívějších doporučeních pro prevenci ICHS³ i léčbu hypertenze.⁴ **V čem je tedy rozdíl?**

1. Předchozí tabulky koronárního rizika byly založeny na datech z Framinghamské populace, tzn. na datech americké bělošské populace evropského původu. Aplikace amerického Framinghamského modelu na evropské populace s nízkým a středním rizikem byla spojena s faktickým nadhodnocením rizika.^{5,6}

Predikce rizika v projektu SCORE vychází z dlouhodobého sledování kohort dvanácti evropských populací. V současné době jsou k dispozici tabulky rizika fatálních kardiovaskulárních příhod pro populace s nízkým a vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění (**tabulky č. 1 a 2**). Autoři projektu SCORE jsou schopni vytvořit pro každou zemi specifické tabulky, pokud jim budou dodána mortalitní data podle příčin úmrtí pro každou zemi. Dále se počítá s vytvořením projektu SCORECARD, který je elektronickou variantou projektu SCORE, umožňující individuální kalkulaci rizika. Na konci každé konzultace u lékaře bude možné vytisknout zprávu obsahující kalkulaci rizika fatálních kardiovaskulárních příhod s aktuálním doporučením pro daného jedince. Národní verze projektu SCORECARD budou veřejně přístupné od února 2004 na webových stránkách Evropské kardiologické společnosti (www.escardio.org/scorecard).

2. Předchozí tabulky koronárního rizika umožňovaly odhad rizika fatálních i nefatálních koronárních příhod

v následujících deseti letech. Definice fatálních a nefatálních koronárních příhod použitá ve Framinghamské studii⁷ je jiná než definice užívaná ve většině kohortových studií a rovněž jiná než definice užívaná v klinických studiích. Výhodou kalkulace rizika projektu SCORE je **odhad rizika všech fatálních kardiovaskulárních příhod**. Podíl nekoronárních kardiovaskulárních onemocnění je více zastoupen v oblastech s nižším výskytem ischemické choroby srdeční.

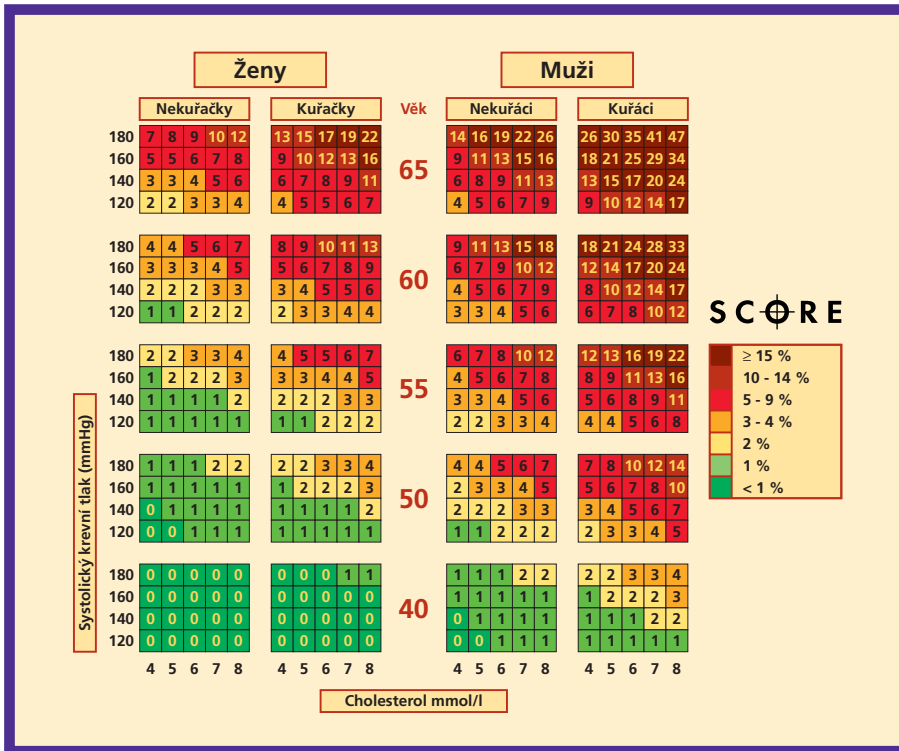
3. Framinghamský model byl založen na malém počtu diabetiků v původní kohortě (237, tj. 4 %). Framinghamská studie navíc použila vlastní definici diabetu: náhodně stanovená glykemie > 9 mmol/l nebo léčba diabetu. Předchozí společná evropská doporučení⁸ obsahovala zvláštní tabulky pro diabetiky. **Projekt SCORE doporučuje u diabetiků 2. typu odhadnuté celkové riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin vynásobit u mužů dvěma a zhruba čtyřmi u žen.**

4. Při kalkulaci desetiletého absolutního rizika koronární příhody byla hodnota odečteného rizika $\geq 20\%$ považována za vysokou a hodnota $\geq 40\%$ za velmi vysokou. Vzhledem k tomu, že projekt **SCORE provádí odhad fatálních kardiovaskulárních příhod, je za vysoké riziko považována hodnota $\geq 5\%$.**

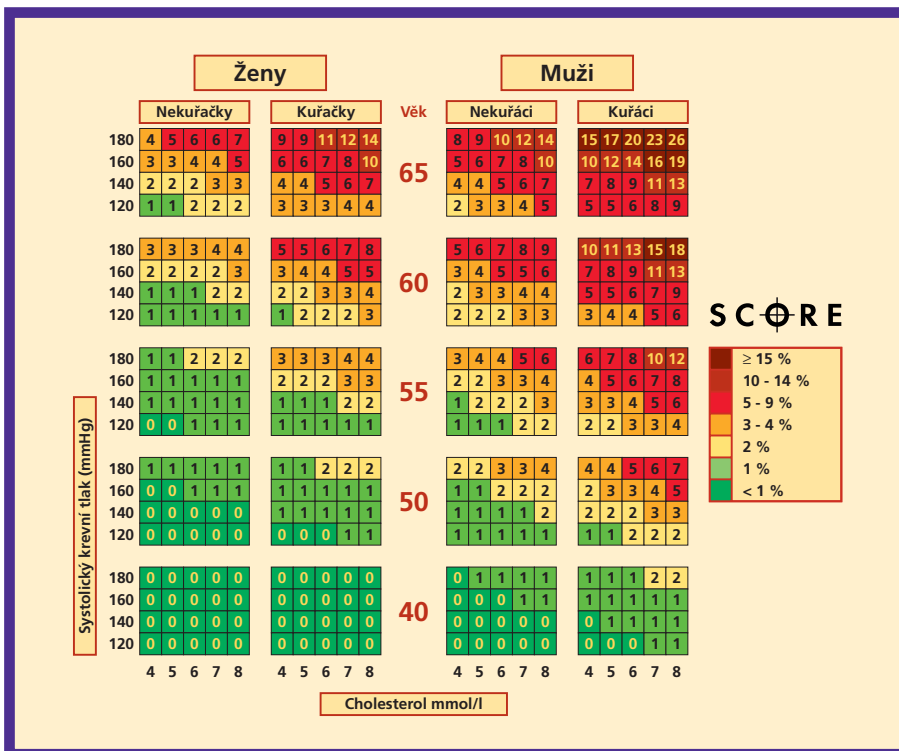
Na závěr je třeba zmínit, že každý odhad rizika má své určité limitace. V případě projektu SCORE je třeba přiznat, že všechny kalkulace jsou založeny na jednom měření rizikového faktoru, nikoli na hodnotách obvyklých pro danou vyšetřovanou osobu. Tabulka rizika v projektu SCORE, stejně jako Framinghamský model, pracuje pouze se základními rizikovými faktory (pohlaví, věk, kuřák/nekuřák, systolický krevní tlak a celkový cholesterol, nebo poměr celkový/HDL-cholesterol) (**tabulky č. 3 a 4**). V praxi by měly být také zvažovány ostatní rizikové faktory, které mohou mít modulující úlohu (např. předčasný výskyt kardiovaskulárních onemocnění v rodině, mírnější forma porušené glukózové tolerance, triglyceridy a fibrinogen).

Literatura

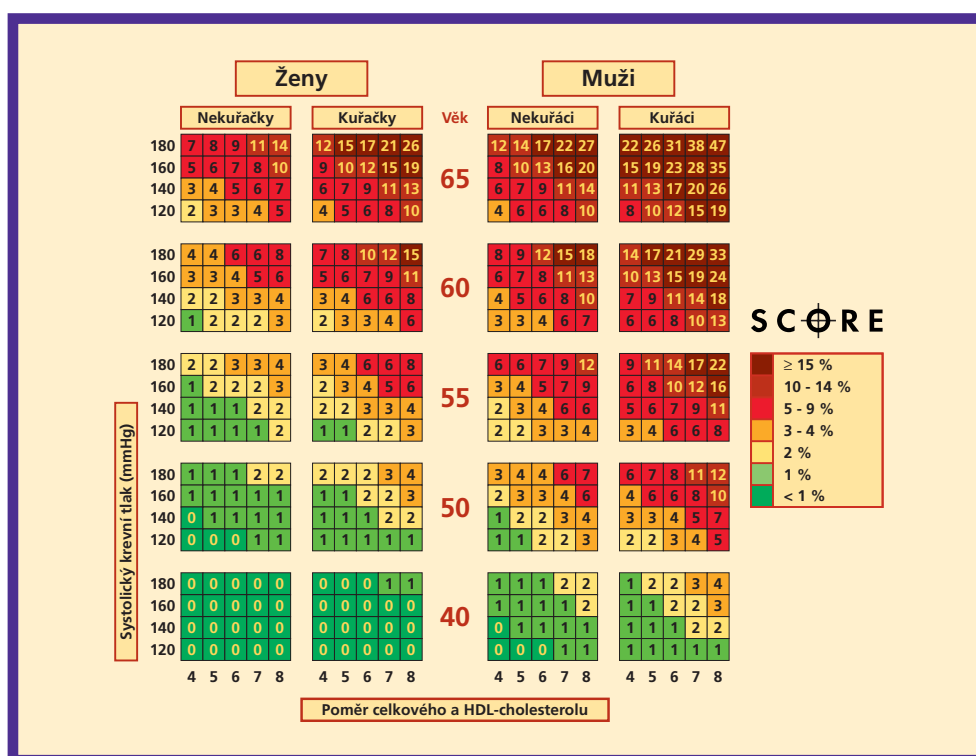
1. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24: 1601-1610.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
3. **Cífková R.** a členové společné pracovní skupiny. Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Cor Vasa* 2000;42:K225-K234.
4. **Horký K, Widimský J sr., Cífková R, Widimský J jr.** Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2000). *Cor Vasa* 2001;43:K6-K15.
5. **Menotti A, Puddu PE, Lanti M.** Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000;21: 365-70.
6. **Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T.** A cross-validation of risk-scores for CHD mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002; 31:817-22.
7. **Dawber TR, Kannel W, Revotskie N, et al.** The epidemiology of coronary heart disease - the Framingham Enquiry. *Proc Royal Soc Med* 1962;55:265-71.
8. **Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K.** Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434-1503.



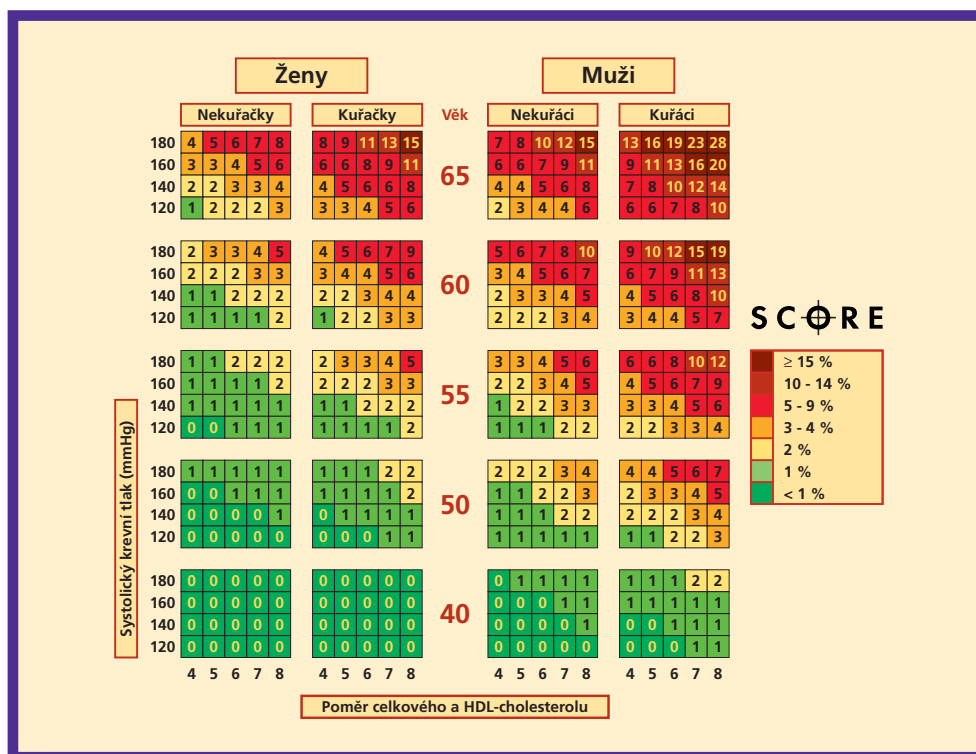
Tabulka č. 1
Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Tabulka založená na koncentraci celkového cholesterolu.



Tabulka č. 2
Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s nízkým rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Tabulka založená na koncentraci celkového cholesterolu.



Tabulka č. 3
Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s **vysokým rizikem** kardiovaskulárního onemocnění. Tabulka založená na poměru celkového a HDL-cholesterolu.



Tabulka č. 4
Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s **nízkým rizikem** kardiovaskulárního onemocnění. Tabulka založená na poměru celkového a HDL-cholesterolu.

AMERICKÉ SMĚRNICE O PREVENCI, DETEKCI, HODNOCENÍ A LÉČBĚ HYPERTENZE

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report

Jiří Widimský sr.

V čísle JAMA z 21. května 2003 byly uveřejněny nové americké směrnice o prevenci, detekci, hodnocení a léčbě hypertenze - JNC 7 Report.¹ Koordinační výbor amerického národního výchovného programu o vysokém krevním tlaku (National High Blood Pressure Education Program) je koalici 39 profesních, veřejných a dobrovolných organizací a 7 federálních agentur.

Směrnice Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti následovaly brzy poté.² Budu se snažit seznámit naše čtenáře především s hlavními odlišnostmi amerických a evropských směrnic. Jednu z hlavních odlišností představuje již klasifikace hypertenze uvedená v **tabulce č. 1**.

Jak je vidět v tabulce č. 1, americká klasifikace krevního tlaku je jednodušší než evropská. Místo kategorie vysoký normální krevní tlak (130 - 139/85 - 89 mmHg) a normální krevní tlak (120 - 129/80 - 84 mmHg) používá kategorie **prehypertenze**. Tato kategorie spojuje obě uvedené kategorie. Namísto optimální krevní tlak používá termín normální krevní tlak. Nedělí hypertenzi na tři stadia, ale pouze na dvě stadia.

Jaké byly důvody této změny klasifikace hypertenze? Je to neuspokojivý stav kontroly hypertenze v populaci

USA, kde data ukazují, že se stav kontroly hypertenze od let 1988 - 1991 zlepšil jen minimálně (**tabulka č. 2**).

Data uvedená v tabulce č. 2 svědčí o tom, že zdravotnický systém v přenosu znalostí o hypertenzi do široké klinické praxe selhal i v USA. Situace v Evropě není většinou lepší³ a v některých evropských zemích je situace ještě podstatně horší než v USA, např. ve Velké Británii, kde je jen 6 % hypertoniků účinně léčeno tak, že má TK < 140/90 mmHg.⁴

Američtí autoři chtěli pro praktické lékaře zjednodušit klasifikaci krevního tlaku, o níž se (možná právem) domnívají, že je příliš složitá. Americká klasifikace krevního tlaku se rozhodně snadněji zapamatuje než evropská klasifikace.

Další velký rozdíl představuje skutečnost, že americké směrnice nepoužívají kvantifikaci celkového rizika vzniku fatální kardiovaskulární příhody v budoucích 10 letech. Američtí autoři se domnívají, že tzv. naléhavé indikace uvedené v tabulce č. 4 většinu rizikových nemocných postihují. Přiznávají, že některé osoby s krevním tlakem v rozmezí prehypertenze mohou mít zvýšené celkové riziko získané kalkulací celkového kardiovaskulárního rizika, ale zdůrazňují, že dosud neexistují žádné studie, které by prokázaly, že snížení krevního tlaku u těchto

Klasifikace krevního tlaku pro dospělé věku 18 let a starší podle JNC 7¹

Klasifikace TK	Systolický TK (mmHg)		Diastolický TK (mmHg)
Normální	< 120	a	< 80
Prehypertenze	120 - 139	nebo	80 - 89
Hypertenze 1. stadia	140 - 159	nebo	90 - 99
Hypertenze 2. stadia	≥ 160	nebo	≥ 100

Tabulka č. 1

Trendy znalosti hypertenze, její léčby a kontroly u dospělých hypertoniků v USA ve věku 18 - 74 let (National Health and Nutrition Examination Survey)¹

	II 1976 - 1980	III (1. fáze) 1988 - 1991	III (2. fáze) 1991 - 1994	1999 - 2000
Ví o hypertenzi	51 %	73 %	68 %	70 %
Léčení	31 %	55 %	54 %	59 %
Kontrolování, tj. TK 140/90 mmHg	10 %	29 %	27 %	34 %

Tabulka č. 2

nemocných má klinický význam.⁵ Podle evropských autorů má propočet celkového kardiovaskulárního rizika velký smysl; např. přítomnost diabetu nebo předchozího kardiovaskulárního onemocnění vyžaduje podle evropských doporučení léčbu již osob ve stadiu vysokého normálního tlaku.

Navíc se oprávněně vůči americkým směrnicím namítá, že lze mít nemocné se stejnou výší krevního tlaku a s výrazně rozdílným rizikem vzniku koronární příhody nebo cévní mozkové příhody. Toto riziko se může mezi jednotlivými nemocnými lišit až 10x. Dr. Curt Furberg^{6,7} kritizuje např. vynechání propočtu globálního kardiovaskulárního rizika jako vážný nedostatek amerických směrnic a uvádí: „You can have the same blood pressure, and the risk of heart attack or stroke can differ by a factor of 20, which means that you really should go after the people who are at high risk. That is what the Europeans do, we do not. We (authors of US guidelines) are so narrow minded and compartmentalized.“

Americké směrnice se ani v podkapitole nezabývají úlohou hypolipidemické léčby, zejména statinů. Patrně to ovlivnila součást studie ALLHAT, tzv. ALLHAT-LLT⁸, ve které vedla léčba 40 mg pravastatinu jen k nevýznamnému 9% snížení kardiovaskulárního rizika. Zásadní nedostatek studie spočívá v tom, že v kontrolní skupině bylo dovoleno nasadit též statiny, pokud to lékaři považovali za vhodné nebo nutné. To vedlo k tomu, že rozdíl v koncentraci celkového a LDL-cholesterolu mezi oběma skupinami činil jen 9,6 % resp. 16,7 %.

Výsledky studie ALLHAT jsou v příkrém kontrastu s výsledky anglo-skandinávské studie ASCOT-LLA,⁹ která porovnávala vliv 10 mg atorvastatinu s placebem u hypertenzní populace. Část studie ASCOT zabývající se účinkem atorvastatinu zvaná ASCOT-LLA⁹ musela být předčasně přerušena po 3 letech pro významný rozdíl mezi placebovou skupinou a skupinou léčenou atorvastatinem. Atorvastatin vedl k významnému snížení fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod o 27 %, ke snížení všech koronárních příhod o 29 % a ke snížení všech kardiovaskulárních příhod o 21 %. Výsledky této studie se správně odrážejí i v evropských směrnicích diagnostiky a léčby hypertenze.

V čem se shodují americké¹ i evropské směrnice² o diagnostice a léčbě hypertenze? Jsou to cíle hypertenze, kterými je snížení krevního tlaku na hodnoty < 140/90 mmHg a u diabetiků nebo nemocných s chronickým renálním onemocněním na cílové hodnoty < 130/80 mmHg.

Hlavní poselství amerických směrnic se dá shrnout i následujícím způsobem:

- ▶ U osob starších 50 let autoři zdůrazňují, že systolický krevní tlak vyšší než 140 mmHg je mnohem důležitější rizikový faktor než diastolický tlak.
- ▶ Riziko kardiovaskulárního onemocnění narůstá od hodnoty TK 115/75 mmHg a toto riziko se zdvojnásobuje s každým zvýšením tlaku o 20/10 mmHg.
- ▶ Osoby označené jako prehypertenzní vykazují zvýšené riziko vzniku hypertenze v budoucnosti a vyžadují nefarmakologickou léčbu. U pacientů s TK 130 - 139/80 - 89 mmHg je riziko vzniku hypertenze dvakrát vyšší než u osob s nižším TK.
- ▶ Některé vysoce rizikové stavy, jako např. stav po infarktu myokardu a chronické onemocnění ledvin, představují „naléhavé“ indikace pro použití jiných antihypertenziv než diuretik.
- ▶ Pokud je krevní tlak vyšší o více než 20/10 mmHg než jsou cílové hodnoty, je třeba zahájit léčbu hypertenze dvojkombinací zahrnující thiazidové diuretikum.

Americké směrnice, na rozdíl od evropských, zdůrazňují význam léčby diuretiky.¹ Podle amerických směrnic v žádné studii léčby hypertenze nebyla diuretika předstížena jinou skupinou antihypertenziv s jedinou výjimkou studie Second Australian Blood Pressure Trial.¹⁰ Ta ukázala mírně lepší výsledky léčby hypertenze inhibitory ACE oproti léčbě diuretiky, ale jen u mužů, nikoliv u žen.

Podle amerických směrnic by měla být léčba hypertenze u většiny hypertoniků zahajována diuretiky, buď v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy (inhibitory ACE, AT₁ blokátory, beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů). Evropeští autoři namítají, že existují

průkazy o snížení kardiovaskulární mortality a morbidity pro všech 5 hlavních tříd antihypertenziv, a proto nechápou, proč by se měla dávat přednost diuretikům. Domnívám se, že autoři amerických směrnic byli ovlivněni především snahou snížit náklady na léčbu hypertenze a dále byli ovlivněni do značné míry výsledky studie ALLHAT¹¹ (řada autorů JNC 7 byla také hlavními řešiteli studie ALLHAT).

Nicméně studie ALLHAT¹¹ skrývá řadu úskalí, pro které je nutné její výsledky přejímat kriticky.¹² Byly to především následující skutečnosti. Jednu třetinu nemocných ve studii ALLHAT tvořili Afroameričané, kteří reagují mnohem hůře na inhibitory ACE než na diuretika. Další námitkou je skutečnost, že léčba ve studii ALLHAT nevedla ke stejné velkému snížení krevního tlaku ve všech třech porovnávaných skupinách (chlorthalidon vs amlodipin vs lisinopril). Konečně byly absurdní i používané

1 860 mužů ve věku 50 let při prvotním vyšetření v letech 1970 - 1973. Účastníci studie byli znovu vyšetřeni ve svém věku 60 let, a pak sledováni po dobu 17,4 let.

Bylo zjištěno, že zvýšení glykemie mezi 50. a 60. rokem života bylo významným rizikovým faktorem vzniku infarktu myokardu. Pacienti, u nichž došlo k infarktu myokardu během sledování (n = 253) vykazovali významně větší zvýšení glykemie oproti osobám, u nichž k infarktu myokardu nedošlo. V Coxově multivariační analýze se ukázalo zvýšení glykemie jako nezávislý rizikový faktor pro vznik infarktu myokardu u mužů léčených antihypertenzní léčbou thiazidovými diuretiky a beta-blokátory, ale nikoliv u těch, kteří těmito léky léčeni nebyli. Nelze tedy zvýšení výskytu diabetu v chlorthalidonem léčené skupině ve studii ALLHAT brát na lehkou váhu.

Léčba krevního tlaku u dospělých osob 18letých a starších

POČÁTEČNÍ LÉČBA

Klasifikace TK	Nefarmakologická léčba	Bez naléhavých indikací	S naléhavými indikacemi
Normální	podpořit	-	-
Prehypertenze	ano	žádné antihypertenzivum	léky pro naléhavé indikace
Hypertenze 1. stadia	ano	thiazidové diuretikum pro většinu; lze zvážit ACEI, AT ₁ , BB, CaA nebo kombinaci	léky pro naléhavé indikace, další antihypertenziva (D, ACEI, AT ₁ , BB, CaA) podle potřeby
Hypertenze 2. stadia	ano	dvojkombinace pro většinu - obvykle thiazidové diuretikum + ACEI, nebo AT ₁ nebo BB nebo CaA)	léky pro naléhavé indikace další antihypertenziva (D, ACEI, AT ₁ , BB, CaA) podle potřeby

Tabulka č. 3 D = diuretika, BB = beta-blokátory, ACEI = inhibitory ACE, AT₁ = AT₁ blokátory (antagonisté receptorů pro angiotenzin II, typ AT₁); CaA = blokátory kalciových kanálů.

kombinace léků ve studii ALLHAT (používaly se kombinace s léky, z nichž některé prakticky vymizely z léčebné palety.

Navíc nelze opomenout zvýšené riziko vzniku diabetu při primární dlouhodobé léčbě diuretiky. Ve studii ALLHAT vznikl nový diabetes mellitus o 40 % častěji u nemocných léčených chlorthalidonem oproti skupině hypertoniků léčených lisinoprilem. Během 5leté studie se sice tento rozdíl neprojevil ve vzniku častějších kardiovaskulárních komplikací ve skupině hypertoniků léčených diuretiky, ale je víc než pravděpodobné, že častější vznik diabetu bude mít závažné klinické dopady po 10 - 20 letech (i když pro toto tvrzení neexistují doklady, protože všechny studie léčby hypertenze trvají do 5 let).

Letošního roku vyšla longitudinální observační studie švédských autorů, která svědčí pro uvedené obavy. Dunder a kol. 2003¹³ sledovali populační vzorek

Americká doporučení říkají jasně, že pokud chybí naléhavé indikace pro jinou třídu antihypertenziv, je vhodné započít léčbu diuretiky nebo dvojkombinací antihypertenziv zahrnující diuretika.

Tabulka č. 3 ukazuje léčebné schéma podle amerických směrnic.

Následující **tabulka č. 4** pak ukazuje naléhavé indikace pro jednotlivé třídy antihypertenziv podle amerických směrnic.

Tato tabulka v amerických směrnicích uvádí navíc klinické studie, dokládající tyto indikace. Odkazujeme v tomto bodě na originál směrnic, které vyšly i v české a slovenském vydání JAMA.

Americké směrnice více zdůrazňují použití kombinační léčby. Naproti tomu evropské směrnice alternativně doporučují při neúčinnosti monoterapie i ve vyšší dávce nasazení léku z jiné skupiny antihypertenziv.

Naléhavé indikace pro jednotlivé třídy antihypertenziv

Stavy s vysokým rizikem	Diuretika	BB	ACEI	AT ₁	CaA	Aldo A
Srdeční selhání	▲	▲	▲	▲		▲
Stav po IM		▲	▲			▲
Vysoké riziko ICHS	▲	▲	▲		▲	
Diabetes	▲	▲	▲	▲		
Chronické onemocnění ledvin			▲	▲		
Prevence recidivy cmp	▲		▲			

Tabulka č. 4 BB = beta-blokátory, ACEI = inhibitory ACE, AT₁ = AT₁ blokátory, CaA = blokátory kalciových kanálů, Aldo A = antagonisté aldosteronu

Americké směrnice také zdůrazňují prevenci hypertenze a uvádějí, že v současnosti je 122 milionů Američanů obézních. Hypertenze je jen jednou z manifestací „syndromu životního stylu - life style syndrome“, což je skupina onemocnění způsobená příjmem nadměrně kalorické stravy, příliš mnoha nasycených mastných kyselin, sodíku, alkoholu a kouření nebo vystavení se kouření. Prevence je ale také zdůrazněna i v evropských směrnících.

V USA není zajištěna zdravotní péče všem obyvatelům. Navíc USA dávají ze svého rozpočtu 14 % na zdravotnictví. Dosáhly patrně stropu. A proto tak zdůrazňují diuretika v léčbě hypertenze, která jsou nejlevnějšími antihypertenzivy.

Možná nastane i v Evropě situace, že bude nutné věnovat více pozornosti nákladům na léčbu hypertenze. Lze však jistě také vytknout americkým směrnícím, že otázce „cost-benefit“ nevěnovali samostatnou kapitolu.

Americké směrnice podporuje i další metaanalýza uveřejněná Psaty a kol. 2003.¹⁴ Tito autoři kombinovali data ze 42 studií zahrnující 192 478 pacientů.

Tato metaanalýza slouží také jako podpora amerických směrnic zdůrazňujících diuretika jako léky první volby.

Tabulka č. 5 uvádí hlavní výsledky.

Vcelku lze uzavřít, že i když se evropské směrnice jeví na první pohled podstatně složitější než americké, jsou komplexnější a vhodnější.

Literatura

1. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289: 2560-72.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003;21:1011-53.
3. Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? *Eur Soc Hypertension Scientific Newsletter* 2000;1:3.
4. Colhoun HM, Dong W, Poulter NR. Blood pressure screening, management and control in England. Results from the health survey for England 1994. *J Hypertens* 1998;16:747-52.

Porovnání diuretik s dalšími skupinami antihypertenziv

Diuretika vs blokátory kalciových kanálů		Nízké dávky diuretik vs inhibitory ACE	
Cíl	Relativní riziko	Cíl	Relativní riziko
k-v příhody	0,94 (0,89 - 1,00)	srdeční selhání	0,88 (0,80 - 0,96)
srdeční selhání	0,74 (0,67 - 0,81)	k-v příhody	0,94 (0,89 - 1,00)
	CMP		0,86 (0,77 - 0,97)
Nízké dávky diuretik vs beta-blokátory		Nízké dávky diuretik vs alfa-blokátory	
Cíl	Relativní riziko	Cíl	Relativní riziko
k-v příhody	0,89 (0,80 - 0,98)	srdeční selhání	0,51 (0,43 - 0,60)
		k-v příhody	0,84 (0,75 - 0,93)

Tabulka č. 5

-
5. Cushman, Heartwire. June 11, 2003.
 6. New JNC 7 hypertension guidelines released. Heartwire May 14, 2003.
 7. JNC 7: The debate begins. Heartwire May 21, 2003.
 8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
 9. **Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.** for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361: 1149-58.
 10. **Wang LMH, Reid CM, Ryan P, et al.** A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.
 11. 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;288:2981-97.
 12. **Widimský J.** Komentář ke studii ALLHAT. *JAMA CS* 2003;11:293-5.
 13. **Dunder K, Lind L, Zethelius B, et al.** Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003;326:1-5.
 14. **Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al.** Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.

ASCOT - LLA

The **A**ngo-**S**candinavian **C**ardiac **O**utcomes **T**rial - **L**ipid **L**owering **A**rm

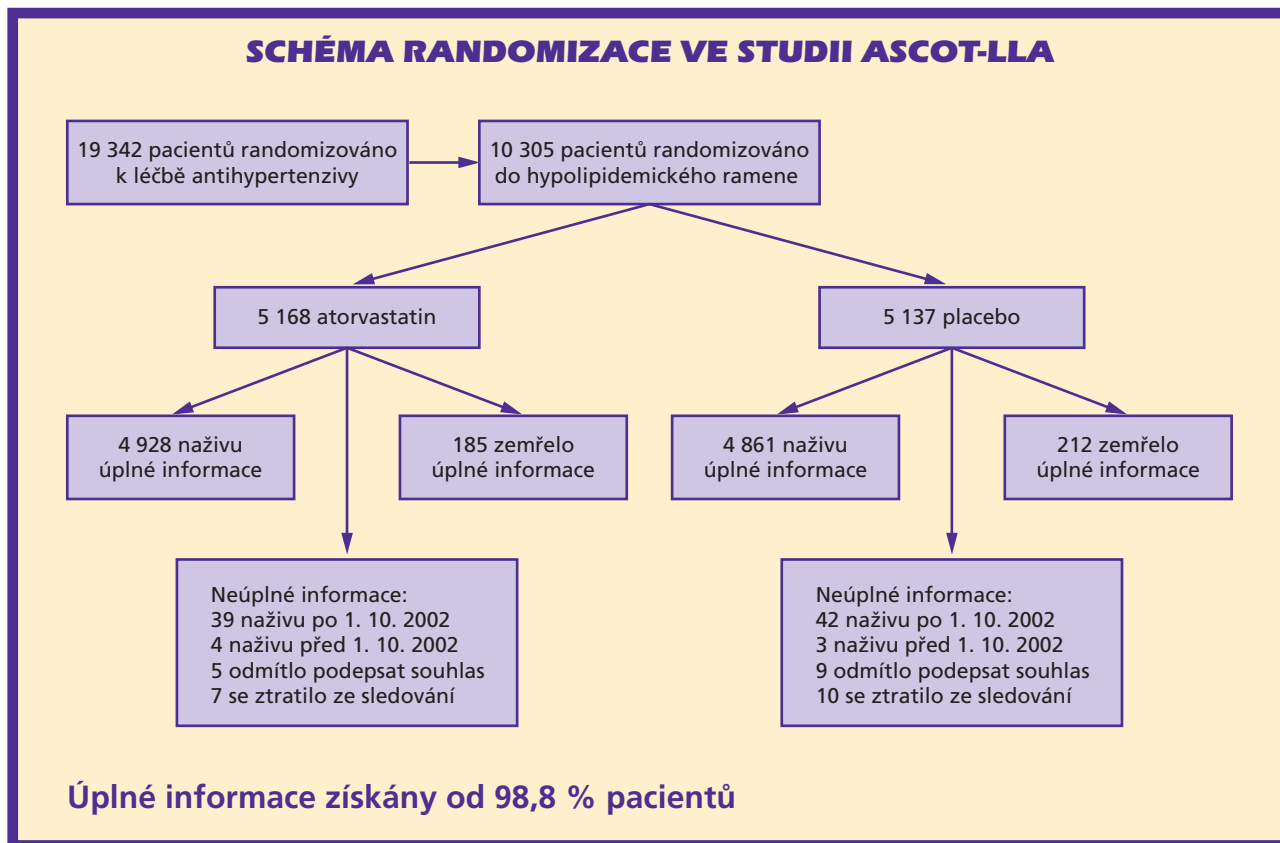
Jindřich Špinar

V dubnu letošního roku (2003) byly publikovány konečné výsledky hypolipidemické větve studie ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm),¹ které přináší zásadní změnu v náhledu na indikace statinů. Jejich užití se výrazně posouvá do oblasti primární prevence ischemické choroby srdeční (ICHS).²

Do současné doby jsme měli dostatek informací o tom, že statiny snižují úmrtnost i nemocnost u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, a to bez ohledu na výšku cholesterolu (studie 4S, CARE, LIPID a další). Efekt je tím výraznější, čím vyšší je hladina cholesterolu resp. LDL-cholesterolu; dosud však nebyla stanovena nejnižší hodnota, kdy by už efekt statinů vymizel

(studie HPS). V oblasti primární prevence, tedy u nemocných bez průkazu ischemické choroby srdeční, máme opět dostatek důkazů, že statiny snižují úmrtnost a nemocnost u pacientů se zvýšenými hladinami cholesterolu (studie WOSCOPS, AFCAPS/TaxCAPS a další). Žádná velká klinická studie však doposud neposuzovala prospěch ze snižování cholesterolu v primární prevenci ICHS u hypertoniků, kteří nemají zvýšené hodnoty celkového či LDL-cholesterolu.

Observační data ukazují téměř lineární závislost mezi výškou cholesterolu a výskytem ICHS, kdy snížení hodnoty cholesterolu o 1 mmol/l je provázeno poklesem incidence ICHS asi o 50 %. V klinických studiích vedlo snížení cholesterolu o 1 mmol/l ke snížení kardiovaskulárních



Schéma

Vstupní charakteristiky nemocných ve studii ASCOT-LLA

Charakteristika	Atorvastatin (n = 5 168)	Placebo (n = 5 137)
Věk (roky)	63,1 +/- 8,5	63,2 +/- 8,6
Muži (%)	81,1	81,3
Běloši (%)	94,6	94,7
STK (mmHg)	164,2 +/- 17,7	164,2 +/- 18,0
DTK (mmHg)	95,0 +/- 10,3	95,0 +/- 10,3
TC (mmol/l)	5,5 +/- 0,8 (213 +/- 31)	5,5 +/- 0,8 (213 +/- 31)
LDL-C (mmol/l)	3,4 +/- 0,7 (131 +/- 27)	3,4 +/- 0,7 (131 +/- 27)
TG (mmol/l)	1,7 +/- 0,9 (150 +/- 80)	1,6 +/- 0,9 (142 +/- 80)
HDL-C (mmol/l)	1,3 +/- 0,4 (50 +/- 27)	1,3 +/- 0,4 (50 +/- 27)
Počet rizikových faktorů	3,7 +/- 0,9	3,7 +/- 0,9

Tabulka *STK = systolický krevní tlak, DTK = diastolický krevní tlak, TC = celkový cholesterol, LDL-C = LDL-cholesterol, TG = triglyceridy, HDL-C = HDL-cholesterol*

příhod o 25 - 35 % v průběhu 5 let. V první velké klinické studii u normocholesterolemických hypertoniků - ALLHAT - vedlo podávání pravastatinu jen k nesignifikantnímu snížení kardiovaskulárních příhod. Tato studie však měla řadu chyb v designu a ve skupině léčené obvyklým způsobem („usual care“) byly na konci studie statiny podávány 26 % pacientů.

Do studie ASCOT bylo zařazeno 19 342 hypertoniků ve věku 40 - 79 let s minimálně třemi dalšími rizikovými faktory ICHS (**viz schéma**). Nemocní byli náhodným způsobem zařazeni do skupiny léčené amlodipinem event. v kombinaci s perindopriem nebo do skupiny léčené atenololem, případně v kombinaci s benfroflumethiazidem. Tato část projektu stále probíhá a její výsledky očekáváme v roce 2004. Pokud měli nemocní celkový cholesterol nižší než 6,5 mmol/l, byli zařazeni do hypolipidemické části studie (LLA-Lipid Lowering Arm), kde dostávali buď 10 mg atorvastatinu nebo placebo. Do této části bylo zařazeno 10 305 hypertoniků. Nemocným s hladinami cholesterolu nad 6,5 mmol/l bylo doporučeno otevřeně podávání hypolipidemik.

Pacienti byli do studie zařazováni od února 1998 do května 2000. Základní vstupní charakteristiky nemocných v hypolipidemické větvi ukazuje **tabulka**.

Dne 2. září 2002 doporučila bezpečnostní komise zastavení hypolipidemické větve pro jasně prokázaný prospěch z léčby atorvastatinem s dosažením statistické významnosti u primárního cíle - koronární příhody a současně se statisticky významným snížením výskytu cévních mozkových příhod.

V době ukončení hypolipidemické větve byla průměrná doba sledování 3,3 roku, což představuje 33 041 patientských let. Pokles krevního tlaku byl v této době o 26/15 mmHg v obou větvích a nemohl ovlivnit výsledky (**graf č. 1**). Pokles cholesterolu byl o 1,1 mmol/l větší

u nemocných léčených atorvastatinem a pokles LDL-cholesterolu o 1,0 mmol/l větší než u nemocných léčených placebem (**graf č. 2**). Triglyceridy byly atorvastatinem na konci studie sníženy o 0,2 mmol/l více než placebem.

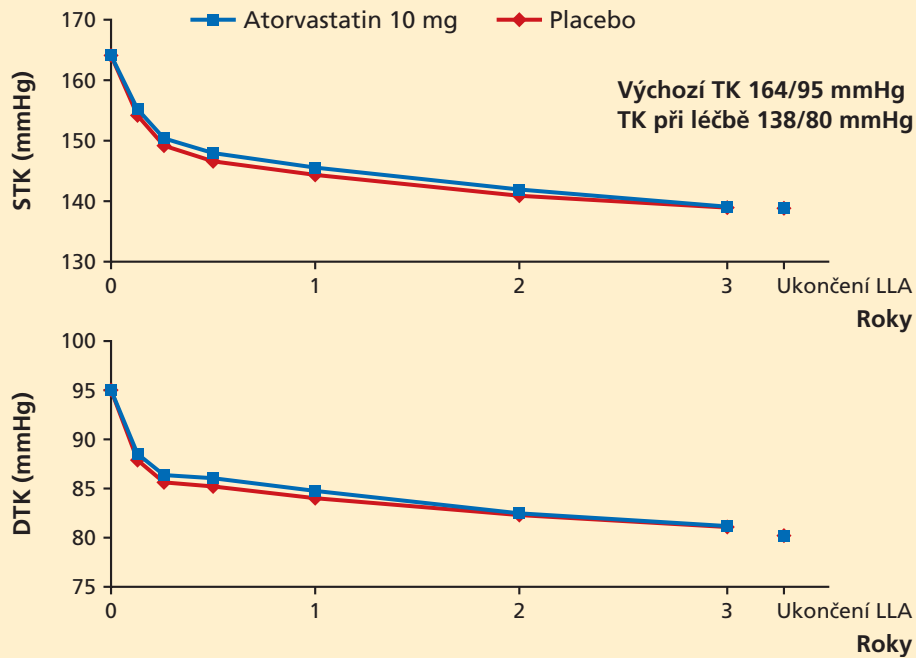
Primární cíl (úmrtí na ICHS nebo nefatální infarkt myokardu) se do této doby vyskytl ve 100 případech nemocných léčených atorvastatinem a ve 154 případech u nemocných léčených placebem ($p = 0,0005$; **graf č. 3**). Fatální a nefatální cévní mozková příhoda se vyskytly v 89 případech u nemocných léčených atorvastatinem a ve 121 případě u nemocných na placebo ($p = 0,02$; **graf č. 4**).

Celkový počet úmrtí byl 185 u nemocných léčených atorvastatinem a 212 u nemocných léčených placebem, což nedosáhlo statistické významnosti (**graf č. 5**).

Pokles výskytu primárního cíle - fatální ICHS a nefatálního infarktu myokardu byl pozorován u všech předem definovaných podskupin, s výjimkou pohlaví, kdy u žen byl statisticky nevýznamný rozdíl ve prospěch placeba. Ženy však tvořily pouze 18,9 % (979) resp. 18,7 % (963) zařazených nemocných a při malém počtu příhod se může jednat o náhodu (chybu malých čísel). Rozdíl v poklesu nedosáhl statistické významnosti u diabetiků, diabetici tvořily 24,3 % (1 258) resp. 24,8 % (1 274) nemocných (**graf č. 6**).

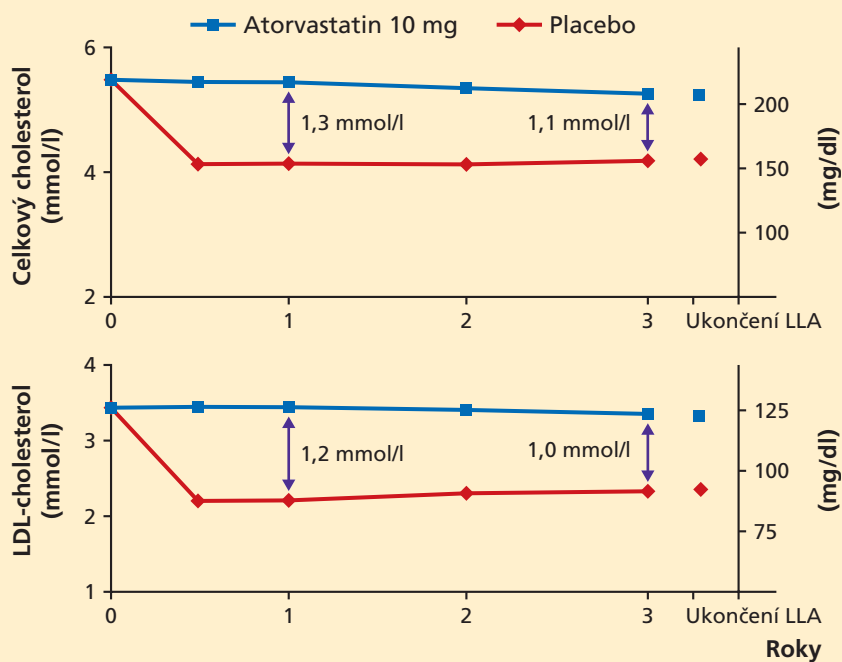
Z dalších sekundárních cílů došlo k poklesu revaskularizačních zákroků o 21 %, snížení celkového počtu koronárních příhod o 29 %, snížení primárního cíle po vyloučení němých infarktů o 38 %, nebyl ovlivněn výskyt úmrtí na malignity (81 na statinu, 87 na placebo) a na nekarđiovaskulární úmrtí (111 vs 130). Nebyl ovlivněn výskyt srdečního selhání (41 vs 36, $p = 0,58$), rozvoj nového diabetes mellitus (154 vs 134, $p = 0,24$) či rozvoj renálního selhání (31 vs 24, $p = 0,35$). Snížil se výskyt chronické

POKLES KREVNIHO TLAKU V ASCOT-LLA



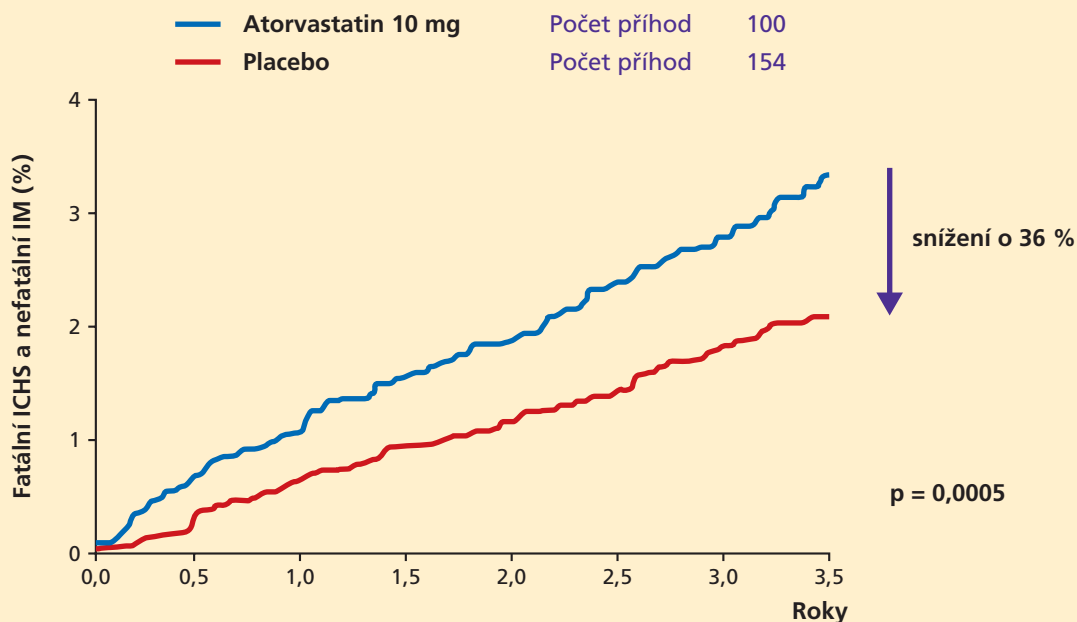
Graf č. 1 LLA - Lipid Lowering Arm = hypolipidemická větev

POKLES CELKOVÉHO A LDL-CHOLESTEROLU V ASCOT-LLA



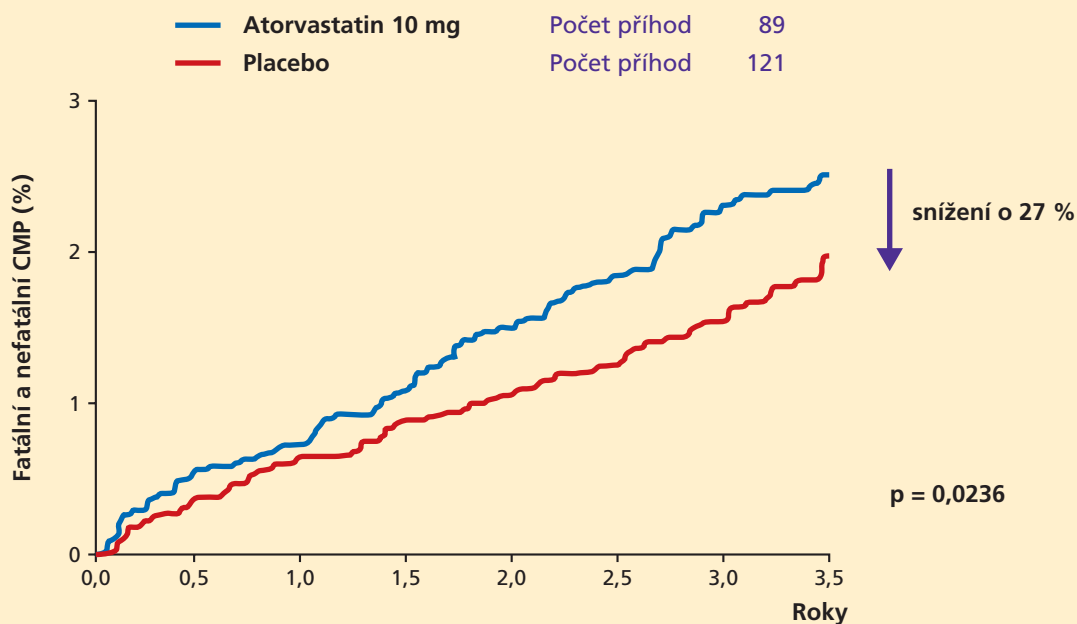
Graf č. 2

PRIMÁRNÍ CÍL - ÚMRTÍ NA ICHS NEBO NEFATÁLNÍ INFARKT MYOKARDU VE STUDII ASCOT-LLA



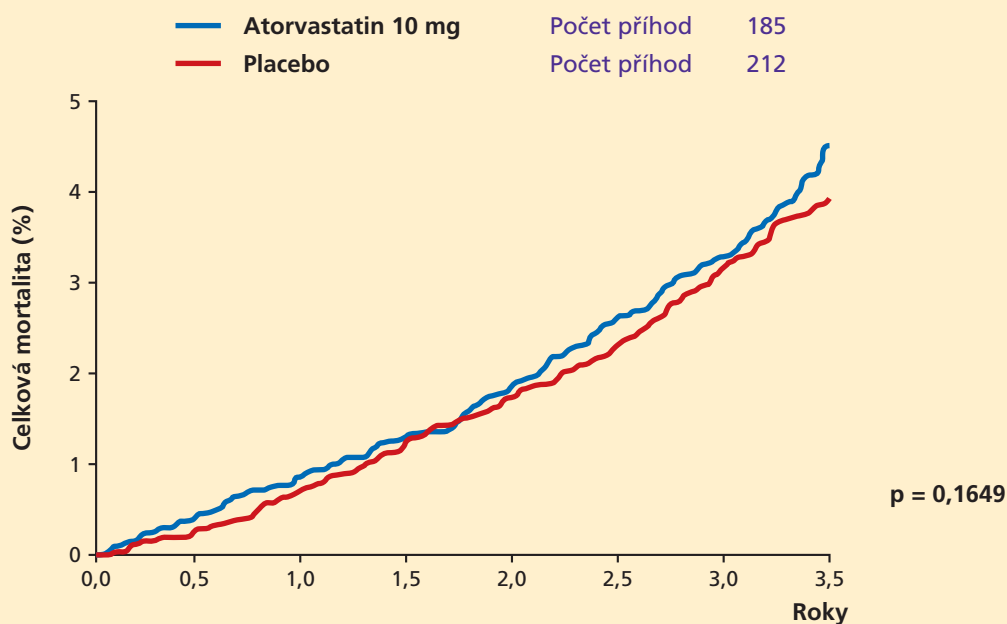
Graf č. 3

FATÁLNÍ A NEFATÁLNÍ CĚVNÍ MOZKOVÁ PŘÍHODA VE STUDII ASCOT-LLA



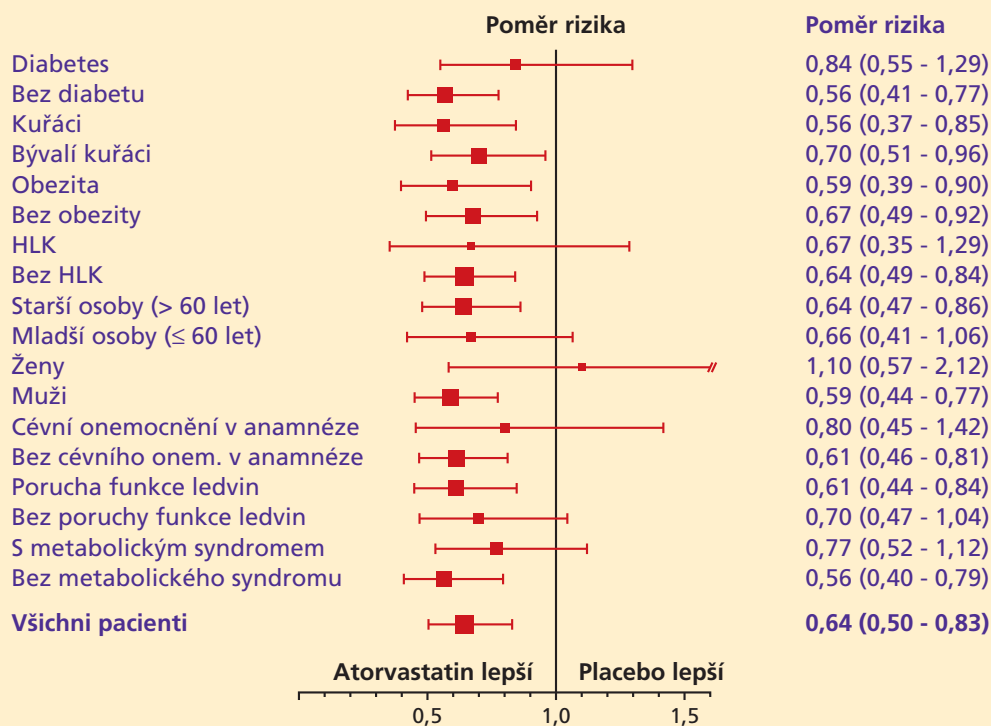
Graf č. 4

CELKOVÁ ÚMRTNOST VE STUDII ASCOT-LLA



Graf č. 5

PRIMÁRNÍ VÝSLEDNÝ PARAMETR ANALÝZA PŘEDEM DEFINOVANÝCH PODSKUPIN



Graf č. 6

anginy pectoris (33 vs 56, $p = 0,013$), nebyl ovlivněn výskyt nestabilní anginy pectoris (21 vs 24, $p = 0,64$), byl pozorován nevýznamně vyšší výskyt maligních arytmií (10 vs 3, $p = 0,054$), nebyl ovlivněn výskyt ischemické choroby dolních končetin (42 vs 41, $p = 0,92$).

V absolutních číslech činil rozdíl mezi aktivní léčbou a placebem snížení o 3,4 koronárních příhod na 1 000 patientských let a 2,0 cévních mozkových příhod na 1 000 patientských let a pravděpodobnost, že dobře léčený hypertonik nebude mít v dalších 5 letech infarkt myokardu, se tím zvýšila z 95 % na 97 %, což potvrzuje velmi nízký výskyt kardiovaskulárních komplikací správně léčené hypertenze.

Srovnání studie ASCOT a studie ALLHAT

Je naprosto nezbytné porovnat studie ASCOT^{1,2} a ALLHAT.^{3,4}

Ve studii ALLHAT-LLT byl zařazen podobný počet nemocných jako ve studii ASCOT-LLA, zřetelný rozdíl v počtu zařazených žen, které ve studii ALLHAT-LLT tvořily 50 %, a v počtu osob hispánské a černošské populace (asi 40 %). Ve studii ASCOT ženy činí 19 % a bílá rasa 95 %. Studie ALLHAT podávala 40 mg pravastatinu vs placebo a průměrná doba sledování byla 4,8 roku. Pravastatin snížil cholesterol o 17 % více než placebo, v ASCOTU atorvastatin snížil cholesterol o 20 % více než placebo. Ani v jedné studii nedošlo k statisticky signifikantnímu snížení celkové úmrtnosti, v ALLHAT však nedošlo ani ke snížení výskytu úmrtí na ICHS či výskytu nefatálního infarktu myokardu. V ALLHATU však mělo 30 % pacientů randomizovaných na placebo jinou hypolipidemickou léčbu na konci studie a naopak 30 % nemocných randomizovaných na pravastatin již statinem léčeno nebylo.

V hypertenzní větvi studie ALLHAT bylo 33 357 hypertoniků starších 55 let. Chlorthalidon byl stejně účinný v ovlivnění celkové úmrtnosti a nefatálních infarktů myokardu jako amlodipin či lisinopril a byl účinnější v prevenci cévních mozkových příhod a nového výskytu srdečního selhání.

Publikace studie ALLHAT vyvolala mnoho diskusí a rozpaků. Nemocní léčení amlodipinem a lisinopilem neměli stejné snížení krevního tlaku jako nemocní léčení chlorthalidonem. Snížení pulzního tlaku bylo větší o 3,7 mmHg při léčbě chlorthalidonem, o 2,2 mmHg při léčbě amlodipinem a o 1,7 mmHg při léčbě lisinopilem. V observačních studiích vede pokles pulzního tlaku o 2 mmHg ke snížení CMP o 10 % a srdečního selhání o 15 %. Průměrný počet antihypertenziv ve studii ALLHAT byl 1,9 na jednoho nemocného a na konci studie bylo

60 % nemocných na kombinační léčbě. Je proto těžké hovořit o účinku „monoterapie.“ Ve studii ALLHAT byl nový výskyt diabetes mellitus 11,6 % při léčbě chlorthalidonem, 9,8 % amlodipinem a 8,1 % lisinopilem, což z dlouhodobého pohledu hovoří v neprospěch diuretika (pozn. ve studii INVEST byl nalezen podobný vztah mezi léčbou založenou na atenololu a výskytem nového diabetes mellitus). Hlavním nedostatkem studie ALLHAT je, že neměla větev s beta-blokátorem.

Z výše uvedených důvodů jsou netrpělivě očekávány výsledky hlavní studie ASCOT, kde je srovnávána „klasická léčba“ (beta-blokátor/diuretikum) a „moderní léčba“ (dihydropyridin /ACE inhibitor).

Poučení při srovnání hypolipidemických výsledků ASCOT-LLA a ALLHAT-LLT je jasné. ASCOT-LLA jasně ukázala, že pro testování hypotézy je nezbytná randomizovaná, dvojitě slepá a pokud možno placebem kontrolovaná studie. Studie s otevřenou léčbou jsou výrazně ovlivněny subjektivním názorem ošetřujícího lékaře.

Studie ASCOT-LLA ukázala statisticky jasný prospěch z léčby atorvastatinem u rizikových hypertoniků. Vzhledem k celkově nízkému počtu kardiovaskulárních komplikací, je však nadále potřeba tuto léčbu rezervovat jen pro nemocné s vysokým rizikem. Na druhé straně tento výsledek potvrzuje (ještě před ukončením studie a odslepením léčby), že účinná kontrola hypertenze s cílovým tlakem kolem 138/80 mmHg (průměrný poslední tlak při ukončení ASCOT-LLA) je velmi účinnou prevencí kardiovaskulárních komplikací, včetně úmrtí.

Literatura

1. **Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm. *Lancet* 2003;361:1149-58.
2. **Lindholm LH, Samuelsson O.** What are the odds at ASCOT today. *Lancet* 2003;361:1144-45.
3. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care; the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
4. 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.

VLIV LÉČBY ZALOŽENÉ NA PERINDOPRILU NA RIZIKO ISCHEMICKÉ CHOROBY SRDEČNÍ A SRDEČNÍHO SELHÁNÍ U NEMOCNÝCH S CEREBROVASKULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM

Další výsledky studie PROGRESS (PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY)

Jiří Widimský jr.

Arteriální hypertenze představuje nejdůležitější rizikový faktor cévních mozkových příhod (CMP). Nemocní s vysokým krevním tlakem mají až 4x vyšší riziko této komplikace ve srovnání se zdravou populací. Léčba arteriální hypertenze snižuje výskyt všech typů cévních mozkových příhod tj. trombotických, embolizačních i hemorhagických. Další potenciální úspěšné farmakologické intervence vedoucí ke snížení rizika mortality na CMP zahrnují podávání antiagregační nebo antikoagulační léčby, hypolipidemik a antidiabetik.

Perindopril vede k významnému poklesu krevního tlaku, který není doprovázen nežádoucím omezením cerebrálního průtoku¹ u pacientů po proběhlé cévní mozkové příhodě. Příznivé působení perindoprilu na průtok cévním řečištěm mozku je zřejmě komplexní a zahrnuje i další mechanismy. Non-presorické dávky perindoprilu vedou u spontánně hypertenzních krys náchylných k CMP (stroke-prone SHR) ke zpomalení remodelace mozkových arteriol. Tento příznivý vliv na remodelaci mozkových cév není však pozorován u dalších antihypertenziv. Zdá se tak, že systém renin-angiotenzin je jedním z nejdůležitějších mechanismů ovlivňujících hypertrofii a remodelaci cerebrálních arterií.

Studie PROGRESS

Příznivé výsledky klinických a experimentálních studií s perindoprilem u cévních mozkových příhod vedly ke koncipování rozsáhlé mezinárodní mortalitní studie PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study).² Do této studie bylo zahrnuto 6 105 nemocných z Austrálie, Belgie, Číny, Francie, Japonska, Itálie, Nového Zélandu, Švédska a Velké Británie.

Studovaná populace zahrnovala pacienty s hypertenzí nebo i bez hypertenze s anamnézou cerebrovaskulárního onemocnění (proběhlého během posledních 5 let) následujících typů: transitorní ischemické ataky (včetně amaurosis fugax), mozkové infarkty, mozkové krvácení, cévní mozková příhoda nejasného typu.

Cíle této studie byly následující:

1. Primární cíl

Posoudit vliv perindoprilem indukovaného snížení krevního tlaku na riziko rekurentní mozkové příhody.

2. Sekundární cíle

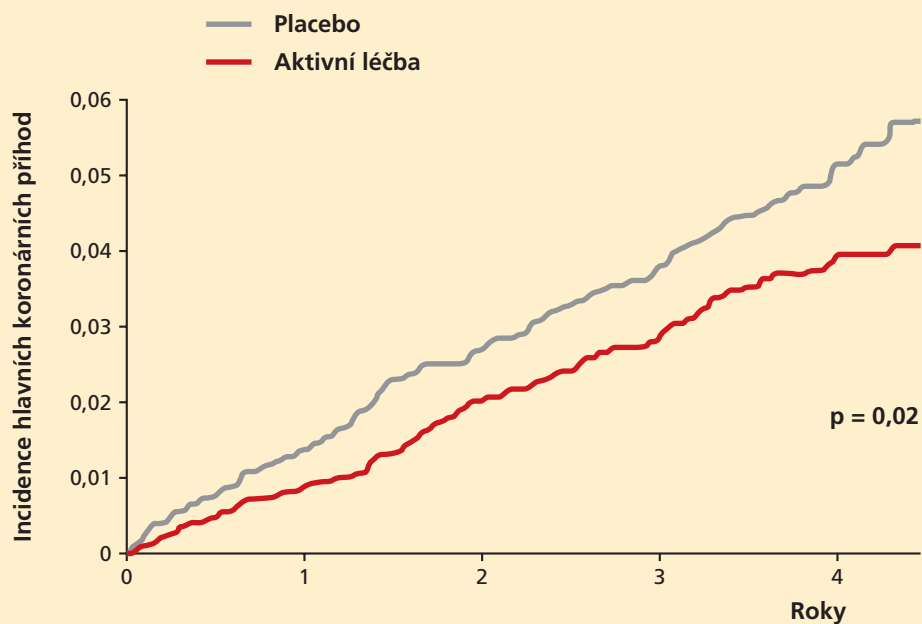
Sekundárními cíli studie PROGRESS bylo zhodnocení následujících účinků:

- ▶ vliv perindoprilu na prevenci vzniku rozsáhlých/fatálních mozkových příhod
- ▶ vliv perindoprilu na prevenci všech cerebrovaskulárních příhod
- ▶ vliv perindoprilu na kardiovaskulární mortalitu/morbiditu
- ▶ vliv perindoprilu na prevenci zhoršení kognitivních funkcí a vznik demence
- ▶ vliv perindoprilu na prevenci vzniku neschopnosti a závislosti v důsledku CMP

Studie trvala v průměru necelé 4 roky a srovnávala aktivní léčbu (perindopril 4 mg, případně v kombinaci s 2,5 mg indapamidu) s placebem. Podávání aktivní léčby vedlo na konci studie k poklesu krevního tlaku o 9/4 mmHg.

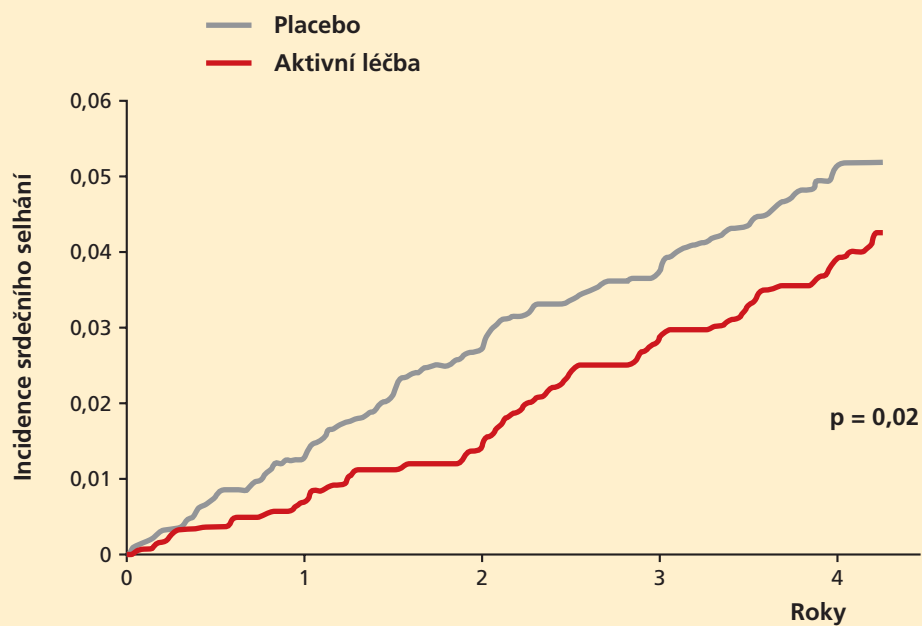
Hlavní výsledky studie PROGRESS byly publikovány již dříve² a okomentovány v jednom z dřívějších vydání našeho bulletinu. Pro stručnou rekapitulaci uvádím jejich sumarizaci. Aktivní léčba založená na perindoprilu vedla na konci této čtyřleté studie ve srovnání s placebem ke statisticky signifikantnímu snížení rizika recidiv cévních mozkových příhod o 28 %. Aktivní léčba vedla rovněž oproti placebo k poklesu významných kardiovaskulárních příhod (součet nefatálních cévních mozkových příhod, nefatálních infarktů myokardu a kardiovaskulárních úmrtí) o 26 %. Riziko cévních mozkových příhod bylo sníženo srovnatelně jak u hypertoniků, tak i u normotoniků. Kombinační terapie perindoprilem a indapamidem

VÝSKYT HLAVNÍCH KORONÁRNÍCH PŘÍHOD V PRŮBĚHU STUDIE PROGRESS U AKTIVNÍ LÉČBY A PLACEBA



Graf č. 1

VÝSKYT SRDEČNÍHO SELHÁNÍ V PRŮBĚHU STUDIE PROGRESS U AKTIVNÍ LÉČBY A PLACEBA



Graf č. 2

Vliv aktivní léčby na riziko ischemické choroby srdeční a srdečního selhání ve studii PROGRESS

Parametr	Počet příhod		Snížení rizika (%)
	Aktivní léčba	Placebo	
Nefatální IM	60*	96	38
Úmrtí v důsledku ICHS	58	62	7
Revaskularizace	63*	82	23
Nestabilní AP	111	134	17
Hlavní koronární příhody	115*	154	26
Celkové koronární příhody	233*	291	21
Srdeční selhání	113*	151	26

Tabulka IM = infarkt myokardu, AP = angina pectoris, * $p < 0,05$

vedla k ještě významnějšímu antihypertenznímu účinku (- 12/5 mmHg) a rovněž i k významnějšímu (- 43 %) ovlivnění rizika cévních mozkových příhod.²

V nedávno publikované analýze dalších výsledků studie PROGRESS byl zkoumán vliv aktivní (perindopril, event. v kombinaci s indapamidem) léčby na riziko ischemické choroby srdeční a srdečního selhání.³

Hlavní výsledky jsou sumarizovány v **tabulce**.

Aktivní léčba vedla v průběhu studie k významnému poklesu rizika hlavních koronárních příhod (nefatální infarkt myokardu nebo jakékoliv úmrtí v důsledku ischemické choroby srdeční o 26 % (115 vs 154, $p = 0,02$). Ačkoliv byl u aktivní léčby zaznamenán trend k výraznějšímu efektu kombinační léčby na riziko koronárních příhod ve srovnání s monoterapií perindoprilem, tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti.

Kumulativní incidence výskytu hlavních koronárních příhod v průběhu studie PROGRESS je znázorněna v **grafu č. 1**.

Aktivní léčba ve studii PROGRESS rovněž příznivě ovlivnila riziko všech koronárních příhod (nefatální infarkt myokardu nebo jakékoliv úmrtí v důsledku ICHS, koronární revaskularizace, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) o 21 % ($p = 0,008$).

Aktivní léčba vedla ve srovnání s placebem rovněž k významnému snížení rizika srdečního selhání o 26 % (aktivní léčba 113 vs 151 případů u placeba, $p = 0,02$). Tak jako u ovlivnění rizika ischemické choroby srdeční, rovněž i u rizika srdečního selhání nebyly zjištěny

významné rozdíly mezi pacienty léčenými perindoprilem samotným a pacienty na kombinační léčbě perindopril-indapamid. Kumulativní incidence výskytu srdečního selhání ve studii PROGRESS je dokumentována v **grafu č. 2**.

Jaké klinické závěry lze vyvozovat ze studie PROGRESS? Snížení krevního tlaku u nemocných s cerebrovaskulárním onemocněním léčbou založenou na perindoprilu u všech nemocných (+ indapamidu navíc u poloviny případů) snižuje nejen riziko cévních mozkových příhod, ale i koronárních příhod a srdečního selhání. Tato léčba podávaná po dobu 5 let vede k prevenci jednoho případu cévní mozkové příhody, koronární příhody nebo srdečního selhání na 17 léčených osob. Na základě výsledků studie PROGRESS se zdá, že aktivní léčba perindoprilem (eventuálně v kombinaci s indapamidem) by měla být zvažována v případě hypertenze či normotenze u všech pacientů s proběhlou cévní mozkovou příhodou, včetně transitorních ischemických atak.

Literatura

1. **Dyker AG, et al.** Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent cerebral ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:580-583.
2. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
3. PROGRESS Collaborative Group: Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003;24:475-484.

JSOU NOVĚJŠÍ ANTIHYPERTENZIVA ÚČINNĚJŠÍ V PREVENCÍ KARDIOVASKULÁRNÍCH PŘÍHOD NEŽ DIURETIKA A BETA-BLOKÁTORY?

Výsledky nejnovější metaanalýzy studií provedených u nemocných s esenciální hypertenzí

Jan Filipovský

Koncem 70. let minulého století se na trhu objevily nové antihypertenzní léky - blokátory vápníku a ACE inhibitory - a v 90. letech blokátory receptorů pro angiotenzin II. S příchodem těchto „novějších“ antihypertenziv vyvstala otázka, zda jsou úspěšnější ve snížení rizika kardiovaskulárních příhod než klasické antihypertenzní látky, tj. diuretika a beta-blokátory, a zda tedy jejich specifické vlastnosti vedou k dalšímu snížení rizika, které se počítá s poklesem rizika daným snížením krevního tlaku. Tímto problémem se zabývala řada studií, v nichž nemocní byly randomizovány na různé druhy antihypertenzní léčby; nejdůležitější z nich jsou shrnuty v **tabulce č. 1**. Největší dosud provedenou studií tohoto typu byla nedávno publikovaná americká studie ALLHAT, jejíž výsledky byly autory interpretovány v tom smyslu, že thiazidové diuretikum chlortalidon jako lék první volby je stejně úspěšný, a v některých ohledech

dokonce lepší, než amlodipin a lisinopril; není však jasné, zda některé nečekané nálezy nejsou důsledkem některých nepřesností a poněkud neobvyklého protokolu studie.

Protože každá jednotlivá studie má určité nedostatky, je velmi přínosné provádět metaanalýzy, tj. rozbor dat různých studií společně. Touto matematicky velmi sofistikovanou prací se v kardiovaskulární medicíně zabývají dvě skupiny: první je řízena McMahonem z Austrálie a druhá Staessenem z Belgie. Druhý jmenovaný autor nedávno publikoval metaanalýzu všech studií provedených u hypertenzních nemocných, a to takových, v nichž byla podávána jak starší, tak novější antihypertenziva.¹ Metaanalýza zahrnuje celkem 15 studií, v nichž bylo sledováno 120 574 hypertenzních randomizovaných buď na diuretika a beta-blokátory, nebo na blokátory vápníku, ACE inhibitory a sartany.

Nejvýznamnější prospektivní studie srovnávající účinnost novějších a starších antihypertenziv

Název studie	Základní léčebné schéma
ALLHAT	amlodipin vs lisinopril vs doxazosin vs chlortalidon
STOP2	ACE inhibitor (enalapril, lisinopril) vs blokátor vápníku (felodipin, isradipin) vs diuretikum, beta-blokátor
LIFE	losartan vs atenolol
ANBP2	ACE inhibitor (enalapril) vs diuretikum
ELSA	lacidipin vs atenolol
NORDIL	diltiazem vs diuretikum, beta-blokátor
INSIGHT	nifedipin GITS vs hydrochlorothiazid + amilorid
CAPP	captopril vs diuretikum, beta-blokátor
UKPDS	captopril vs atenolol
SCOPE	candesartan vs placebo + běžná antihypertenzní léčba
MIDAS	isradipin vs hydrochlorothiazid

Tabulka č. 1

Nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkové ani kardiovaskulární mortalitě mezi jedinci léčenými staršími a novějšími látkami (žádná ze studií však nebyla navržena na zjištění rozdílu v úmrtnosti). V prevenci cévních mozkových příhod se ukázaly blokátory kalcia a sartany jako významně lepší než referenční léčba (**tabulka č. 2**); naopak ACE inhibitory byly horší. V prevenci infarktu myokardu nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi novějšími a staršími preparáty. Blokátory vápníku výrazně zvýšily pravděpodobnost vzniku srdečního selhání, zatímco ACE inhibitory byly neutrální.

Srovnání účinnosti lékových skupin má omezenou platnost, jestliže existují rozdíly v krevním tlaku dosaženém léčbou. Takové významné rozdíly v systolickém krevním tlaku byly zjištěny především ve studii ALLHAT (**tabulka č. 3**): skupina léčená amlodipinem měla STK v průměru o 1,1 mmHg vyšší než jedinci léčení chlortalidonem; ještě větší rozdíly byly zaznamenány mezi skupinami léčenými lisinoprilem a chlortalidonem: u všech pacientů rozdíl činil 2,3 mmHg, u starších osob ve věku nad 65 let 3,0 mmHg a u černochoů 4,0 mmHg. Také ve studii LIFE byl STK

Rozdíly v systolickém krevním tlaku mezi skupinami léčenými staršími a novějšími preparáty

	Rozdíl STK (mmHg)
ALLHAT/amlodipin	- 1,1
ALLHAT/lisinopril	- 2,3
ALLHAT/lisinopril - věk nad 65 let	-3,0
ALLHAT/ lisinopril - černoši	- 4,0
LIFE - všichni nemocní	+ 1,0
LIFE - diabetici	+ 3,0
SCOPE	+ 3,2

Tabulka č. 3 Negativní hodnota tlakového rozdílu znamená nižší STK u skupiny léčené starším preparátem.

Účinek antihypertenzní léčby v prospektivních studiích srovnávajících novější a starší antihypertenzní léky

	Počet příhod/ Celkový počet nemocných		Rozdíl (%)	Statistická významnost (2p)
	Referenční léky	Novější léky		
Všechny kardiovaskulární příhody				
Blokátory vápníku	5 498/28 618	3 983/22 341	+3,6	0,14
ACE inhibitory	5 486/26 358	4 039/20 195	+2,6	0,59
Sartany	856/7 048	750/7 082	-14,3	0,004
Cévní mozkové příhody				
Blokátory vápníku	1 211/28 618	838/22 341	-10,2	0,02
ACE inhibitory	1 184/26 358	994/20 195	+10,2	0,03
Sartany	424/7 048	321/7 082	-24,4	0,0002
Infarkt myokardu				
Blokátory vápníku	1 767/28 618	1 271/22 341	+4,5	0,26
ACE inhibitory	1 805/26 358	1 216/20 195	-3,3	0,39
Sartany	251/7 048	268/7 082	+7,8	0,42
Srdeční selhání				
Blokátory vápníku	1 115/27 461	985/21 164	+33,3	0,0001
ACE inhibitory	1 200/26 358	917/20 195	+3,8	0,64
Sartany - studie LIFE	161/4 588	153/4 605	neudáno	

Tabulka č. 2 **Blokátory vápníku:** uvedeny výsledky studií provedených s dihydropyridinovými preparáty a diltiazemem - MIDAS, STOP2, NORDIL, INSIGHT, ALLHAT - skupina léčená amlodipinem, ELSA
ACE inhibitory: zahrnuty výsledky studií UKPDS, STOP2, CAPP, ALLHAT - skupina na lisinoprilu, ANBP2
Sartany: uvedeny výsledky studií LIFE a SCOPE

Negativní hodnota rozdílu znamená větší pokles rizika u skupiny léčené novějším preparátem.

účinněji kontrolován losartanem než referenčním atenololem, přičemž největší rozdíl byl zjištěn u diabetiků - 3,0 mmHg. Tyto zdánlivě malé rozdíly jsou významné nejen statisticky, ale také biologicky - je třeba si uvědomit, že dlouhodobý pokles systolického TK navozený aktivní léčbou ve srovnání s placebem se pohybuje od 10 mmHg do 12 mmHg, takže např. rozdíl 3 mmHg mezi dvěma terapeutickými větvemi představuje třetinu až čtvrtinu dosažitelného antihypertenzního účinku.

Jak interpretovat tyto nálezy a jaké klinické důsledky z nich lze odvodit? V prvé řadě je třeba si uvědomit možná omezení metodiky metaanalýz. Jedná se o velmi přesnou matematickou metodu, ale na druhé straně jsou srovnávány výsledky různých studií, z nichž každá měla jiná vstupní kritéria a rozdílnou základní otázku, pro niž byla provedena. Nepochybně významný je nález účinnější prevence iktu pomocí kalciových antagonistů - ten je totiž zaznamenán ve větší či menší míře ve všech analyzovaných studiích. Naproti tomu se stejně přesvědčivě ukazuje, že blokátory vápníku jsou horší v prevenci srdečního selhání. Souvisí to s tím, že starší referenční antihypertenziva, a to jak diuretika, tak beta-blokátory, jsou indikovány v léčbě srdečního selhání a jsou pravděpodobně prospěšné u případů latentního srdečního selhání, které se zvláště u starších hypertoniků často vyskytuje. Poněkud překvapivý je nález, že podávání ACE inhibitorů by mělo být spojeno s nižší ochranou proti iktům. Tento nález je do značné míry ovlivněn výsledky lisinoprilové větve studie ALLHAT, kde však kontrola STK byla horší než při chlortalidonu, a to

zvláště u starých jedinců. ACE inhibitory byly stejně účinné v prevenci infarktu myokardu a srdečního selhání jako diuretika a beta-blokátory. Studie LIFE ukázala, že sartany jsou účinnější v prevenci iktů než atenolol; rozdíl byl nejvýraznější u diabetiků, u nichž však byl zaznamenán také největší rozdíl v dosaženém systolickém TK. Velký úspěch losartanu lze tedy přinejmenším částečně přičíst lepší kontrole krevního tlaku.

Výsledky této metaanalýzy jsou zcela ve shodě se závěry prezentovanými McMahonem na letošním červnovém sjezdu Evropské společnosti pro hypertenzi v Miláně. Nebyla tedy potvrzena hypotéza, že by novější antihypertenziva ovlivňovala kardiovaskulární prognózu u hypertoniků výrazněji než klasické látky a že by jejich účinky zprostředkované jinými mechanismy než snížením TK byly u těchto nemocných významné. Existují rozdíly v účinnosti antihypertenziv u různých skupin nemocných - např. ACE inhibitory jsou méně účinné než diuretika u starších osob a u černochů a sartany jsou naopak účinnější než beta-blokátory u hypertoniků s cukrovkou. Proto je pro prevenci kardiovaskulárních příhod nejdůležitější úspěšné dlouhodobé snížení krevního tlaku. Toho často dosáhneme teprve vyzkoušením různých látek nebo kombinační léčbou.

Literatura

1. **Staessen JA, Wang JG, Thijs L.** Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003;21:1055-76.

KOMBINACE INHIBITORŮ ANGIOTENSIN-KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU A BLOKÁTORŮ AT₁ RECEPTORU (ARB) V LÉČBĚ RENÁLNÍCH A KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Radko Komers

Úvod

Inhibice renin-angiotensinového systému (RAS) inhibitory konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotensinového AT₁ receptoru (ARB) zpomaluje progresi a zmírňuje klinické symptomy řady kardiovaskulárních a renálních onemocnění. Terapeutická účinnost těchto látek byla dokumentována v řadě menších a především rozsáhlých multicentrických studií, jejichž výsledky se objevují v odborném tisku v posledních 5 letech, zaměřených jak na kardiovaskulární, tak i renální cílové parametry.¹⁻⁴

Skutečnost, že příznivé terapeutické účinky ACEI a ARB přesahují jejich účinek na krevní tlak, vedla k názoru, že RAS hraje důležitou úlohu v patofyziologii a progresi těchto onemocnění.^{1,2} Angiotensin II (Ang II), je hlavním efektozem RAS, s množstvím renálních účinků sahajících od kontroly lokální hemodynamiky, přes vliv na trofiku renálních buněk, tubulární funkce, imunomodulační a prozánětlivé efekty, až po interakce s dalšími humorálními a endokrinními systémy. Většina známých účinků Ang II, uplatňujících se v renální patofyziologii je zprostředkována AT₁ receptory (AT₁R).

Navzdory nesporné účinnosti obou tříd inhibitorů RAS není terapeutická odpověď u některých pacientů dostatečná. Jedním z možných vysvětlení tohoto fenoménu je neúplná blokáda RAS těmito látkami, pokud jsou aplikovány v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivními přípravky, které neblokují RAS.

ACEI a ARB ovlivňují RAS na různých úrovních. ACEI inhibují aktivitu angiotensin konvertujícího enzymu, a tím tvorbu Ang II z prekursoru Ang I. Efekt ACEI je však omezen schopností tkání generovat Ang II alternativními cestami, které jsou zprostředkovány dalšími enzymy (např. chymasou), schopnými konvertovat Ang I na Ang II.⁵ Na rozdíl od ACEI působí ARB na receptorové úrovni. Od těchto látek lze tedy očekávat kompletnější blokádu efektů Ang II zprostředkovaných AT₁R ve srovnání s ACEI, nicméně při této léčbě dochází k výraznému nárůstu hladin Ang II

s dosud nejasnými důsledky.⁶ Vzhledem k těmto potenciačním problémům obou skupin inhibitorů RAS vznikla představa, že kombinace ACEI a ARB může nabídnout kompletnější inhibici RAS, a tím i lepší terapeutický efekt ve srovnání s monoterapií.

V tomto přehledu budou stručně shrnuty výsledky studií, které se zaměřily na testování terapeutické účinnosti kombinace ACEI a ARB ve srovnání s monoterapií jedním z inhibitorů. Valná většina studií se zaměřila na dva okruhy onemocnění - na léčbu srdeční nedostatečnosti a na proteinurická onemocnění ledvin. Na uvedená onemocnění se zaměří také tento přehled.

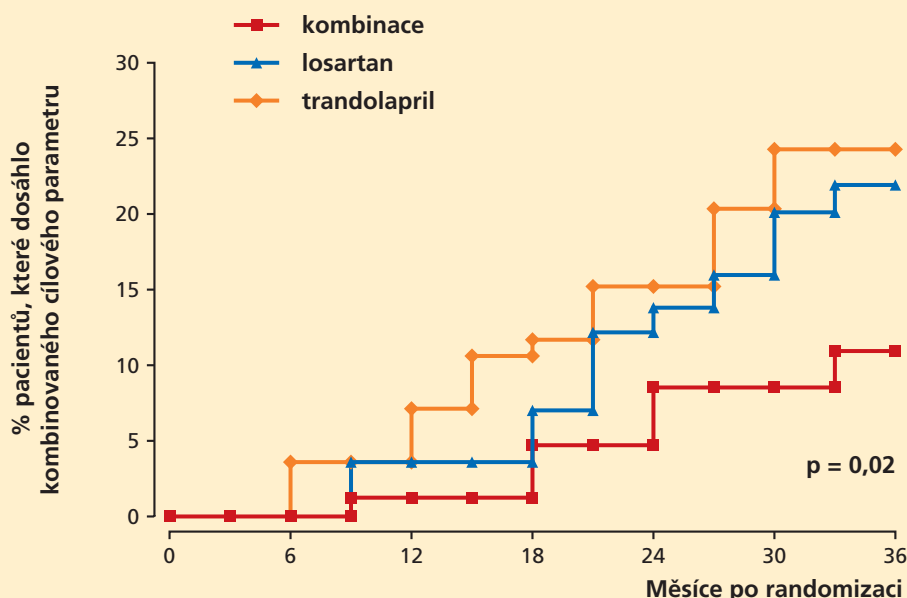
Experimentální studie provedené na modelech srdeční insuficience, akutního infarktu myokardu ve velké většině naznačily, že kombinace, v souladu s původní hypotézou může být účinnější v léčbě těchto poruch ve srovnání s monoterapií (shrnuje odkaz⁶). První klinické informace o účinnosti kombinace poskytly studie Aziziho a spolupracovníků.^{7,8} V těchto krátkodobých studiích u zdravých dobrovolníků předlčených furosemidem k aktivaci RAS způsobila kombinace losartan + kaptopril nebo losartan + enalapril výraznější pokles krevního tlaku a větší vzestup plazmatické reninové aktivity jako možného ukazatele kompletnosti blokády RAS. Tyto výsledky naznačily účinnější blokádu RAS po podání kombinace ve srovnání s monoterapií.

Nefroprotektivní potenciál kombinace ACEI a ARB

Terapeutická účinnost kombinace je podle mého názoru zatím nejlépe studována u renálních onemocnění. Od konce 90. let se objevilo několik menších studií, které poukázaly na vyšší antiproteinurický efekt kombinace ve srovnání s monoterapií ACEI nebo ARB u IgA nefropatie a dalších glomerulonefritid a manifestní diabetické nefropatie.^{9,10}

Studie CALM¹¹ byla první větší publikovanou studií zaměřenou na renální parametry, která se zabývala touto

PODÍL PACIENTŮ V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH STUDIE COOPERATE, KTEŘÍ DOSÁHLI KOMBINOVANÉHO CÍLOVÉHO PARAMETRU



Graf č. 1

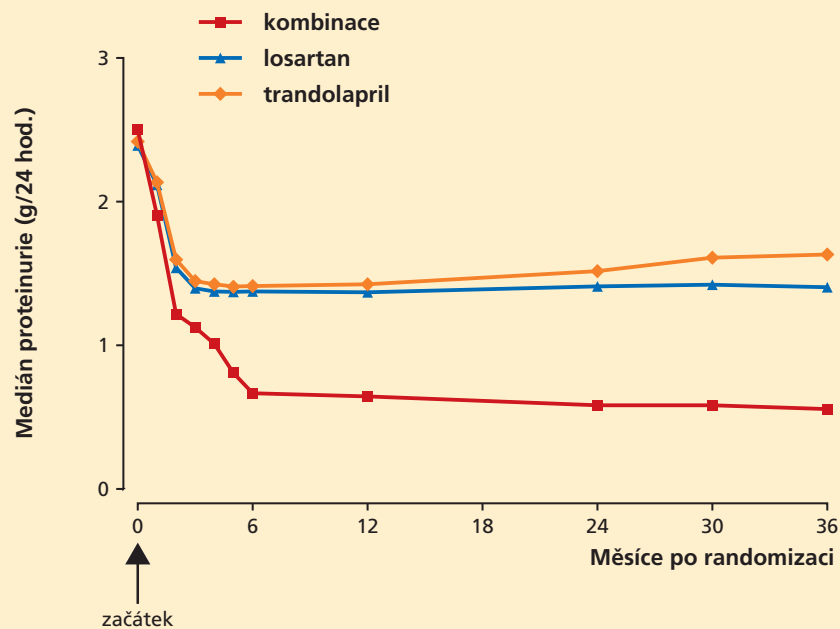
problematikou. Autoři randomizovali 200 diabetiků 2. typu s mikroalbuminurií do skupin léčených ACEI lisinoprilem nebo ARB candesartanem, po 12 týdnech léčby byla přeřazením části pacientů z obou skupin vytvořena třetí skupina léčená kombinací ACEI a ARB ve stejných dávkách. Po dalších 12 týdnech byly výsledky léčby kombinací porovnány s oběma skupinami léčenými monoterapií ACEI nebo ARB. Kombinační léčba vedla k výraznějšímu poklesu mikroalbuminurie ve srovnání s ARB, ale ne ve srovnání s ACEI. Kombinace však vedla k výraznějšímu poklesu krevního tlaku ve srovnání s oběma monoterapiemi.

Kromě nízkého počtu pacientů a krátkodobého trvání, neumožňujícího posouzení vlivu kombinační léčby na rychlost progresu renální insuficience, je společným limitujícím faktorem většiny zmíněných studií použití dávek ACEI a ARB přibližně uprostřed dávkovacího rozmezí a výraznější efekt kombinace na krevní tlak. Nebyla tedy dostatečně adresována otázka, zda kombinace poskytuje lepší antiproteinurický efekt ve srovnání s léčbou maximálními dávkami ACEI nebo ARB při srovnatelné redukci krevního tlaku.

Těmto nedostatkům se vyhnula studie COOPERATE¹² publikovaná v tomto roce. Jedná se o dosud největší projekt porovávající nefroprotektivní efekt kombinace s monoterapií ACEI nebo ARB. Tato randomizovaná,

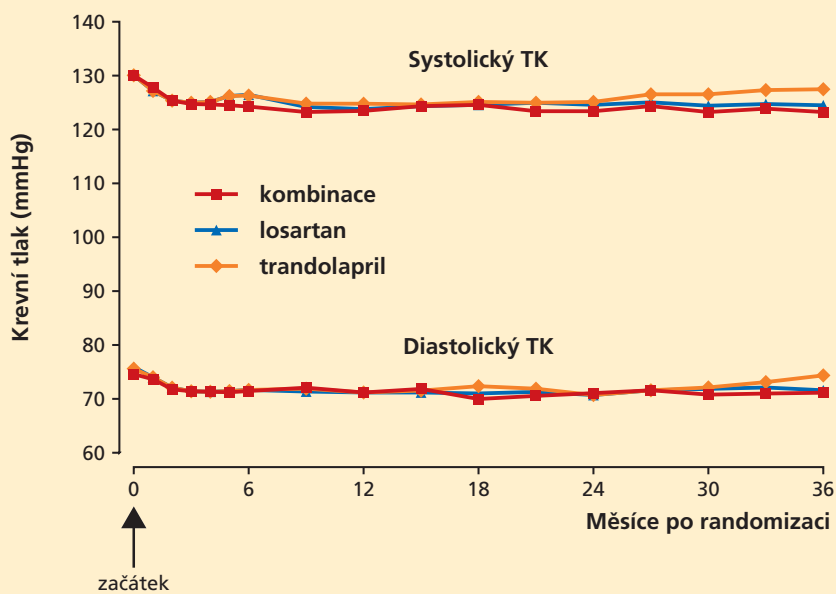
dvojitě zaslepená studie se zaměřila na nemocné s nediatetickými nefropatiemi s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí a perzistentní proteinurií (> 0,3 g/den). Diagnóza nefropatie byla biopticky potvrzena u většiny pacientů. Převažující diagnózou byla IgA nefropatie, dalšími častými diagnózami byly fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranózní nefropatie a membranoproliferativní glomerulonefritida. Autoři randomizovali 263 pacientů do tří skupin léčených ACEI trandolaprilem (3 mg/den + placebo), ARB losartanem (100 mg/den + placebo) a kombinací obou látek v neredukovaných dávkách. Důležitým faktorem v této studii je, že použitá dávka trandolaprilu byla stanovena na základě výsledků pilotní studie, v níž byla titrována tak, aby zajistila maximální antiproteinurický efekt. Cílový krevní tlak byl zvolen < 110/70 mmHg. V případě nutnosti byl cílový tlak zajištěn přidáním dalších skupin antihypertenziv - inhibitorů kalciového kanálu, vazodilatátorů a centrálně působících hypotenziv. Doba sledování byla 36 měsíců. Hlavním kombinovaným cílovým parametrem bylo období, jako u většiny studií tohoto typu, ve kterém dojde ke zdvojnásobení hladiny sérového kreatininu nebo k selhání ledvin definovanému dle glomerulární filtrace < 7 ml/min. nebo zahájením náhrady funkce ledvin. Dále byl hodnocen efekt léčebných postupů na proteinurii, krevní tlak a nežádoucí účinky.

ANTIPROTEINURICKÝ ÚČINEK KOMBINOVANÉ LÉČBY ACEI A ARB VE STUDII COOPERATE VE SROVNÁNÍ S MONOTERAPIEMI



Graf č. 2

ROZDÍL V NEFROPROTEKTIVITĚ DOSAŽENĚ KOMBINAČNÍ LÉČBOU VE STUDII COOPERATE BYL DOSAŽEN PŘI TOTOŽNÉ KONTROLE KREVŇÍHO TLAKU V JEDNOTLIVÝCH SKUPINÁCH PACIENTŮ



Graf č. 3

Ve skupině léčené kombinací dosáhlo kombinovaného cílového parametru významně méně pacientů než ve skupinách léčených monoterapií (kombinace 11 %, losartan 23 %, trandolapril 23 %, viz **graf č. 1**). Obdobně výrazný rozdíl byl pozorován v efektu na proteinurii (**graf č. 2**). Tyto příznivé účinky kombinace byly pozorovány při prakticky totožné kontrole krevního tlaku ve všech skupinách pacientů (**graf č. 3**). Studie dále ukázala velmi dobrou toleranci kombinační léčby s profilem vedlejších účinků, včetně hyperkalemie, obdobným ve všech skupinách. Výjimkou byl suchý kašel, který byl častější v skupině léčené ACEI a kombinací. Vzhledem k častým obavám v odborné komunitě je třeba zdůraznit, že autoři nepozorovali akutní zhoršení renální funkce u žádného z pacientů.

Studie COOPERATE tedy jasně ukázala větší nefroprotektivní potenciál kombinace u pacientů s nediabietickými nefropatiemi. V souladu s těmito nálezy jsou i výsledky dvou recentních menších krátkodobých studií Parvingovy skupiny u diabetiků 1. i 2. typu.^{13,14} V těchto studiích měla kombinační léčba výraznější antiproteinurický efekt ve srovnání s léčbou maximálními dávkami ACEI. Rozsáhlejší studie u pacientů s diabetickou nefropatií s dostatečným trváním k odhadu nefroprotektivního potenciálu kombinace ve srovnání s monoterapiemi však dosud není k dispozici. Vzhledem k dobře prokázané úloze proteinurie v progresi renálních onemocnění obecně a významu RAS v patofyziologii diabetické nefropatie, lze závěry studie COOPERATE do jisté míry aplikovat i na pacienty s touto renální poruchou.

Kombinace ACEI a ARB v léčbě srdeční insuficience

V této oblasti zatím přinesly nejvíce poznatků dvě studie: Efekt kombinační léčby ve srovnání s monoterapií ACEI nebo ARB byl zhodnocen ve studii RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction).¹⁵ Dosud dostupná pilotní studie sledovala několik parametrů, jako změny hladin neurohormonů, krevního tlaku a ukazatelů funkce levé komory srdeční. Tato studie nebyla určena k porovnání vlivu zmíněných léčebných postupů na mortalitu. Celkem 768 pacientů bylo randomizováno do skupin léčených enalapilem (20 mg/den), candesartanem (4,8 nebo 16 mg/den) nebo kombinací (20 mg a 4 nebo 8 mg/den) po dobu 43 týdnů. Kombinační léčba vedla k výraznějšímu poklesu hladin aldosteronu, krevního tlaku a ke zlepšení některých parametrů funkce levé komory ve srovnání s monoterapiemi. Přestože výsledky RESOLVD nelze považovat za zcela konkluzivní, tato studie naznačila, že kombinace ACEI s ARB poskytuje kompletnější blokádu RAS než monoterapie, a tím i příznivější kardiiovaskulární účinky.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie Val-Heft (Valsartan in Heart Failure Trial),¹⁶ ukončená v roce 2000,

testovala vliv ARB valsartanu u více než 5 000 pacientů se srdeční nedostatečností (II. až IV. stupeň dle NYHA, ejekční frakce < 40 %). Průměrná doba sledování byla 1,9 roku. Tato studie tedy nebyla původně koncipována k porovnání léčby kombinací ve srovnání s ACEI nebo ARB, nicméně ve skupině léčené valsartanem i placebem užívalo více než 90 % pacientů ACEI. Val-Heft proto poskytuje důležité informace o významu přidání ARB ke stávající léčbě ACEI. Hlavními sledovanými parametry byla celková mortalita a kombinace celkové mortality s kardiiovaskulární morbiditou, která zahrnovala hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie nezjistila rozdíly v celkové mortalitě, ale významný pokles v kombinovaném cílovém parametru ve skupině léčené valsartanem. Navíc analýza dalších parametrů, charakterizujících funkci levé komory přinesla výsledky podporující přidání valsartanu ke stávající léčbě ACEI. Výjimkou však představovala podskupina pacientů léčených při zahájení studie ACEI a beta-blokátory. U těchto pacientů vyvolalo přidání valsartanu zvýšení rizika úmrtí a kardiiovaskulární morbidity.

Z uvedeného vyplývá, že navzdory slibným výsledkům studii RESOLVD a Val-Heft, účinky kombinační léčby nebyly u kardiologických pacientů dosud testovány v rozsáhlých dlouhodobých studiích porovnávajících paralelně skupiny pacientů léčených kombinací monoterapií ACEI nebo ARB v maximálních dávkách. Např. ve studii Val-Heft se dávka enalaprilu pohybovala kolem 16 mg/den, tedy spíše v dolní polovině dávkovacího rozmezí. Navíc informace o potenciálních výhodách kombinace ve srovnání s monoterapií nejsou k dispozici u nemocných s hypertenzí a rizikovými faktory aterosklerózy. Odpověď na tyto otázky by měly přinést právě probíhající studie.

Studie **CHARM** (Candesartan in heart failure-assessment of reduction in mortality and morbidity), jejíž výsledky jsou v nejbližší době očekávány, posuzuje vliv candesartanu u pacientů se srdeční nedostatečností léčených ACEI a pacientů s nesnášenlivostí k ACEI. Kromě účinků léčebných režimů na kardiiovaskulární mortalitu a klinické projevy srdeční insuficience bude testován i vliv na riziko infarktu myokardu a ekonomické aspekty léčby.

Rozsáhlá studie **ONTARGET**, jejíž nábor pacientů právě probíhá, plánuje sledování více než 23 000 pacientů randomizovaných do skupin léčených telmisartanem (80 mg/den), ramipilem (10 mg/den) a kombinací (80 mg a 10 mg). Podobně jako dříve publikovaná studie HOPE se tato studie zaměří na pacienty s vysokým kardiiovaskulárním rizikem, včetně diabetu. Kromě kardiiovaskulární mortality a dalších parametrů budou sledovány i některé renální parametry umožňující odhad léčby na rozvoj a průběh diabetické nefropatie. Sledování je plánováno do roku 2007. Průběžné informace a novinky o studii ONTARGET jsou dostupné na webové stránce www.ontarget-micardis.com.

Závěr

Léčba kombinací ACEI a ARB představuje slibný nový přístup v léčbě renálních a kardiovaskulárních onemocnění. Dosavadní výsledky též potvrzují názor o výhodném terapeutickém účinku kompletnější blokady RAS. Pro definitivní posouzení významu kombinace, především v léčbě kardiologických pacientů a u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění, je třeba vyčkat výsledků právě probíhajících velkých klinických studií.

Literatura

1. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.** Effects of an angiotensin-converting enzyme-inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
2. **Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
3. **Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
4. **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.
5. **Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA.** Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system. *Hypertension* 1998;32:387-392.
6. **Komers R, Anderson S.** Optimal strategies for preventing progression of renal disease: Should angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers be used together? *Current Hypertension Reports* 2000;2:465-472.
7. **Azizi M, Chatellier G, Guyene T-T, Murieta-Geoffroy D, Menard J.** Additive effects of combined angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism on blood pressure and renin release in sodium-depleted normotensives. *Circulation* 1995;92:825-834.
8. **Azizi M, Guyene T-T, Chatellier G, Wargon M, Menard J.** Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension* 1997;29:634-640.
9. **Hebert LA, Falkenheim ME, Nahman NS, Cosio FG, O'Dorisio TM.** Combination ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 1999;19:1-6.
10. **Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al.** Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:851-856.
11. **Mogensen CE, Neldham S, Tikkanen I, et al.** Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
12. **Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al.** Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme-inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
13. **Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH.** Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1874-1880.
14. **Rossing K, Christensen PK, Jensen BR, Parving HH.** Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover study. *Diabetes Care* 2002;25:95-100.
15. **McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al.** Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD pilot study investigators. *Circulation* 1999;100:1056-1064.
16. **Cohn JN, Tognoni G.** Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1667-1675.

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ

2003

- **LETNÍ ŠKOLA HYPERTENZE EVROPSKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI**
13. - 19. září 2003, Ystads Saltsjöbad Conference and Recreation Center, Švédsko
- ! **XX. KONFERENCE ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI, XII. KONFERENCE PRACOVNÍ SKUPINY PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE ČKS, KONFERENCE PRACOVNÍ SKUPINY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ ČKS**
2. - 4. října 2003, Mikulov
- ! **CENTRAL EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION**
23. - 24. října 2003, Portorož, Slovinsko

2004

- **VIIITH INTERNATIONAL FORUM FOR THE EVALUATION OF CARDIOVASCULAR CARE: The Burden of Diabetes, Metabolic Syndrome and Blood Pressure**
21. - 23. ledna 2004, Monte Carlo
- ! **20TH SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION**
15. - 19. února 2004, Sao Paulo, Brazílie
- ! **14TH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION**
13. - 16. června 2004, Paříž, Francie
- **XXVITH CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY**
28. srpna - 1. září 2004, Mnichov, Německo
- ! **LETNÍ ŠKOLA HYPERTENZE EVROPSKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI**
11. - 17. září 2004, Brescia, Itálie
- ! **XXI. KONFERENCE ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI**
7. - 9. října 2004, Jeseník

2005

- ! **15TH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION**
17. - 21. června 2005, Milán, Itálie

2006

- ! **21ST SCIENTIFIC MEETING OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION**
15. - 19. října 2006, Fukuoka, Japonsko

AstraZeneca 
Sponzor časopisu Hypertenze

**IBC Building, Pobřežní 3
186 00 Praha 8
Tel.: 222 807 111
Fax: 222 323 210
www.astrazeneca.cz**

Vydavatel: Lenka H. Böhmová - VIDA 99,
Masarykova 9, 312 06 Plzeň

Redakce: MUDr. Renata Cífková, CSc., doc. MUDr. Jan Filipovský CSc.,
prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.,
prof. MUDr. Jiří Widimský sr., DrSc., doc. MUDr. Jiří Zicha, CSc.,
doc. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Grafická úprava: Lenka H. Böhmová

Tisk: Adéla - grafické studio, Plzeň, s.r.o. **ISSN:** 1211-9679

Náklad: 5 000 výtisků **Neprodejný výtisk.**