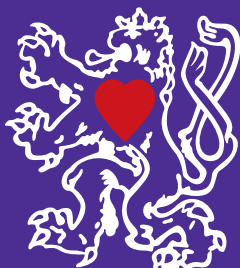


Hypertenze Hypertenze **HYPERTENZE**

bulletin
České společnosti pro hypertenzi

Obsah

- Ohlédnutí za Mikulovem (str. 3)
- Doporučení diagnostických a léčebných postupů (str. 5)
- Výsledky velkých klinických studií (str. 20)
 - Studie EVROPA (str. 20)
 - Studie CHARM (str. 22)
 - Studie VALIANT (str. 26)
 - Studie COMET (str. 30)
- Letní škola hypertenze 2003 (str. 34)
- Advanced Course on Hypertension (str. 35)
- Letní škola hypertenze 2004 (str. 36)
- Pozvání do Jeseníku (str. 38)



VII. ročník

1/2004
1/2004



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

Dostává se Vám do rukou již 13. číslo našeho bulletinu, kterým vstupujeme do 7. ročníku.

Výhradním sponzorem zůstává i nadále farmaceutická společnost AstraZeneca, která stojí zcela stranou a neinterferuje s obsahem jednotlivých čísel. Patří jí za to náš upřímný dík.

V loňském roce byly publikovány americké směrnice pro léčbu hypertenze (The Seventh Joint Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure) a Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Na minulém kongresu Evropské kardiologické společnosti ve Vídni byla navíc představena Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi.

Česká společnost pro hypertenzi přichází v letošním roce s novou verzí Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze, která jsou jakýmsi hybridem tří výše uvedených guidelines. Je na čtenářích a naší členské základně, aby posoudili, nakolik byl tento záměr šťastný. Budeme vděční za písemné připomínky na adresu naší společnosti do 15. června 2004. Definitivní verzi našich nových doporučení bychom rádi prezentovali na výroční konferenci České společnosti pro hypertenzi počátkem října v Jeseníku.

V letošním roce končí mandát stávajícímu výboru a na podzim nás čekají volby. Nový výbor se ujme své funkce v lednu 2005.

Na setkání v Brně a Jeseníku se těší

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

V Praze dne 29. dubna 2004

www.hypertension.cz

Navštivte internetové stránky České společnosti pro hypertenzi!



OHLÉDNUTÍ ZA MIKULOVEM

Miroslav Souček, Jindřich Špinar, Jiří Vítovec

Ve dnech 2.-4. října 2003 se konala v Mikulově XX. konference České společnosti pro hypertenzi, XII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS a konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS. Konference probíhala v nádherných prostorách zámku Mikulov, pod záštitou starosty města Mikulova Eduarda Kulhavého. Konference byla slavnostně zahájena projevem předsedkyně České společnosti pro hypertenzi MUDr. Renaty Cífkové, CSc. a předsedy organizačního výboru doc. MUDr. Miroslava Součka, CSc. Celkem bylo registrováno 404 účastníků a rozsáhlé prostory zámku poskytly důstojné prostředí pro prezentace 24 firmám. Organizací konference bylo po výběrovém řízení pověřeno Kongresové centrum Brno.

Dopolední program 2. října 2003 byl zahájen blokem „**Volná sdělení I**“, který byl věnován experimentálním pracím z oblasti hypertenze. Cílem experimentálního výzkumu je přispět k prevenci hypertenze, tj. najít její příčiny, poznat její mechanismy, a přispět tak k omezení výskytu hypertenze. K tomu slouží řada modelů s indukovanou či genetickou formou hypertenze. Zvláště byla zdůrazněna úloha genetických modelů. Předsedajícím této sekce se podařilo vyvolat i živou diskuzi na tato témata.

O všech přestávkách mezi dopoledními a odpoledními bloky probíhala moderovaná diskuze u posterů. Celkem bylo přijato 31 posterových sdělení.

V druhém dopoledním bloku „**Volná sdělení II**“ byla pozornost věnována vztahu vysokého krevního tlaku a srdečního selhání, dále problematice pulzního tlaku jako prediktoru aterosklerotického postižení koronárních tepen a možnosti jeho léčebného ovlivnění. Posledním sdělením byla přednáška o echokardiografickém hodnocení struktury a funkce levé komory u amatérských cyklistů a u mladších nemocných s arteriální hypertenzí.

V polední přestávce proběhla Valná hromada pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS. Po obědě v příjemném prostředí mikulovského zámku pokračoval program blokem pracovní skupiny Preventivní kardiologie. Základním tématem byl pohyb v primární prevenci kardiovaskulárních chorob a metabolického syndromu (různé typy tréninku

u pacientů s chronickým srdečním selháním, po revaskularizaci myokardu, zátěžové testy) a režimová opatření u diabetiků a nediabetiků v lázních. V rámci slavnostního bloku ČSH bylo předáno čestné členství prof. MUDr. Karlu Horkému, DrSc. a MUDr. Pavlu Jeriovi. Slavnostní přednáška přednesená prof. Horkým měla název „Systém renin-angiotensin - historické perspektivy“.

Blok ČSH nesl název „Měření krevního tlaku“.

Doc. Filipovský přednesl doporučení pro domácí měření a 24hodinové monitorování krevního tlaku. Dr. Illyés z Maďarska „Telemedical Home Blood Pressure Monitoring“ a prof. Fodor z Kanady „Můžeme sto let užívanou metodu měření krevního tlaku doporučit pro třetí tisíciletí?“

Galavečer se konal v zámku Mikulov. Barokní zámek tyčící se nad Mikulovem vyrostl na místě středověkého hradu, který střežil zemskou hranici na cestě z Brna do Vídně. Hrad byl do poloviny 13. století majetkem českého krále, v letech 1249 až 1560 patřil rodu Lichtensteinů a Dietrichsteinové jej spravovali v letech 1575-1945. Do konce padesátých let uplynulého století byl mikulovský zámek obnoven pro potřeby okresního muzea. Galavečer byl pořádán firmou Zentiva, hudební vystoupení Gospel Time příjemně zapadalo do zámeckého prostředí, následovala prohlídka zámku s nádhernou vyhlídkou z hradeb na noční Mikulov. Samozřejmě nechyběla ochutnávka kvalitních moravských vín.



Páteční dopoledne bylo zahájeno blokem „**Volná sdělení III**“, věnovanému rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění v ČR. Součástí byla problematika hypertenze po transplantaci ledvin a srdce.

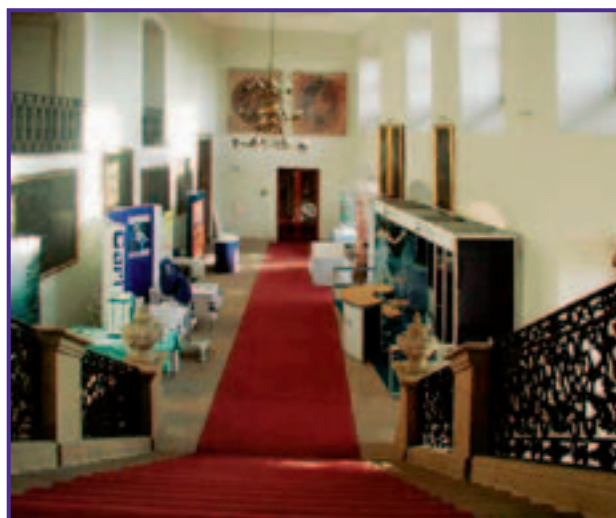
Druhý dopolední blok „**Volná sdělení IV**“ se zabýval funkcí štítné žlázy a krevního tlaku, dále hypofunkcí štítné žlázy u pacientů s manifestní ICHS. Další zajímavé sdělení bylo na téma „Použití ACE inhibitorů a statinů v ambulanci praktického lékaře, internisty a kardiologa“. V závěru dopoledně zazněly přednášky týkající se sekundární hypertenze. Po obědě následovala „Valná hromada ČSH“.

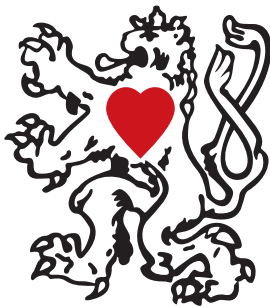
Odpolední program byl zahájen slavnostním udělením „Ceny České společnosti pro hypertenzi“ MUDr. Tomáši Károvi, který přednesl sdělení „Nové trendy v diagnostice a léčbě ortostatické intolerance“. Cena je udělována každoročně mladým výzkumníkům do 40 let za nejlepší publikovanou originální práci v oblasti hypertenze. Převzetí cen je spojeno s udělením finanční odměny, kterou poskytuje Servier s.r.o.

Následoval další odpolední blok tentokrát s názvem „HOT LINES“. Byly prezentovány tři významné studie: EUROPA, CHARM a COMET. Odpolední program byl zakončen blokem „PS Srdeční selhání“, kde přednášející J. Vitovec, J. Špinar, J. Špác a L. Špinarová seznámili posluchače s léčbou nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory, diastolickou dysfunkcí levé komory a symptomatickou dysfunkcí levé komory u těžkého srdečního selhání. Společenský večer probíhal v režii firmy KRKA v moravských sklípčích v Čejkovicích, Velkých Bílovicích a ve Valticích.

Sobotní dopoledne bylo zahájeno blokem „**Volná sdělení V**“, kde zazněly přednášky s problematikou hypertenze u dospívajících a u dětí, hypertenze u dětí po transplantaci ledvin, dále primární diastolická dysfunkce a diabetes mellitus. Odborný program byl zakončen „ESH a ESC doporučeními 2003“, která přednesla předsdkyně ČSH prim. R. Cífková, dále „JNC-VII - čím se liší od Evropských doporučení“ přednesená prof. Widimským a „Léčba hypertenze v akutní i chronické fázi cévních mozkových příhod“ přednesená doc. Součkem. Následoval kulatý stůl, kterého se účastnili zástupci České společnosti pro hypertenzi, Společnosti všeobecného lékařství a Neurovaskulární sekce České neurologické společnosti JEP. Po diskuzi bylo doporučeno se dále věnovat problematice hypertenze a CMP a sjednocovat názor na společný problém.

Věříme, že většina účastníků konference v Mikulově byla spokojena, že si odvezla mnoho nových podnětů pro práci s hypertenzními pacienty a taktéž společenský program zanechal vzpomínky na příjemně prožité tři dny v Mikulově. Těšíme se na další setkání na podzim v lázních Jeseník.





DOPORUČENÍ DIAGNOSTICKÝCH A LÉČEBNÝCH POSTUPŮ U ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE – návrh verze 2004

Výbor České společnosti pro hypertenzi

Užší redakční rada: Renata Cífková, Karel Horký, Jiří Widimský sr., Jiří Widimský jr.

Od roku 2000, kdy Česká společnost pro hypertenzi vydala zatím svoje poslední doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, se nashromáždilo značné množství nových vědeckých poznatků v oblasti hypertenze. Všechna klíčová doporučení v tomto materiálu vycházejí z dostupných důkazů, obsažených především v Doporučeních Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – 2003 s přihlédnutím k Evropským doporučením pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi a posledním americkým doporučením (JNC 7).

Tato Doporučení České společnosti pro hypertenzi jsou určena především všeobecným lékařům, v jejichž péči je u nás většina hypertoniků. Odborné lékaře s hlubším zájmem o hypertenzi odkazujeme na in extenso verzi Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze (J Hypertens 2003;21:1011-1063). Český překlad je umístěn na webových stránkách České společnosti pro hypertenzi (www.hypertension.cz). Připravuje se také kapesní verze Doporučení České společnosti pro hypertenzi.

I. Definice hypertenze, její prevalence a klasifikace

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém. Zároveň je spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS). Metaanalýza 17 populačních studií ukázala jednoznačnou závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality na výši krevního tlaku (TK).

Za arteriální hypertenzi označujeme opakovaně zvýšení TK $\geq 140/90$ mmHg prokazané alespoň u 2 ze 3 měření TK, pořízených minimálně při dvou různých návštěvách. Vedle této systolicko–diastolické hypertenze je nutno diagnostickou a léčebnou pozornost věnovat i tzv.

izolované systolické hypertenzi, definované jako systolický TK ≥ 140 mmHg a současně diastolický TK < 90 mmHg. Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku je uvedena v **tabulce č. 1**.

I v rozmezí normotenze jsou hodnoty TK dále stratifikovány: jako **normální krevní tlak** označujeme hodnoty systolického tlaku 120–129 mmHg a diastolického tlaku 80–84 mmHg (**tabulka č. 1**), za **optimální** jsou považovány hodnoty systolického tlaku < 120 mmHg

Definice a klasifikace jednotlivých kategorií krevního tlaku (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 hypertenze zařadit pacienta do vyšší kategorie. Rovněž u systolické hypertenze lze stanovit různé stupně (1, 2 a 3), a to podle hodnot systolického tlaku ve výše uvedených stupních za předpokladu, že diastolický tlak je vždy nižší než 90 mmHg.

a diastolického tlaku < 80 mmHg. Hodnoty systolického TK v rozmezí 130–139 mmHg nebo diastolického TK v rozmezí 85–89 mmHg označujeme jako **vyšší normální TK**.

Podle výše TK (tabulka č. 1) rozlišujeme mírnou hypertenzi s hodnotami TK 140–159/90–99 mmHg, středně závažnou s TK 160–179/100–109 mmHg a závažnou hypertenzi s hodnotami TK \geq 180/110 mmHg. Za rezistentní označujeme hypertenzi, kde ani při vhodně volené trojkombinaci antihypertenziv, obsahující diuretikum, se nepodaří snížit TK pod 140/90 mmHg.

Technice měření TK je nutno věnovat velkou pozornost. Měření se provádí v ordinaci u sedícího pacienta, po 10minutovém uklidnění, na paži (při první návštěvě pacienta na obou pažích), který má volně podložené předloktí ve výši srdce. Jako zlatý standard se užívá konvenční rtuťový tonometr s přiměřeně širokou a dlouhou manžetou (při obvodu paže do 33 cm obvyklá manžeta šíře 12 cm, u paže s obvodem 33–41 cm manžeta 15 cm a u paže nad 41 cm manžeta šířky 18 cm). Krevní tlak měříme s přesností na 2 mmHg. Diastolický krevní tlak odečítáme u dospělých a nově i u dětí při vymizení ozev (V. fáze Korotkovových jevů). U těhotných žen zaznamenáváme IV. (náhlé oslabení ozev) i V. fázi Korotkovových jevů. U některých dětí, pacientů s vysokým minutovým objemem srdečním nebo periferní vazodilatací jsou často Korotkovovy jevy slyšet při hladinách nižších, než při kterých nastává oslabení (někdy až k nule mmHg, tzv. „fenomén nekonečného tónu“). Za těchto situací odečítáme diastolický krevní tlak jako IV. fázi Korotkovových jevů. U hypertoniců a starších osob může být přítomna auskultační mezera neboli auskultační gap. Měření opakujeme 3x a řídíme se průměrem z 2. a 3. měření. Při kontrolních vyšetřeních měříme TK vždy na stejné paži, na které byl při vstupním vyšetření naměřen vyšší TK.

TK bychom měli měřit na konci dávkovacího intervalu, tj. před podáním další dávky. Pokud jsou prováděny kontroly nemocných v ranních a časných dopoledních hodinách, doporučujeme pacientům užít ranní dávku léku až po změření TK. Měření TK vstoje je důležité u starších nemocných a diabetiků s hypertenzí pro častější možnost ortostatické hypotenze. U mírné hypertenze opakujeme měření v rozmezí 1–3 měsíců, při těžké hypertenzi v kratším odstupu.

Měření TK pomocí aneroidního manometru je méně přesné a vyžaduje opakovanou kalibraci přístroje oproti rtuťovému manometru. Lze také užít poloautomatické přístroje (auskultační nebo oscilometrické), které byly validizovány podle standardních protokolů a jejich přesnost musí být pravidelně kontrolována (porovnáním měřených hodnot zjištěných rtuťovým tonometrem).

Ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM) po dobu 24 nebo 48 hodin provádíme při podezření na fenomén bílého pláště, rezistenci hypertenze k léčbě, epizodické hypertenzi, při nevysvětlených hypotenzích,

Hodnoty krevního tlaku (mmHg) užívané k definici hypertenze při různých typech měření

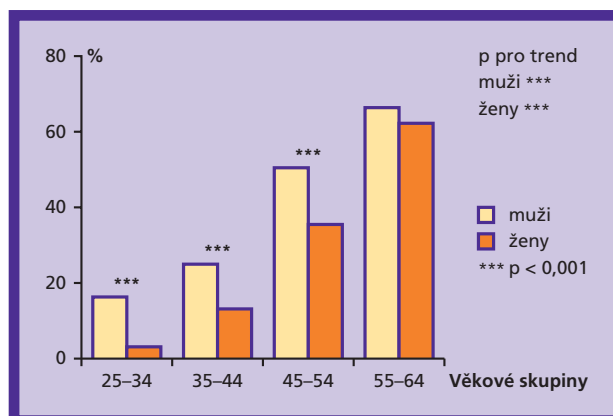
	Systolický tlak	Diastolický tlak
Měření v ambulanci (nemocničním zařízení)	\geq 140	\geq 90
24hodinová monitorace	\geq 125	\geq 80
Měření TK v domácích podmínkách	\geq 135	\geq 85

Tabulka č. 2

diabetické vegetativní dysautonomii, při ověřování účinnosti nových léčiv a z výzkumných důvodů. Novou indikací pro ABPM je maskovaná hypertenze, kdy má pacient normální TK u lékaře a vyšší hodnoty TK doma. Nejčastěji se jako normální udávají při ABPM průměrné denní hodnoty < 135/85, noční < 120/70 a 24hodinový průměr < 125/80 mmHg.

Vedle měření TK v ordinaci (příležitostný, kazuální, klinický TK) je pro zlepšení adherence k léčbě doporučováno **měření TK v domácích podmínkách**. Hodnoty TK v domácích podmínkách \geq 135/85 mmHg jsou považovány za zvýšené. Digitální přístroje s manžetou přikládanou na prsty nebo zápěstí nejsou z důvodu značné nepřesnosti doporučovány.

Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 35 % se zřetelným nárůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách (graf č. 1). Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření náhodně vybraného reprezentativního vzorku populace (průměr ze tří měření při jedné návštěvě, definice hypertenze TK \geq 140/90 mmHg nebo užívání antihypertenziv) v roce 2000–2001.



Graf č. 1 Prevalence hypertenze v České republice (podle věkových skupin a pohlaví)

Etiopatogenetická klasifikace rozlišuje primární (esenciální) hypertenzi, kde známe řadu patogenetických mechanismů, ale neznáme vlastní vyvolávající příčinu a dále sekundární hypertenze, kde je zvýšení TK důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu (renální, endokrinní hypertenze, atd.). Diagnózu esenciální hypertenze (EH) děláme vyloučením příčiny sekundární hypertenze. EH představuje asi 95 % hypertenzní populace, kdežto sekundární hypertenze tvoří přibližně 5 %. Výskyt sekundární hypertenze je podstatně vyšší u těžké hypertenze. Jejich odlišení od EH je důležité pro možnosti specifické léčby, která může vést u odstranitelných příčin (feochromocytom, primární hyperaldosteronismus, renovaskulární hypertenze, koarktace aorty) v časných stádiích k vymizení hypertenze. Na možnost sekundární hypertenze pomýšlíme také u náhlého zhoršení nebo náhlého začátku těžké hypertenze, u rezistence na léčbu nebo při přítomnosti klinických a laboratorních markerů naznačujících možnost sekundární příčiny hypertenze.

Podle vývojových stadií třídíme hypertenzi do **stadia I** (prosté zvýšení TK bez orgánových změn), **stadium II**, kde vedle vyššího TK jsou již přítomny orgánové změny (např. hypertrofie levé komory srdeční na EKG či echokardiogramu, mikroalbuminurie, mírné zvýšení kreatininu v seru, kalcifikace aorty nebo jiných tepen, změny na karotických či femorálních tepnách při ultrasonografickém vyšetření), avšak bez výraznější poruchy jejich funkce (odpovídá definici poškození cílových orgánů v **tabulce č. 3**). **III. stadium** pak představuje hypertenzi s těžšími orgánovými změnami provázenými selháváním jejich funkce (levostranné srdeční selhání, ICHS, renální insuficience a selhání, cévní mozkové příhody, atd. - odpovídá přibližně definici přidružených onemocnění v **tabulce č. 3**).

Prognóza arteriální hypertenze závisí od výše TK, přítomnosti dalších rizikových faktorů, poškození cílových orgánů a přítomnosti přidružených onemocnění (**tabulka č. 3**). Pro prognózu onemocnění není rozhodující výchozí TK před léčbou, ale výše TK dosažená při léčbě.

Stanovení celkového kardiovaskulárního rizika

Při určování celkového kardiovaskulárního rizika postupujeme podle barevných nomogramů (**obr. č. 1 a č. 2**), vycházejících z projektu SCORE, který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech. Za vysoké riziko je považována hodnota $\geq 5\%$ (tzn. pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech $\geq 5\%$). Uvedené barevné nomogramy vycházejí z mortalitních dat 12 evropských populací a hodnot základních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění vychází z věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot systolického TK a celkového cholesterolu nebo poměru celkového a HDL-cholesterolu, který má význam používat pouze u osob se sníženou koncentrací

Faktory ovlivňující prognózu hypertonií

Rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění použité ke stratifikaci rizika podle projektu SCORE*

- ▶ Věk
- ▶ Pohlaví
- ▶ Kouření
- ▶ Hodnoty systolického TK
- ▶ Hodnoty celkového cholesterolu nebo poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol

Poškození cílových orgánů

- ▶ **Hypertrofie levé komory srdeční**
(EKG: Sokolow-Lyons $> 38\text{mm}$; Cornell $> 2\,440\text{mm} \times \text{ms}$; echokardiogram: index hmotnosti levé komory $M \geq 125$, $\checkmark \geq 110\text{g/m}^2$)
- ▶ **Sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny**
(tloušťka intimy-medie karotid $\geq 0,9\text{mm}$) nebo přítomnost aterosklerotického plátu
- ▶ **Mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu**
(M $115-133$, \checkmark $107-124\ \mu\text{mol/l}$)
- ▶ **Mikroalbuminurie** ($30-300\text{mg}/24\text{h}$)
poměr albumin/kreatinin $M \geq 2,5$, $\checkmark \geq 3,5\text{mg}/\text{mmol}$)

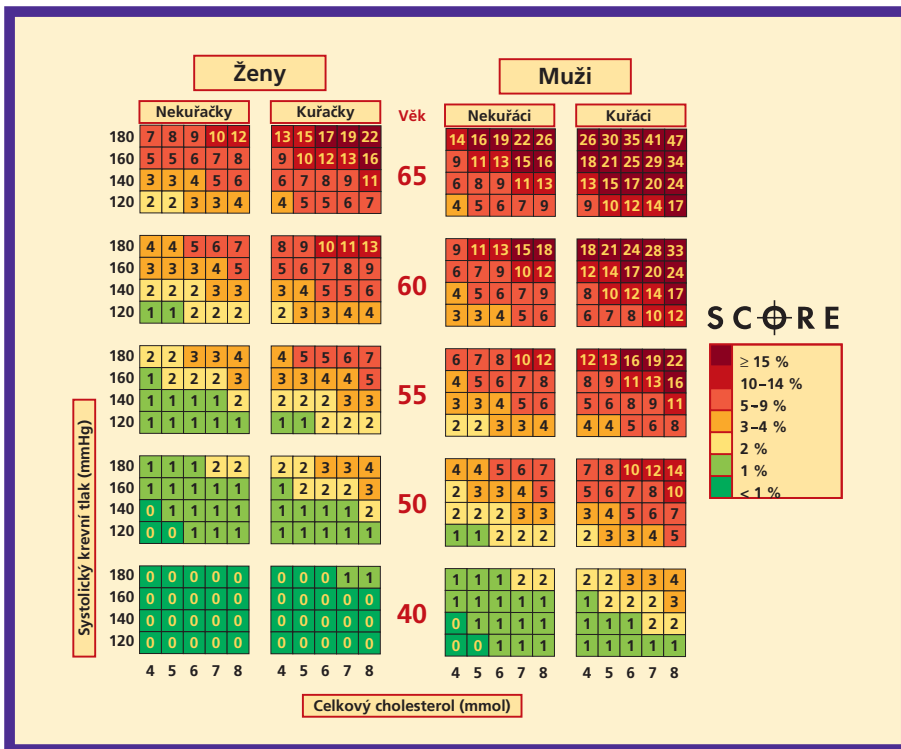
Přidružená onemocnění

- ▶ **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 a nediabetická nefropatie; pokles renálních funkcí (sérový kreatinin $M > 133$, $\checkmark > 124\ \mu\text{mol/l}$; proteinurie ($> 300\text{mg}/24\text{h}$))
- ▶ **Postižení periferních cév**
- ▶ **Pokročilá retinopatie:** hemoragie nebo exsudáty, edém papily

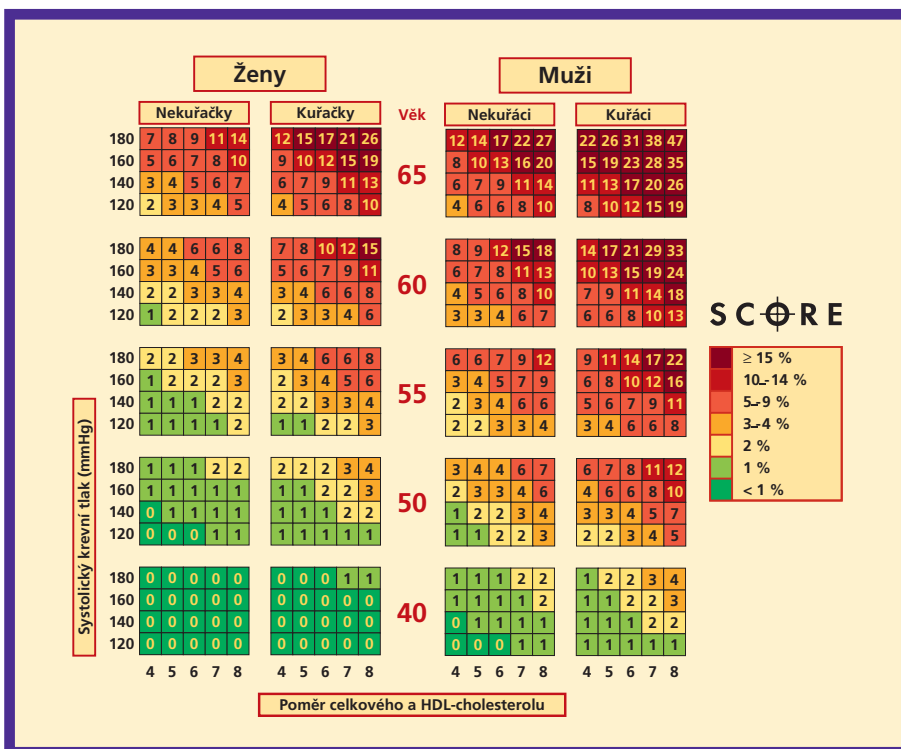
*M – muži; \checkmark – ženy;

Tabulka č. 3

HDL-cholesterolu ($<1,0\text{mmol/l}$ u mužů; $<1,2\text{mmol/l}$ u žen). Diabetiky 1. typu s mikroalbuminurií a všechny diabetiky 2. typu považujeme automaticky za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem ($\geq 5\%$). Ostatní situace, kdy je riziko úmrtí na kardiovaskulární příhody vyšší než hodnoty odečtené z barevných nomogramů jsou uvedeny pod **obr. č. 1 a 2**. Pro Českou republiku bylo doporučeno používání nomogramů platných pro evropské země s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění (**obr. č. 1 a č. 2**).



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



Obrázek č. 2
Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění. Tabulka založená na poměru celkového a HDL-cholesterolu.

Obrázek č. 1 a 2

Hodnoty absolutního rizika KVO jsou vyšší než hodnoty odečtené z tabulky SCORE:

- ▶ u osob, které se věkem přibližují vyšší věkové kategorii
- ▶ u asymptomatických osob s preklinickými známkami aterosklerózy (zjištěnými při sonografickém vyšetření nebo při nálezů kalcifikací při stanovení kalciového skóre pomocí CT)
- ▶ u osob s pozitivní rodinnou anamnézou KVO (do 55 let u mužů; do 65 let u žen)
- ▶ u osob s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů; < 1,2 mmol/l u žen), zvýšenou koncentrací triglyceridů (> 1,7 mmol/l)
- ▶ u osob s porušenou glukózovou tolerancí (glykemie na lačno < 7,0 mmol/l; za 2 hod. 7,8-11,0 mmol/l)
- ▶ u osob se zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (≥ 1 mg/l), fibrinogenu, homocysteinu, apo-lipoproteinu B nebo Lp(a)
- ▶ u obézních nebo fyzicky inaktivních osob

Definice poškození cílových orgánů je uvedena v **tabulce č. 3**. Jako nová známka poškození cílových orgánů se objevuje sonograficky prokázané ztluštění arteriální stěny nebo nález plátu a mírný vzestup sérové koncentrace kreatininu (u mužů 115–133 $\mu\text{mol/l}$, u žen 107–124 $\mu\text{mol/l}$). Naopak generalizované či fokální zúžení tepenného řečiště bylo ze seznamu známek poškození cílových orgánů vypuštěno, protože se u osob ve věku nad 50 let vyskytuje příliš často.

Definici přidružených onemocnění uvádí rovněž **tabulka č. 3**. Krvácení do sítnice, exsudáty a edém papily zůstávají jako přidružená onemocnění zachována. Mezi přidružená onemocnění je řazena i proteinurie ($> 300 \text{ mg}/24 \text{ hod.}$).

II. Diagnostika arteriální hypertenze

Vzhledem k počtu nemocných v populaci (v ČR kolem 2,5 milionů hypertoniků) nelze provádět k rozlišení esenciální a sekundární hypertenze všechna vyšetření známá z literatury. Musíme vycházet ze screeningových vyšetření, která provádíme povinně u všech hypertoniků a doplňujeme je podle další diagnostické úvahy o vyšetření vhodná (**tabulka č. 4**).

Pravidelné klinické kontroly u stabilizovaných hypertoniků stačí provádět jednou za 3 měsíce.

U komplikovaných nebo nevyrovnaných stavů, na počátku léčby a při změně antihypertenziva kontrolujeme nemocné častěji (jednou za 4–6 týdnů). Naopak u pacientů s nízkým celkovým kardiovaskulárním rizikem, u nichž postačuje ke kontrole TK monoterapie, lze stanovit interval mezi jednotlivými návštěvami u lékaře až na 6 měsíců. Pokud se nedaří medikamentózní léčbou dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku do 6 měsíců, měl by praktický lékař zvážit odeslání nemocného k odborníkovi pro hypertenzi. Biochemická vyšetření kontrolujeme jednou za rok, podobně jako EKG, pokud nejsou klinické známky svědčící pro vznik kardiovaskulárních nebo jiných orgánových změn. Změna terapie může být důvodem pro častější kontrolní biochemické nebo EKG vyšetření. Vzhledem k výpovědní hodnotě echokardiografie pro průkaz

hypertrofie LK srdeční by bylo vhodné provádět toto vyšetření u všech hypertoniků. Vzhledem k prevalenci hypertenze to však není v současné situaci ekonomicky únosné. Proto doporučujeme provádět echokardiografii u pacientů s těžší hypertenzí, hypertenzí špatně reagující na léčbu, při její kombinaci s ICHS a při nejistých EKG známkách hypertrofie LK. Přítomnost hypertrofie nebo dysfunkce LK může napomoci při rozhodování o zahájení léčby. Kontrolní echokardiografické vyšetření provádíme jednou za 2 roky, při změnách klinického stavu dříve.

Tato vyšetření nám dovolí orientovat se zásadně diferenciatně diagnosticky o druhu a tíži hypertenze. Hypertonici s podezřením na sekundární hypertenzi by měli být vyšetřeni na specializovaném pracovišti s možností podrobnějších hormonálních vyšetření (např. renin, aldosteron, katecholaminy) a zobrazovacích metod (např. sonografie, CT nebo MR ledvin, nadledvin, arteriografie).

III. Léčebné postupy

Příznivý vliv antihypertenzní léčby na koronární a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu byl prokázán jak u pokročilých forem hypertenze, tak u mírné hypertenze a od počátku devadesátých let i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob. V léčbě hypertenze využíváme jak léčby farmakologické, tak i léčby nefarmakologické. **Nefarmakologická léčba** je součástí léčby všech nemocných s hypertenzí (**tabulka č. 5**).

Algoritmus léčby hypertenze je znázorněn na **obr. č. 3**. Rozhodujícími faktory jsou hodnoty systolického a diastolického krevního tlaku, celkové kardiovaskulární riziko a přítomnost nebo nepřítomnost poškození cílových orgánů.

Farmakologickou léčbu zahajujeme neprodleně u všech nemocných se systolickým TK $\geq 180 \text{ mmHg}$ nebo diastolickým TK $\geq 110 \text{ mmHg}$ bez ohledu na jejich celkové kardiovaskulární riziko nebo přítomnost poškození cílových orgánů. U pacientů se systolickým krevním tlakem

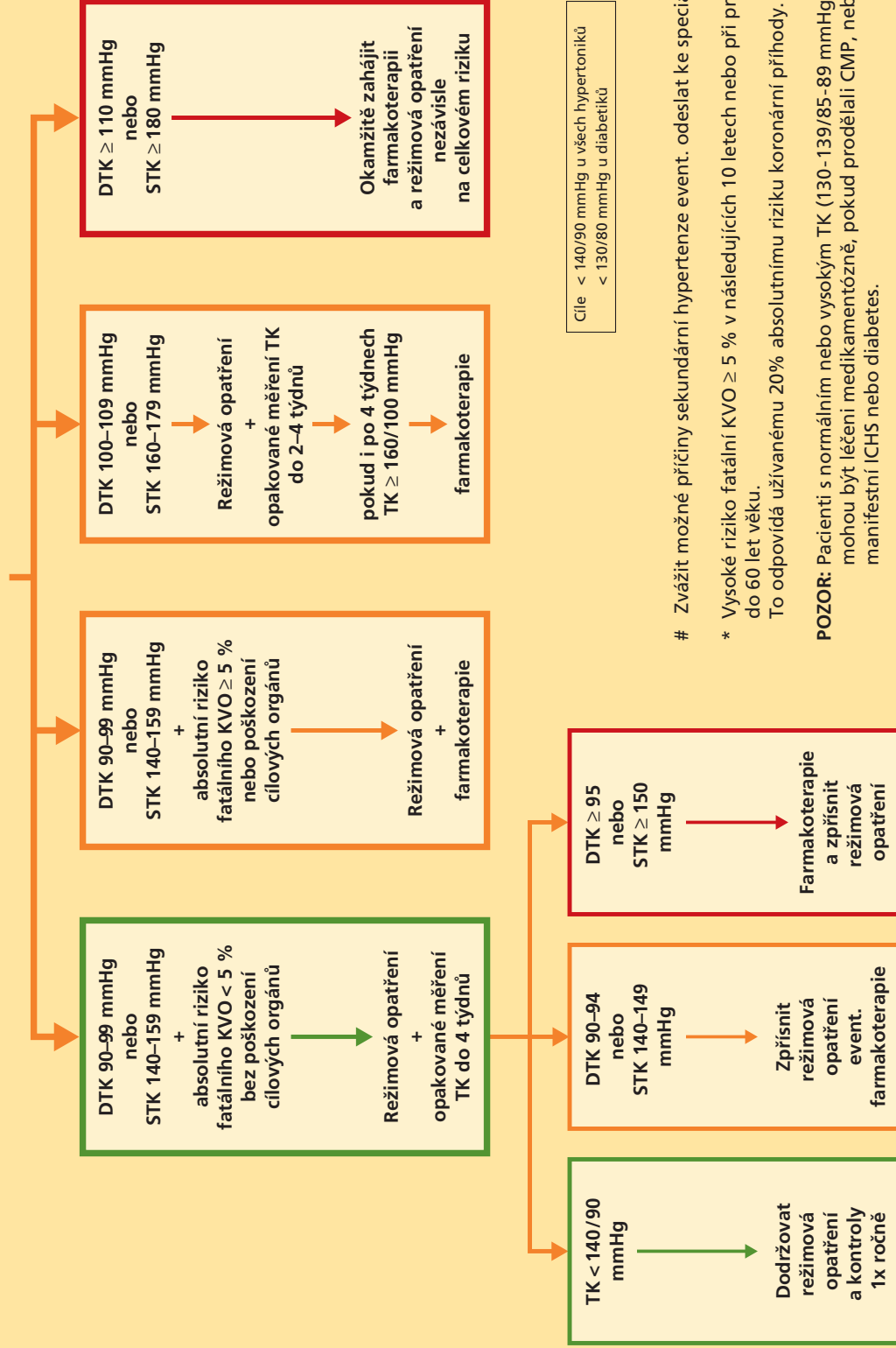
Vyšetření u arteriální hypertenze

Nutná u všech hypertoniků	Vhodná u některých skupin
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Anamnéza včetně rodinné, gynekol. ▶ Fyzikální vyšetření včetně palpce a auskultace periferních tepen ▶ TK vsedě, vstoje na obou HK při 1. vyšetření ▶ Vyšetření moče a moč. sedimentu ▶ S_{Na^+}, S_{K^+}, S_{Kreat}, glykemie, kyselina močová v séru ▶ Vyšetření lipidového spektra ▶ EKG 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Echokardiografie ▶ Ultrazvukové vyšetření karotických (femorálních) tepen ▶ Mikroalbuminurie (nezbytná u diabetiků) ▶ Proteinurie kvantitativně v případě positivity ▶ Vyšetření testovacími proužky ▶ Oční pozadí u závažné hypertenze

Tabulka č. 4

DOPORUČENÝ POSTUP LÉČBY HYPERTENZE

Použijte iniciační hodnoty TK* naměřené v ordinaci (nemocničním zařízení)
Pro stanovení absolutního rizika fatálního KVO* použijte tabulku SCORE



Nefarmakologická léčba hypertenze

- ▶ zanechání kouření
- ▶ snížení tělesné hmotnosti u osob s nadváhou a obezitou
- ▶ dostatečná tělesná aktivita (30–45 min. 3–4x týdně)
- ▶ snížení nadměrné konzumace alkoholu (u mužů do 30 g/den, u žen do 20 g/den)
- ▶ omezení příjmu soli do 5–6 g/den
- ▶ zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků, zejména nasycených
- ▶ omezení léků podporujících retenci sodíku a vody (nesteroidní antiflogistika), sympatomimetik, kortikoidů a u citlivých žen event. steroidní antikoncepce

Tabulka č. 5

v rozmezí 160–179 mmHg nebo diastolickým krevním tlakem v rozmezí 100–109 mmHg je farmakologická léčba indikována, přetrvávají-li tyto zvýšené hodnoty TK i přes uplatňovaná režimová opatření po dobu 4 týdnů nebo při přítomnosti poškození cílových orgánů. Medikamentózní léčbu hypertenze zahajujeme také u všech nemocných se systolickým krevním tlakem ≥ 140 mmHg nebo diastolickým krevním tlakem ≥ 90 mmHg, pokud je jejich riziko fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech $\geq 5\%$ bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost poškození cílových orgánů a dále u nemocných, jejichž riziko úmrtí na kardiovaskulární

onemocnění je sice menší než 5 %, ale mají přítomny známky poškození cílových orgánů. **Medikamentózní léčba hypertenze je vhodná u nemocných s vysokým normálním krevním tlakem (130–139/85–89 mmHg) po prodělané cévní mozkové nebo koronární příhodě, s manifestní ICHS, chronickým renálním onemocněním, u diabetiků nebo u osob s kumulací rizikových faktorů.**

Naproti tomu TK v rozmezí 140–159/90–99 mmHg u osob s kardiovaskulárním rizikem $< 5\%$ a bez známek poškození cílových orgánů má být opakovaně měřen po dostatečně dlouhou dobu (několik měsíců, minimálně 3 měsíce). Pokud i nadále přetrvává TK $\geq 150/95$ mmHg, je indikováno zahájení farmakoterapie. Pokud přetrvává TK v rozmezí 140–149/90–94 mmHg, je indikována nefarmakologická léčba a měření TK minimálně 2x ročně. Alternativně je možno zahájit medikamentózní léčbu, v úvahu se berou ekonomické možnosti i pacientovy preference. Pokud hodnoty TK klesnou do 6 měsíců pod 140/90 mmHg, je třeba pokračovat v režimových doporučeních a měřit krevní tlak minimálně jednou ročně.

Jedinci se systolickým krevním tlakem < 140 mmHg a diastolickým TK < 90 mmHg obvykle nevyžadují antihypertenzní léčbu. Recentní analýza Framinghamských dat ukázala, že jedinci s vysokým normálním krevním tlakem mají vyšší incidenci kardiovaskulárních příhod než jedinci s optimálním TK ($< 120/80$ mmHg). U osob s vysokým normálním tlakem dochází také častěji k rozvoji hypertenze. Na základě těchto nálezů se doporučuje měřit krevní tlak u osob s normálním vysokým tlakem jednou ročně a u osob s normálním tlakem jednou za 2 roky.

Některé studie u pacientů s diabetem, řadou dalších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění nebo

Kombinace antihypertenziv

Nejčastější logické kombinace

- Diuretikum (především thiazidové) + beta-blokátor
- Diuretikum (především thiazidové) + ACE inhibitor
- Diuretikum (především thiazidové) + AT₁ blokátor
- Beta-blokátor + blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu vyšší generace, dlouhodobě působící
- Beta-blokátor + alfa-blokátor
- ACE inhibitor + blokátor kalciového kanálu, dlouhodobě působící
- AT₁ blokátor + blokátor kalciového kanálu, dlouhodobě působící

Méně účinné kombinace

- Blokátor kalciového kanálu + diuretikum
- Beta-blokátor + ACE inhibitor (vhodné u nemocných po IM a u srdečního selhání*)

Kombinace, kterým je třeba se vyhnout

- Beta-blokátor + blokátor kalciového kanálu s bradykardizujícím účinkem (verapamil, diltiazem)

* Léčbu beta-blokátory u srdečního selhání zahajujeme malými dávkami a postupně titruje směrem nahoru.

Tabulka č. 6

Indikace a kontraindikace hlavních skupin antihypertenziv

Skupina antihypertenziv	Stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
Diuretika (thiazidová)	Městnavé srdeční selhání Hypertenze u starších osob Izolovaná systolická hypertenze Hypertenze u osob afrického původu	Dna	Těhotenství
Diuretika (kličková)	Renální insuficience Městnavé srdeční selhání		
Diuretika (antagonisté aldosteronu)	Městnavé srdeční selhání Pacienti po prodělaném infarktu myokardu	Renální selhání Hyperkalémie	
Beta-blokátory	Angina pectoris Stavy po infarktu myokardu Městnavé srdeční selhání* (s titrací směrem nahoru) Těhotenství Tachyarytmie	Astma A–V blok (stupeň 2 nebo 3)	Chronická obstrukční plicní nemoc Ischemická choroba dolních končetin Sportovci a fyzicky aktivní pacienti
Blokátory kalciových kanálů (dihydropyridinového typu)	Pacienti ve vyšším věku Izolovaná systolická hypertenze Angina pectoris Ischemická choroba dolních končetin Aterosklerotické postižení karotid Těhotenství		Tachyarytmie Městnavé srdeční selhání
Blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem)	Angina pectoris Aterosklerotické postižení karotid Supraventrikulární tachykardie	A–V blok (stupeň 2 nebo 3) Městnavé srdeční selhání	
Inhibitory angiotensin–konvertujícího enzymu (ACE)	Městnavé srdeční selhání Systolická dysfunkce levé komory Pacienti po infarktu myokardu Nediabetická nefropatie Nefropatie u diabetu 1. typu Proteinurie	Těhotenství Hyperkalémie Bilaterální stenóza renálních tepen	
Blokátory AT₁ receptorů (antagonisté receptorů pro angiotensin II)	Nefropatie u diabetiků 2. typu Diabetická mikroalbuminurie Proteinurie Hypertrofie levé komory Kašel při užívání inhibitorů ACE	Těhotenství Hyperkalémie Bilaterální stenóza renálních tepen	
Alfa-blokátory	Benigní hypertrofie prostaty Hyperlipidemie	Ortostatická hypotenze	Městnavé srdeční selhání

A–V blok = atrioventrikulární blok, * carvedilol, bisoprolol, retardovaný metoprolol sukcinát

Tabulka č. 7

infarktem myokardu či cévní mozkovou příhodou v anamnéze prokázaly, že další profit pro nemocné lze získat dalším snížením TK podáváním inhibitorů ACE, event. v kombinaci s diuretiky. Průkaz z dalšího snížení TK byl pozorován i u osob s iniciální hodnotou systolického TK < 140 mmHg a diastolického TK v rozmezí 80–85 mmHg (HOPE, PROGRESS, EUROPA).

Léčbu hypertenze lze zahájit **monoterapií**, obvykle v nízké dávce, nebo **kombinací dvou léků** v nízké dávce. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná u 30–40 % nemocných. U ostatních dosahujeme normalizace TK kombinací dvou i více antihypertenziv (**tabulka č. 6**). Fixní kombinace dvou antihypertenziv může mít v léčbě hypertenze určité výhody. Pokud iniciální hodnoty TK převyšují hodnoty cílového systolického TK o více než 20 mmHg nebo cílového diastolického o více než 10 mmHg, je vhodné zvážit zahájení antihypertenzní léčby kombinací dvou léků.

Léčbu vyžaduje i hypertenze starších osob nad 65 let a izolovaná systolická hypertenze. V současné době neexistují důkazy o profitu z farmakologické léčby hypertenze pacientů starších 80 let. Pokud však byla antihypertenzní léčba zahájena dříve (tj. před 80. rokem věku), léčbu po dosažení 80. roku věku nepřerušujeme.

Cíl léčby hypertenze

Léčbou se snažíme dosáhnout normalizace TK, tj. jeho snížení pod 140/90 mmHg. U mladších hypertoniců a u diabetiků je cílem TK < 130/80 mmHg. U nemocných s postižením ledvin a proteinurií < 1 g/24 hod. se doporučuje udržovat TK < 130/80 mmHg, při proteinurii > 1 g/24 hod. TK < 125/75 mmHg. Při tom cílem není jen snížení TK, ale také zpomalení rozvoje, event. regrese orgánových změn a ovlivnění dalšího průběhu vaskulárních komplikací hypertenze. U izolované systolické hypertenze starších osob je cílem rovněž dosažení systolického TK < 140 mmHg, krevní tlak však snižujeme velmi pozvolna (ne více než o 10 mmHg za měsíc) za použití nižších dávek antihypertenziv. U nemocných s výraznější systolickou hypertenzí je někdy nutné nejdříve dosáhnout tzv. mezicíle, tj. systolického krevního tlaku 150–160 mmHg.

Výběr jednotlivých antihypertenziv

Při farmakoterapii hypertenze užíváme následující skupiny antihypertenziv: diuretika, beta-blokátory, ACE-inhibitory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, antagonisty receptorů angiotensinu II (AT₁-blokátory), alfa-blokátory, centrálně působící látky a antihypertenziva s přímým vazodilatačním účinkem (přímé vazodilatátory). Poslední tři uvedené třídy (tj. alfa-blokátory, centrálně působící látky a přímé vazodilatátory) jsou vhodné pouze v kombinaci.

Důkazy o snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality existují pro diuretika, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory ACE a blokátory angiotenzinu II (AT₁-blokátory).

Přehled nejčastěji užívaných diuretik v léčbě hypertenze

Název	Denní dávkování
Thiazidová diuretika Hydrochlorothiazid tbl. Chlorthalidon Indapamid Metipamid	(6,25)* 12,5–25 mg 12,5 mg denně nebo 25 mg ob den (0,625)* 1,25–2,5 mg 1,25–2,5 mg
Klíčková diuretika (jen při hypertenzi spojené se srdečním selháním nebo u renální nedostatečnosti při sérovém kreatininu > 200 μmol/l) Furosemid	 20–1 000 mg
Kalium šetřící diuretika Amilorid** Spironolakton***	 5–10 mg 12,5–50 mg
* Většinou v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv ** Většinou v kombinaci s jinými diuretiky *** Především u chronického srdečního selhání v kombinaci s klíčovými diuretiky (dávka 25 mg/den) a u primárního hyperaldosteronismu v denní dávce 25–50 mg	

Tabulka č. 8

Hlavní přínos z medikamentózní léčby hypertenze plyne z vlastního snížení krevního tlaku. U některých skupin pacientů se mohou v některých účincích jednotlivé skupiny antihypertenziv lišit. Indikace a kontraindikace hlavních skupin antihypertenziv jsou uvedeny v **tabulce č. 7**.

Diuretik (**tabulka č. 8**) jako antihypertenziv prvé volby užíváme u hypertenze starších osob, při současně měštnavé srdeční slabosti a u hypertenze provázené retencí sodíku a vody. K léčbě hypertenze využíváme především thiazidová diuretika v dávkách podstatně nižších než dříve, tj. 12,5–25 mg hydrochlorothiazidu za den, nebo chlortalidon 12,5 mg denně, nebo 25 mg ob den. U starších osob by měla být dávka 12,5 mg za den maximální. Thiazidová diuretika mohou mít přechodný vliv na plazmatické koncentrace lipoproteinů, který však není spojen se zvýšením kardiovaskulární mortality. U starších osob naopak diuretika v malých dávkách kardiovaskulární i celkovou mortalitu snižují. Diuretika mohou urychlit manifestaci diabetu, ale naproti tomu příznivě ovlivňují osteoporózu.

Novějších diuretik, jako jsou metipamid a indapamid, můžeme využít u diabetiků (nejčastěji jako součást kombinace antihypertenziv) nebo u nemocných s hyperlipoproteinémií. Působí mírně vazodilatačně, mají zanedbatelný natriuretický, ale zachovaný kaliuretický efekt.

Furosemid je indikován u hypertenze provázených renální nedostatečností (při poklesu GF pod 0,5 ml/s, event. hladině sérového kreatininu > 200 µmol/l), hypertenzní krizí nebo akutním levostranným srdečním selháním. Furosemid rovněž podáváme u hypertenze provázené těžšími formami chronického srdečního selhání.

Spironolakton je indikován především u chronického srdečního selhání (NYHA III nebo IV) v kombinaci s kličkovými diuretiky (dávka 25 mg/den) a u primárního hyperaldosteronismu v denní dávce 25-50 mg.

Diuretika indikujeme v léčbě hypertenze buď jako monoterapii, nebo častěji v kombinaci s jinými antihypertenzivy, jejichž účinek na snížení TK potencují.

Blokátory beta-receptorů patří mezi nejužívanější antihypertenziva vhodná jak k monoterapii mírné až středně závažné hypertenze, tak pro kombináční léčbu těžké hypertenze (s diuretiky, blokátory kalciových kanálů, ACEI nebo AT₁ a látkami s alfa-adrenergním účinkem).

Podle jejich afinity a vazby na beta₁- a beta₂-receptory je dělíme na selektivní a neselektivní (**tabulka č. 9**). Některé beta-blokátory mají i částečnou beta-agonistickou aktivitu (vnitřní sympatická aktivita - ISA). Byly syntetizovány

beta-blokátory, které mají ještě další aditivní působení - vazodilatační účinek (např. labetalol s alfa-blokujícím účinkem nebo carvedilol, celiprolol).

Beta-blokátory jsou léky volby u hypertenze provázené ICHS, anginou pectoris, stavy po akutním infarktu myokardu a u hypertenze s hyperkinetickou cirkulací. Výhodné je jejich podání u tachyarytmií. U hypertenze starších osob je podáváme nejčastěji v kombinaci s diuretiky. Kardioselektivní beta-blokátory můžeme použít i u diabetiků a také u hypertenze v těhotenství. Beta-blokátory s mírnou ISA jsou vhodné u hypertenze provázející diabetes mellitus. Beta-blokátory se silně vyjádřenou ISA (pindolol) nemají kardioprotektivní účinek a nejsou vhodné pro pacienty s ICHS. Beta-blokátory se slabším ISA-účinkem tento nepříznivý účinek nemají. Některé beta-blokátory (carvedilol, bisoprolol, retardovaný metoprolol sukcinát) zlepšují prognózu nemocných s chronickým srdečním selháním. Léčbu zahajujeme malými dávkami, které jsou postupně titrovány směrem nahoru.

Beta-blokátory jsou kontraindikovány u asthma bronchiale při atrio-ventrikulární blokádě II. a III. stupně, bradykardické formě sick-sinus syndromu a akutním srdečním selháním.

Inhibitory angiotensin I-konvertujícího enzymu

(ACEI) mají vedle svého antihypertenzivního účinku i kardio-, vazo- a reno-protektivní efekt a nemají nepříznivé metabolické účinky. Jejich přehled je uveden v **tabulce č. 10**. Captopril pro nutnost podávání ve třech denních dávkách není vhodným lékem pro chronickou terapii hypertenze. Inhibitory ACE se středně dlouhým poločasem účinku (enalapril) je nutno k dosažení účinného snížení TK po celých 24 hodin podávat 2x denně. Naproti tomu u dlouhodobě působících ACEI stačí obvykle jedna denní dávka.

ACEI využíváme v léčbě arteriální hypertenze buď jako monoterapie, nebo u těžších forem hypertenze v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Nejvhodnější je kombinace s diuretiky nebo blokátory kalciového kanálu.

ACEI jako lék volby indikujeme:

- ▶ u arteriální hypertenze s chronickým srdečním selháním
- ▶ hypertenze s echokardiograficky prokázanou systolickou dysfunkcí levé komory srdeční i bez klinické manifestace srdečního selhání
- ▶ hypertenze po akutním infarktu myokardu se systolickou dysfunkcí LK
- ▶ hypertenze u diabetes mellitus 1. typu provázeném diabetickou nefropatií
- ▶ hypertenze při onemocnění ledvin provázeným proteinurií nebo renální insuficiencí

Inhibitory ACE jsou dále vhodné u hypertenze spojené s hypertrofií LK srdeční, hyperlipoproteinémií, s diabetem bez nefropatie, u hypertenze starších osob a u hypertenze refrakterní na ostatní léčbu.

Přehled nejčastěji užívaných beta-blokátorů v ČR

Generický název	Denní dávkování
Selektivní	
Atenolol	1x 50–100 mg
Metoprolol	2x 50–100 mg
Metoprolol SR	1x 100–200 mg
Bisoprolol	1x 5–10 mg
Betaxolol	1x 10–20 mg
Selektivní s ISA	
Acebutolol	1x 400–800 mg
Celiprolol	1x 200–400 mg
Neselektivní	
Metipranolol	2x 10–40 mg
Neselektivní s ISA	
Bopindolol	1x 1–2 mg
Pindolol	2x 5–10 mg
S kombinovaným alfa i beta účinkem	
Carvedilol	2x 12,5–25 mg
Labetalol	2–3x 100–200 mg

Tabulka č. 9

Přehled ACEI nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze v ČR (v abecedním pořadí)

Generický název	Denní dávkování
S dlouhým poločasem účinku	
Cilazapril	1x 2,5–5 mg
Fosinopril	1x 10–20 mg
Lisinopril	1x 20–80 mg
Moexpril	1x 7,5–15 mg
Perindopril	1x 4–8 mg
Quinapril	1–2x 5–20 mg*
Ramipril	1x 2,5–10 mg
Spirapril	1x 6 mg
Trandolapril	1x 2–4 mg
Se středním poločasem účinku	
Enalapril	2x 5–20 mg
S krátkým poločasem účinku	
Captopril	3x 12,5–50 mg

* dávkování 2x denně lze doporučit při dávce vyšší než 20 mg

Tabulka č. 10

Inhibitory ACE (ramipril) zlepšují prognózu u vysoce rizikových nemocných (s ICHS, CMP, ICHDK nebo u diabetiků s dalším rizikovým faktorem) s normální funkcí levé komory (HOPE). Studie EUROPA rovněž prokázala prospěšnost z léčby inhibitory ACE (perindopril) i u nemocných s ICHS a normální systolickou funkcí levé komory. Podávání inhibitorů ACE by mělo být zvažováno u každého pacienta s ischemickou chorobou srdeční.

Podávání ACEI u renovaskulární hypertenze a u osob s renální insuficiencí vyžaduje specifický, velmi opatrný postup a časté kontroly renálních funkcí (alespoň kreatininu a kalía v séru). Léčbu zahajujeme obvykle menšími dávkami a jen pozvolna dávky zvyšujeme za kontroly renálních funkcí.

Zvláštní indikací krátkodobého ACEI (captoprilu) je podání u urgentní hypertenzní krize v ambulancích podmínkách nebo při akceleraci hypertenze.

Inhibitory receptorů angiotensinu II, typ AT₁ (losartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, candesartan, telmisartan) je možné využít ve stejných indikacích jako ACEI (hypertenze, srdeční selhání), pokud ACEI nejsou tolerovány. Opakovaně byl prokázán jejich nefroprotektivní účinek u diabetiků 2. typu s nefropatií (RENAAL, IRMA-2, IDNT, MARVAL). Diabetici s EKG známkami hypertrofie

LK profitovali více z léčby losartanem než atenolem. Přehled AT₁ blokátorů je uveden v **tabulce č. 11**.

Blokátory kalciových kanálů (přehled v **tabulce č. 12 a 13**) snižují TK systémovou vazodilatací. Nevyvolávají ortostatickou hypotenzi, nepodporují sklon k retenci sodíku a vody, neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů, nevedou k bronchokonstrikci, příznivě ovlivňují regresi hypertrofie LK srdeční, průtok krve ledvinou a periferním řečištěm. Otoky končetin jsou projevem zvýšené propustnosti kapilár a nikoliv důsledkem zmnožení celkového extracelulárního objemu.

Studie Syst-Eur prokázala signifikantní pokles fatálních a nefatálních cerebrovaskulárních příhod (o 42 %) u izolované systolické hypertenze léčené nitrendipinem. Studie STOP-2, INSIGHT a NORDIL prokázaly rovnocennou účinnost dlouhodobě působících blokátorů kalciových kanálů s diuretiky a beta-blokátory v ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality.

Blokátory kalciového kanálu (s výjimkou krátkodobě působících) jsou proto indikovány v léčbě hypertenze starších osob včetně izolované systolické hypertenze, dále u hypertenze provázené diabetes mellitus, chronickou obstrukční plicní nemocí, hypertrofií LK, paroxysmálními supraventrikulárními tachykardiemi (verapamil), renálním postižením a ischemickou chorobou dolních končetin. Blokátory kalciových kanálů je možno užít v léčbě hypertenze u těhotných. Isradipin i.v. může být použit v emergentních situacích.

Vzhledem k nepříznivému dlouhodobému účinku **krátkodobě působících dihydropyridinů** na výslednou kardiovaskulární mortalitu je třeba se jejich užití v léčbě hypertenze vystríhat, a to i v akutních stavech, kdy bylo dříve doporučováno podání nifedipinu. Tyto nepříznivé účinky nebyly prokázány u dihydropyridinů II. generace. Upozorňujeme, že z přípravků nifedipinu, které jsou v ČR v současnosti dostupné, je dostatečně retardován nifedipin XL a nifedipin GITS, jehož účinnost v prevenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních komplikací byla prokázána ve studii INSIGHT.

Přehled AT₁-blokátorů nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze

Generický název	Denní dávkování
losartan	1–2x 50–100 mg
valsartan	1–2x 80–160 mg
candesartan	1x 8–16 mg
irbesartan	1x 150–300 mg
telmisartan	1x 40–80 mg
olmesartan	1–2x 600–800 mg

Tabulka č. 11

Tři hlavní skupiny a tři generace blokátorů kalciového kanálu

Skupina	1. generace	2. generace	3. generace
Fenylalkylaminy	Verapamil	Verapamil SR	
Benzothiazepiny	Diltiazem	Diltiazem SR	
Dihydropyridiny	Nifedipin	Nifedipin GITS, XL Isradipin SRO Felodipin Nitrendipin Nivaldipin Nisoldipin Nimodipin	Amlodipin Lacidipin Barnidipin Lercainidipin

Tabulka č. 12

Denní dávkování blokátorů kalciového kanálu u hypertenze (v abecedním pořadí)

Léčivo	Denní dávkování
Amlodipin	1x 5–10 mg
Barnidipin	1x 10–20 mg
Diltiazem retard, SR	2x 90–180 mg, 1x 240 mg
Felodipin	1x 5–10 mg
Isradipin SRO	1x 5–10 mg
Lacidipin	1x 2–6 mg
Lercainidipin	1x 10–20 mg
Nifedipin GITS	1x 30–60 mg
Nifedipin XL	1x 40–80 mg
Nisoldipin	2x 5–20 mg
Nitrendipin	1x 10–20 mg
Verapamil SR	1x 120–480 mg

Tabulka č. 13

Blokátory kalciových kanálů I. generace typu verapamilu, méně diltiazemu nejsou vhodné k léčbě hypertenze provázené srdeční slabostí nebo poruchami a–v vedení pro jejich negativně inotropní účinek a zpomalení sino-atriálního a atrio-ventrikulárního vedení.

Ostatní antihypertenziva

Centrálně, nebo centrálně i periferně účinkující léky z této skupiny (alfa-methylodopa, clonidin, guanfacin, urapidil) jsou pro svůj sedativní účinek vhodné k léčbě hypertenze spojené s psychickou tenzí, dále pro léčbu renální hypertenze, hypertenze s metabolickými odchylkami a u hypertenze při diabetes mellitus. Metyldopa stále zůstává hlavním

lékem pro perorální léčbu hypertenze v těhotenství. Jejich přehled je uveden v **tabulce č. 14**.

Nový typ centrálně působících antihypertenziv představují **agonisté imidazolinových receptorů I₁** v CNS (moxonidin, rilmenidin), které způsobují méně nežádoucích účinků (sedace, sucho v ústech) a při náhlém vysazení nenavozují rebound fenomen. Podávají se v jedné denní dávce a jsou metabolicky neutrální.

Blokátory periferních alfa-receptorů (prazosin, terazosin, doxazosin) jsou indikovány v kombinaci s ostatními antihypertenzivy v léčbě těžké nebo rezistentní hypertenze. Na základě výsledků studie ALLHAT není doxazosin doporučován jako antihypertenzivum první linie. Pravděpodobně to bude platit i pro ostatní léky této skupiny. Doxazosin by rozhodně neměl být podáván nemocným s manifestním nebo latentním srdečním selháním.

U prazosinu brání širšímu rozšíření prudký počáteční pokles TK (syndrom první dávky). Proto zahajujeme vždy minimální dávkou 0,5 mg na noc a teprve při dobré toleranci pozvolna zvyšujeme. V současné době preferujeme alfa-blokátory s delším poločasem účinku (doxazosin, terazosin).

Antihypertenziva s přímým vazodilatačním účinkem

Jejich antihypertenzní účinek je zprostředkován poklesem periferní cévní rezistence. Využívají se v léčbě esenciální hypertenze jen jako součást kombinační léčby. Vzhledem k časté reflexní tachykardii a zvýšeným metabolickým nárokům na myokard je výhradně kombinujeme s beta-blokátory, ev. ještě s diuretiky. U nemocných s ICHS nejsou vhodná bez kombinace s bradykardizujícími látkami (betablokátory, verapamil, diltiazem).

Dihydralazin i.v. se využíval především v léčbě těhotenské hypertenze. Intravenózně podávaný dihydralazin již není považován za lék volby, protože jeho podávání je spojeno

Přehled centrálně a centrálně i periferně působících látek nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze	
Generický název	Denní dávkování
Alfa blokátory	
Prazosin	3x denně 0,5–2 mg
Doxazosin	1x denně 1–4 mg
Terazosin	1x denně 1–5 mg
Agonisté imidazolinových receptorů	
Moxonidin	1x denně 0,2–0,6 mg
Rilmenidin	1–2x denně 1 mg
Centrální alfa–adrenergní agonisté	
Alfa–metyldopa	2–3x denně 250–500 mg
Clonidin	1–2x denně 0,25–0,50 mg
Guanfacin	1x denně 1–2 mg
Centrální alfa–adrenergní agonisté	
Urapidil	1–2x denně 50 mg

Tabulka č. 14

s větším výskytem nežádoucích účinků (častější hypotenze u matek, častější porod císařským řezem, častější abrupce placenty).

Minoxidil (denní dávka 2,5–5 mg, postupně zvyšovat až na 20–50 mg/den) je velmi účinné vazodilatační antihypertenzivum, ale vzhledem k velkému množství nežádoucích účinků je indikován jen u úporné rezistentní hypertenze jako součást kombinační léčby (vždy s beta–blokátory a diuretiky).

Parenterální nitráty (nitroglycerin, isosorbit–dinitrát, nitroprusid sodný) – viz. léčba hypertenzní krize.

Léčba hypertenzní krize

Hypertenzní krize je akutní, život ohrožující stav, spojený s náhlým zvýšením TK. Je-li zvýšení TK provázeno poškozením cílových orgánů hovoříme o **emergentní situaci**, pokud jsou potíže nemocných dané jen vysokou hypertenzí bez orgánových poškození jde o **urgentní situaci**. Emergentní situace vyžadují hospitalizace na JIP nebo koronárních jednotkách s monitorací životních funkcí, urgentní situace lze léčit na běžném oddělení nebo i ambulantně při zajištění pravidelné klinické kontroly.

Základním léčebným postupem je u hypertenzní krize snížení TK: u emergentních situací většinou parenterálními antihypertenzivy, u urgentních situací často vystačíme jen s vystupňováním a zintenzivněním perorální antihypertenzní léčby. Výběr jednotlivých druhů antihypertenziv závisí na základním onemocnění, které k hypertenzní krizi vedlo nebo ji provází:

1. U ischemických cévních mozkových příhod dochází v prvních dnech autoregulačním mechanismem ke zvýšení TK, který po několika dnech klesá spontánně na původní hodnoty. Příliš intenzivní snížení TK v této fázi může být škodlivé pro porušení autoregulační rovnováhy a snížení průtoku krve v okolí ischemického ložiska. Pokud nejsou hodnoty TK enormně vysoké (>200/120 mmHg), nebo pokud není CMP prováděna dalšími závažnými stavy jako jsou aortální disekce, srdeční selhání nebo akutní koronární syndrom raději s antihypertenzní léčbou vyčkáváme. V případech kdy jsou indikovány parenterálně urapidil (počáteční dávka 12,5–25 mg iv., pak pokračovat v iv. infuzi do dávky 100 mg), labetalol (iv. bolus 20–40 mg během 1 minuty, a pak pokračovat v kontinuální infuzi rychlostí 1–2 mg/min, není vhodný při dysfunkci levé komory), esmolol (bolus 200 mg a pak 200–300 mg/hod.) a nověji je doporučován enalaprilát (0,625–1,25 mg). Naproti tomu nejsou vhodné dihydropyridinové blokátory kalciového kanálu a přímá vazodilatacia, protože svým vazodilatačním účinkem podporují vznik kolaterálního edému v okolí ischemického ložiska a zvyšují možnost sekundárních hemoragií.

2. U mozkového krvácení postupujeme podobně, jen TK snižujeme již od hodnot 160/110 mmHg při opakované kontrole neurologického nálezu. Z léků jsou indikovány urapidil a opatrně nitroprusid v infuzi (počáteční dávka 0,3 µg/kg/min., rychlost infuze se upravuje dle klinického stavu maximálně na rychlost 8 µg/kg/min.) s malou dávkou beta–blokátorů. Jinou eventualitou je podání nicardipinu 5–15 mg/hod. v iv. infuzi nebo nimodipinu v počáteční dávce 1 mg/hod., při dobré toleranci zvyšovat o 2 mg/hod. dokud nedojde k výraznému poklesu TK.

3. Hypertenzní encefalopatie je indikována k parenterální léčbě labetalolem, esmololem, enalaprilátem. Je zde patrný určitý odklon od užití nitroprusidu sodného. Opatrně je třeba podávat urapidil, protože ve vyšších dávkách svým sedativním účinkem může zastřít poruchy vědomí dané vlastním mozkovým postižením. Nevhodná jsou antihypertenziva s vazodilatačním účinkem pro možnost zhoršování mozkového edému.

4. Hypertenzní krize při levostranném srdečním selhání je indikací pro léčbu parenterálními nitráty (nitroglycerin 0,5–10 mg/hod nebo isosorbit dinitrát 2–10 mg/hod v infuzi), potencovanou ev. podáním kličkového diuretika furosemidu (20–80 mg i.v.) a enalaprilátu. Podání nitroprusidu je hemodynamicky méně výhodné

5. Akutní koronární syndromy při hypertenzní krizi jsou indikací pro léčbu parenterálními nitráty v kombinaci s urapidilem nebo esmololem a beta–blokátory.

6. Diskrece aorty vyžaduje urychlené snížení TK nejčastěji kombinací nitroprusidu sodného s beta-blokátory. Jinou alternativu představují labetalol, esmolol a urapidil.

7. Hypertenzní krizi při renální insuficienci léčíme podáním urapidilu nebo clonidinu, při hyperhydrataci vyššími dávkami furosemidu ev. extrakorporálními eliminačními metodami.

8. Feochromocytomovou krizi léčíme labetalolem, urapidilem a esmololem. Jako několikátýdenní příprava k operaci nebo zvládnutí peroperačního vzestupu TK je vhodná kombinace prazosinu nebo dalšího periferního alfa₁-blokátoru s beta-blokátorem.

9. Léčba hypertenze v těhotenství viz další kapitola.

Cílové snížení TK u hypertenzní krize by mělo v průběhu prvé hodiny představovat 20-25 % výchozích hodnot, nebo dosažení TK 160-150/110-100 mmHg. Prudký nekontrolovaný pokles TK může být nevhodný u starších pacientů s koronární a cerebrovaskulární aterosklerózou. V dalších dnech pak ve snižování TK podle stavu nemocného postupně pokračujeme až do dosažení doporučených cílových hodnot.

U urgentních stavů, jako jsou např. akcelerovaná nebo maligní hypertenze, vystačíme s méně razantním a pozvolnějším snižováním v časovém horizontu několika hodin až 2 dnů. Ke snížení TK většinou vystačíme s intenzivnější léčbou perorálními antihypertenzivy. V případě neúspěchu využíváme parenterálních antihypertenziv podobně jako u emergentní krize. Jako první pomoc v ambulantní praxi se osvědčilo podání krátce působícího captoprilu (12,5-50 mg) ev. s diuretikem.

Hypertenze v těhotenství

Hypertenzi v těhotenství nově definujeme rovněž pomocí absolutních hodnot TK (systolický TK \geq 140 mmHg nebo diastolický TK \geq 90 mmHg). Při výskytu hypertenze v těhotenství je nutno nejprve zodpovědět otázku, zda jde o hypertenzi pokračující v těhotenství z dřívější doby (tzv. **pre-existující hypertenzi**), nebo **gestační hypertenzi**, která se objevuje obvykle po 20. týdnu těhotenství a buď je (tzv. **preeklampsie**), nebo není provázena proteinurií, event. preeklampií naroubovanou na dřívější esenciální hypertenzi.

Nefarmakologická léčba má být zvažována u těhotných žen se systolickým TK 140-150 mmHg nebo diastolickým TK 90-99 mmHg (měřeno v ambulanci). Krátkodobá hospitalizace může být zapotřebí pro diagnózu a vyloučení těžké gestační hypertenze (preeklampsie), kde jediným účinným léčebným prostředkem je porod. Paliativní léčba závisí na hodnotách krevního tlaku, gestačním stádiu a přítomnosti ostatních rizikových faktorů pro matku a plod. Paliativní léčba zahrnuje těsnou monitoraci, omezení aktivit a klid na lůžku. **Nedoporučuje se omezení soli v potravě.** Podobně **není v těhotenství**

doporučována redukce hmotnosti, a to ani u obézních žen (nebezpečí nízké porodní hmotnosti a nižší následný růst). **Podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové** (60-80 mg denně) se doporučuje **u žen s vysokým rizikem rozvoje gestační hypertenze.**

Systolický krevní tlak \geq 170 mmHg nebo diastolický krevní tlak \geq 110 mmHg u těhotných musí být považován za závažnou situaci s nutností hospitalizace. Z farmakologické léčby by měl být zvažován labetalol i.v. nebo metyldopa či nifedipin perorálně. Intravenózně podávaný dihydralazin již není považován za lék volby, protože jeho podávání je spojeno s větším výskytem nežádoucích účinků (častější hypotenze u matek, častější porod císařským řezem, častější abrupce placenty).

Prahovou hodnotou pro zahájení antihypertenzní léčby jsou hodnoty systolického krevního tlaku 140 mmHg nebo diastolického krevního tlaku 90 mmHg u žen s gestační hypertenzí bez proteinurie nebo s pre-existující hypertenzí před 28. týdnem těhotenství. Medikamentózní léčba hypertenze zahajujeme při stejných prahových hodnotách u žen s gestační hypertenzí a proteinurií nebo při výskytu symptomů (bolest v epigastriu, poruchy vidění nebo silné bolesti hlavy) kdykoliv v těhotenství. Medikamentózní léčba hypertenze je zahajována při stejných prahových hodnotách TK u pre-existující hypertenze za přítomnosti doprovodných onemocnění nebo při orgánovém postižení a dále u pre-existující hypertenze a naroubované gestační hypertenze. V ostatních případech se doporučuje zahajovat medikamentózní léčbu hypertenze při hodnotách systolického krevního tlaku 150 mmHg nebo diastolického krevního tlaku 95 mmHg. U nepříliš závažné hypertenze je základem léčby metyldopa (lék první volby) nebo labetalol. Atenolol a metoprolol lze bezpečně podávat v pozdější fázi těhotenství (léky druhé volby). Blokátory kalciových kanálů jsou považovány za bezpečné. Pokud se současně podává magnesium sulfát, který je vhodný k prevenci a léčbě křečí, potenciální synergismus může navodit těžkou hypotenzi. **Podávání ACE inhibitorů a blokátorů angiotensinu II na úrovni receptorů je v těhotenství kontraindikováno.**

Nemocné s preeklampií a jejími komplikacemi hospitalizujeme, monitorujeme klinické příznaky, diurézu, tělesnou hmotnost, TK, ev. alteraci plodu. Tento postup vyžaduje komplexní péči porodníka, internisty, ev. kardiologa a v případě, že i přes intenzivní péči a léčbu narůstají příznaky s hrozící eklampií, těhotenství předčasně ukončujeme.

Jako známky hrozící eklampsie se uvádí zvýšení TK nad 160/110 mmHg, bolesti hlavy, poruchy visu, retinální hemorhagie, exsudáty a edém papily, proteinurie 0,2-2,0 g/24 hod., zvyšování kreatininu v plazmě, hyperurikemie. Pokles destiček pod 200 000/ μ l a zvýšení hepatálních enzymů (ALT, AST) jsou již projevy počínajícího HELLP (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count) syndromu.

Hypertenze a laktace

Kojení nezvyšuje krevní tlak matky. Všechna antihypertenziva užitá matkou se vylučují do mateřského mléka. Většina z nich se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích, výjimku představují beta-blokátory kromě propranololu a nifedipin, které se vyskytují v obdobných koncentracích jako v plazmě matky.

Protidestičková léčba

Protidestičková terapie (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.

Podávání ASA v nízkých dávkách se ukázalo prospěšné (pokles rizika infarktu myokardu je významnější než zvýšení rizika krvácení) u hypertoniků ve věku nad 50 let s již středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu nebo s vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem.

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

Hypolipidemická léčba

Statiny by měly být podávány hypertonikům s manifestní ICHS, ICHDK, po proběhlé CMP nebo TIA a diabetikům (všem diabetikům 2. typu, diabetikům 1. typu s mikroalbuminurií), u kterých není nefarmakologickou léčbou dosaženo cílové hodnoty celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l a LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l. V ostatních případech doporučujeme podávání statinů u hypertoniků s 10letým rizikem fatální koronární příhody $\geq 5\%$ (**viz tabulky SCORE**), pokud u nich nebylo dosaženo cílových hodnot (celkový cholesterol < 5,0 nebo LDL-cholesterolu < 3,0 mmol/l nefarmakologickou léčbou).

IV. Primární a sekundární prevence arteriální hypertenze

V primární prevenci arteriální hypertenze se uplatňuje dosažení ideální tělesné hmotnosti, omezení přívodu kalorií a tuků, omezení nadměrného přívodu sodíku a alkoholu (< 30 g/den), zvýšení fyzické aerobní aktivity. Zároveň intervenujeme i další rizikové faktory ICHS, např. kouření.

Sekundární prevence spočívá v časném odhalení nemocných s existující hypertenzí (cca 1/3 pacientů o své hypertenzi neví). Lze toho dosáhnout nikoliv širokými populačními akcemi, ale měřením TK při každé návštěvě v ordinaci kteréhokoliv lékaře a měřením TK u rizikových skupin (potomci z hypertenzních rodin, diabetici).

Podle výsledků velkých metaanalýz účinná léčba hypertenze významně přispívá ke snížení kardiovaskulární (o 16 %)

a cerebrovaskulární mortality (až o 42 %). Léčba hypertenze příznivě ovlivňuje mikroalbuminurii a proteinurii u renálních komplikací esenciální hypertenze a u nemocných s diabetes mellitus, zpomaluje pokles renálních funkcí.

V. Další postupy

Pro zlepšení adherence pacientů prakticky k celoživotní léčbě přispívá edukace pacientů, domácí měření TK a používání dlouhodobě působících antihypertenziv, která jsou podávána jen 1x denně a mají dostatečný účinek po celých 24 hodin (trough to peak ratio). Mohou tak příznivě ovlivnit zvýšený vznik cerebrovaskulárních příhod v pozdních nočních hodinách a koronárních příhod v hodinách ranních. Lázeňská léčba má jen nespecifický účinek daný změnou denního režimu, stravování a fyzické aktivity.

Literatura

1. WHO/ISH Guidelines Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from WHO/ISH meeting. *J Hypertens* 1993;11:905-918.
2. Guidelines Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1053.
4. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 148, 1988;148:1023-1038.
5. Chobanian AV., Bakris GL., Black HR., Cushman WC. *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, *JAMA* 2003;289:2560-2572.
6. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifková R., Dallongeville J. *et al.* Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610.
7. Horký K., Widimský J. sr., Cifková R., Widimský J. jr. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2000). *Cor Vasa* 2001;43:K6-15.
8. Widimský J. a kol. Hypertenze. Triton 2004.

Přípomínky k textu zašlete do 15. června 2004 na adresu:

MUDr. Renata Cifková, CSc.
Pracoviště preventivní kardiologie IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: recf@medicon.cz

Studie EVROPA

Účinnost perindoprilu na snižování incidence kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční: randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná multicentrická studie

Jiří Widimský jr.

Podávání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitory ACE) snižuje četnost kardiovaskulárních příhod u pacientů s dysfunkcí levé komory srdeční a u pacientů s vysokým rizikem takových příhod. Studie EVROPA si kladla otázku, zda dlouhodobě působící inhibitor ACE perindopril sníží kardiovaskulární riziko u populace nemocných s nižším rizikem, tj. se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční bez současného srdečního selhání.

Do studie bylo v průběhu necelých tří let zahrnuto 13 655 pacientů s dříve proběhlým infarktem myokardu (64 %), angiograficky prokázaným onemocněním věnčitých tepen (61 %), koronární revaskularizací (55 %) nebo pouze s pozitivním zátěžovým testem (5 %). Po úvodní čtyřtýdenní fázi, v níž všichni pacienti dostávali perindopril, bylo 12 218 nemocných náhodně vybráno k léčbě perindoprilem 8 mg

jednou denně (n = 6 110) nebo k podávání odpovídajícího placeba (n = 6 108). Průměrná doba sledování byla 4,2 roku a primárním sledovaným parametrem bylo kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo srdeční zástava. Analýza byla založena na populaci ITT (intention-to-treat, tj. se záměrem léčit).

Průměrný věk pacientů byl 60 let, výrazně převažovali muži (85 %). Protidestičkové léky dostávalo 92 % nemocných, 62 % beta-blokátory a 58 % hypolipidemika. U 603 (10 %) pacientů užívajících placebo a u 488 (8 %) nemocných léčených perindoprilem, bylo dosaženo primárního sledovaného parametru, což představuje snížení relativního rizika perindoprilem o 20 % (p = 0,0003) (**obr. č. 1**).

Frekvence výskytu primárních a vybraných sekundárních sledovaných parametrů je sumarizována v **tabulce č. 1**.

Primární a vybrané sekundární sledované parametry ve studii EVROPA

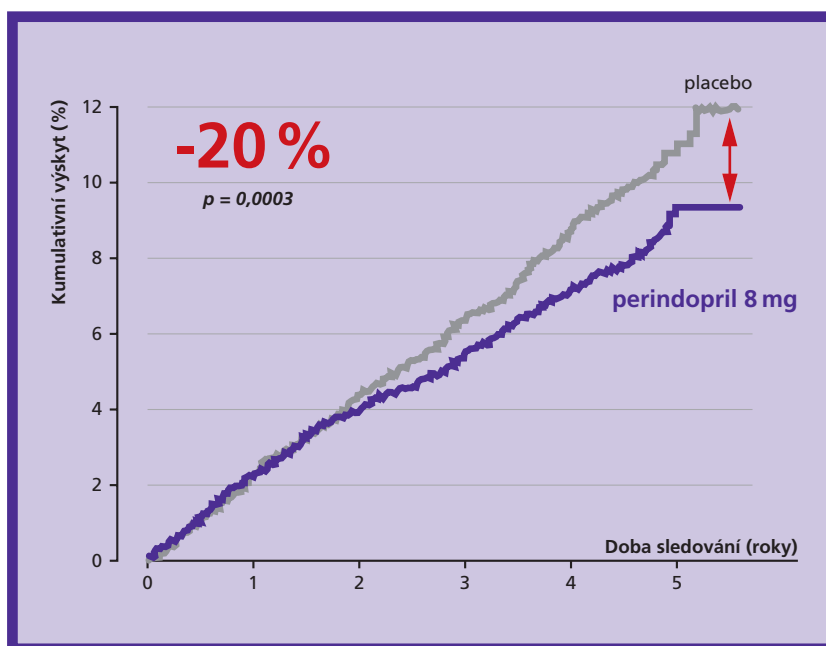
	perindopril	placebo	snížení RR (95 %)	p
kardiovaskulární mortalita + IM + srdeční zástava	488 (8 %)	603 (9,9 %)	20 %	0,0003
kardiovaskulární mortalita	215 (3,5 %)	249 (4,1 %)	14 %	0,107
nefatální IM	295 (4,8 %)	(3 %)	22 %	0,001
srdeční zástava	6 (0,1 %)	11 (0,2 %)	46 %	0,22
celková mortalita + nefatální IM + NAP + srdeční zástava	904 (14,8 %)	1 043 (17,1 %)	14 %	0,0009
celková mortalita	375 (6,1 %)	420 (6,9 %)	11 %	0,1

IM – infarkt myokardu, NAP – nestabilní angina pectoris

Tabulka č. 1 Primární a vybrané sekundární sledované parametry ve studii EVROPA

Jaké jsou závěry ze studie EVROPA pro klinickou praxi?

Na základě výsledků studie EVROPA se zdá, že podávání perindoprilu u nemocných se stabilizovanou ischemickou chorobou srdeční vede k podstatnému zlepšení klinického stavu. K prevenci jedné závažné příhody v průběhu čtyř let musí být léčeno asi 50 pacientů. Podávání perindoprilu by mělo být zvažováno spolu s dalšími standardními léčebnými opatřeními u každého nemocného s ischemickou chorobou srdeční.



Obrázek č. 1 Doba do výskytu prvního primárního sledovaného parametru

Literatura

The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the Europa Study). *Lancet* 2003;362:782-788.

Studie CHARM

The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

Jiří Widimský sr.

Studie CHARM-Overall Programme¹ sestávala ze 3 studií:

- 1. studie CHARM-Added trial,²**
zahrnující pacienty se systolickou dysfunkcí levé komory netolerující inhibitory ACE,
- 2. studie CHARM-Alternative trial,³**
zahrnující pacienty se systolickou dysfunkcí levé komory léčené již inhibitory ACE,
- 3. studie CHARM-Preserved trial,⁴**
sledující nemocné se zachovalou funkcí levé komory neužívající inhibitory ACE.

V každé ze 3 studií byla provedena randomizace candesartan nebo placebo. Léčba candesartanem byla zahájena dávkou 4 mg denně; dávka byla poté titrována se snahou dosáhnout maximální denní dávky 32 mg candesartanu.

Předchozí léčba, ve které pacienti pokračovali, zahrnovala beta-blokátory u 55,3 % pacientů, diuretika u 82,6–82,8 % nemocných, inhibitory ACE u 40,9–41,4 % pacientů a spironolakton u 16,6–16,9 % nemocných. Digoxinem bylo léčeno 42,7–43,0 % nemocných a hypolipidemiky, především statiny, 41,5 %.

Primárním cílem celého programu CHARM¹ bylo ovlivnění celkové mortality. **Tabulka č. 1** ukazuje výsledky celého programu.

Jak je vidět z **tabulky č. 1** studie CHARM dosáhla primárního cíle; celková mortalita byla candesartanem snížena o 9 %; tento rozdíl byl na hranici statistické významnosti. Po korekci na další faktory činil pokles celkové mortality 10 % a dosáhl statistické významnosti ($p = 0,032$). Pokles celkové mortality byl způsoben především 12% poklesem kardiovaskulární mortality; nelze rozhodnout, zda se na tomto příznivém výsledku podílelo

vysoké dávkování candesartanu nebo zda to bylo způsobeno candesartanem samotným.¹

Naproti tomu bylo pozorováno poněkud více úmrtí z jiných příčin než kardiovaskulárních. Bylo to způsobeno především významně častějším výskytem úmrtí nemocných na malignity ve skupině léčené candesartanem (86 vs. 59, $p = 0,038$). Výskyt nefatálních malignit byl však obdobný v obou skupinách (185 vs. 194, $p = 0,49$).

Cílové dávky 32 mg candesartanu bylo dosaženo u 63 % nemocných. Po 6 měsících trvání studie činily průměrné dávky 24 mg a 27 mg v candesartanové a placebové skupině. Na konci studie neužívalo candesartan 23 % nemocných a placebo 19 % nemocných z nejrůznějších důvodů. Průměrný pokles TK byl ve skupině nemocných léčených candesartanem o 5,2/3,0 mmHg větší než ve skupině placebové.

Z nežádoucích účinků se vyskytl angioedém u 5 (0,15 %) nemocných léčených candesartanem oproti 3 (0,08 %) nemocným placebové skupiny. Zvýšení sérového kreatininu na dvojnásobek výchozí hodnoty bylo zjištěno u 6 % z 1 263 pacientů candesartanové skupiny a u 4 % z 1 279 nemocných placebové skupiny (u těchto nemocných byla laboratoř sledována). Rozdíl byl významný ($p = 0,002$). Hyperkalémie byla pozorována významně častěji u nemocných léčených candesartanem; rozdíl byl však malý, i když významný (2 % vs 1 %).

Studie CHARM-Overall programme nezjistila pokles výskytu infarktu myokardu, cévních mozkových příhod nebo koronárních revaskularizací vlivem candesartanu. Zjistila však snížený výskyt nově vzniklého diabetu vlivem candesartanu o 22 % (163–6 % vs. 202–7 %, $p = 0,020$).

Výsledky CHARM-Overall programme¹

	candesartan (n = 3 803)	placebo (n = 3 796)	relativní riziko
Celková mortalita	886	945	0,91 $p = 0,055$
Kardiovaskulární mortalita	691	769	0,88 $p = 0,012$
Hospitalizace pro srdeční selhání	757	918	0,86 $p < 0,0001$
Úmrtí na jiné příčiny	195	176	0,49 n.s.

Tabulka č. 1

Hlavní výsledky studie CHARM–Alternative trial

cílový bod	candesartan (n = 1 013)	placebo (n = 1 015)	relativní riziko
k–v mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání	33,0 %	40,0 %	0,77 p = 0,0004 po korekci 0,70 p < 0,0001
k–v mortalita	21,6 %	24,8 %	0,85 p = 0,072 po korekci 0,80 p = 0,02
hospitalizace pro srdeční selhání	20,4 %	28,2 %	0,61 p < 0,0001

k–v = kardiovaskulární

Tabulka č. 2 Hlavní výsledky studie CHARM–Alternative trial - studie léčby candesartanem u nemocných nesnášejících inhibitor ACE²

CHARM–Alternative trial²

První část programu, studie CHARM–Alternative trial² porovnávala vliv candesartanu s placebem u nemocných s chronickým srdečním selháním způsobeným systolickou dysfunkcí levé komory, nesnášejících inhibitory ACE. Do studie bylo zahrnuto 2 028 nemocných nesnášejících léčbu inhibitory ACE (nejčastěji pro kašel - 72 %, méně často pro renální dysfunkci - 12 % nebo symptomatickou hypotenzi - 13 %).

Během 33 měsíční léčby vedl candesartan oproti placebu ke snížení primárního kombinovaného cíle kardiovaskulární mortality nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 23 % (p = 0,0004). Kardiovaskulární mortalita pak byla candesartanem snížena o 20 %, p = 0,02 (**tabulka č. 2**).

Počet všech úmrtí činil ve studii CHARM–Alternative trial 265 v candesartanem léčené skupině oproti 296 úmrtím v placebové skupině; relativní riziko 0,87; p = 0,11.

Studie CHARM–Alternative trial² představuje první velkou studii, která potvrdila na velkém počtu nemocných příznivý vliv AT₁ blokátorů u nemocných s chronickým srdečním selháním léčených diuretiky, beta-blokátory a digoxinem.

Snášenlivost candesartanu byla dobrá, častěji se vyskytovala pouze hypotenze (3,7 % oproti 0,9 % v placebové skupině), zvýšení koncentrace kreatininu (6,1 % oproti 2,7 % v placebové skupině) a hyperkalémie (1,9 % vs 0,3 %).

První část programu - studie CHARM–Alternative trial² tak ukázala, že příznivé výsledky valsartanu získané jen v menší podskupině několika set nemocných studie Val-HeFT⁵ nebyly náhodné a jasně prokázala, že AT₁ blokátor je účinným lékem chronického srdečního selhání.

Studie CHARM–Added trial³

Druhou částí programu CHARM byla studie CHARM–Added trial,³ která pak sledovala vliv přidání candesartanu k léčbě chronického srdečního selhání způsobeným systolickou dysfunkcí levé komory srdeční a která zahrnovala také inhibitor ACE a beta-blokátory u 2 548 nemocných. Doba sledování činila 41 měsíců.

Candesartan přidán k léčbě diuretiky, inhibitory ACE a beta-blokátory vedl k významnému snížení kardiovaskulární mortality o 16 % (p = 0,021) a také k významnému snížení primárního kombinovaného cíle kardiovaskulární mortality nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 15 % (**tabulka č. 3**).

Studie CHARM–Added³ byla plánem analogická studii Val-HeFT.⁵ Studie CHARM–Added³ potvrdila výsledky studie Val-HeFT,⁵ ve které kombinace valsartanu s inhibitorem ACE vedla ke snížení kombinovaného primárního cíle, kterým byla celková mortalita + morbidita.

Hlavní výsledky studie CHARM–Added

cílový bod	candesartan (n = 1 276)	placebo (n = 1 272)	relativní riziko	p
k–v mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání	37,9 %	42,3 %	0,85	< 0,01
k–v mortalita	23,7 %	27,3 %	0,83	0,021
hospitalizace pro srdeční selhání	24,2 %	28,0 %	0,83	0,018

k–v = kardiovaskulární

Tabulka č. 3 Hlavní výsledky studie CHARM–Added

Kardiovaskulární mortalita však nebyla ve studii Val-HeFT⁵ na rozdíl od studie CHARM-Added³ významně ovlivněna. Kombinace valsartanu s ACE inhibitorem ve studii Val-HeFT⁵ především významně snížila výskyt hospitalizací pro srdeční selhání o 27 %. Naproti tomu kombinace AT₁ blokátoru candesartanu s inhibitorem ACE vedla ve studii CHARM-Added³ k významnému snížení kardiovaskulární mortality.

Trojkombinace inhibitor ACE + beta-blokátor + AT₁ blokátor nevykazovala ve studii CHARM-Added³ na rozdíl od studie Val-HeFT⁵ škodlivý, ale naopak příznivý vliv. Možným vysvětlením těchto rozdílů je výrazně menší počet nemocných léčených beta-blokátory ve studii Val-HeFT⁵.

Studie CHARM-Added³ tedy potvrdila příznivé výsledky přidání AT₁ blokátoru ke kombinaci léků inhibitorů ACE + beta-blokátorů.

Zatímco pro léčbu chronického srdečního selhání způsobeného systolickou dysfunkcí levé komory kombinací inhibitoru ACE a AT₁ blokátoru existují nyní již doklady ze 2 studií,^{3,5} výsledky studií s AT₁ blokátory u nemocných s akutním infarktem myokardu a systolickou dysfunkcí levé komory skončily méně úspěšně. Studie OPTIMAAL⁶ a studie VALIANT⁷ neprokázaly větší účinnost AT₁ blokátorů losartanu a valsartanu oproti inhibitorům ACE a neprokázaly také větší účinnost kombinací léčby AT₁ blokátor + inhibitor ACE oproti léčbě inhibitory ACE u pacientů s akutním infarktem myokardu.

Studie CHARM–Preserved trial

Třetí část programu CHARM byla studie CHARM–Preserved trial.⁴ Cílem této studie bylo zjistit účinnost léčby AT₁ blokátorem candesartanem u nemocných s chronickým srdečním selháním a se zachovalou systolickou funkcí levé komory srdeční. Studie zahrnovala 3 025 nemocných sledovaných po 35 měsících. Soubor nemocných obsahoval více žen a průměrný věk nemocných v této části programu byl vyšší než v dříve uvedených prvních dvou částech studie CHARM. Diastolická funkce levé komory nebyla v této studii měřena. Studie CHARM–Preserved trial představuje první velkou studii léčby nemocných s chronickým srdečním selháním a zachovalou funkcí levé komory.

Tabulka č. 4 demonstruje výsledky studie CHARM–Preserved.

AT₁ blokátor candesartan vedl u nemocných s chronickým srdečním selháním a se zachovalou systolickou funkcí levé komory srdeční k jen mírně významnému snížení hospitalizací pro srdeční selhání (p = 0,047). Kardiovaskulární mortalita nebyla léčbou ovlivněna. Výsledky studie zahrnující 3 025 nemocných, trvajících 36 měsíců (medián) představují určité zklamání. Je třeba však upozornit naše čtenáře na skutečnost, že mortalita nemocných byla v této studii podstatně nižší než očekávali autoři studie. Stojí za to citovat opatrná slova prof. Pfeffera komentující výsledky této třetí části programu CHARM: „We did show benefits so they (the patients) should probably now receive candesartan.“ Slova prof. Yusufa jsou také zajímavá: „Its not absolutely conclusive, but is highly persuasive“. Kardiovaskulární mortalita nemocných se srdečním selháním a zachovalou systolickou funkcí byla podstatně menší než očekávali autoři studie (jen 4 % oproti 9 % u nemocných se systolickou dysfunkcí), a to mohlo být důvodem pro nepřesvědčivé výsledky této třetí části studie CHARM. Studie CHARM–Preserved je první velkou studii léčby chronického srdečního selhání se zachovalou srdeční funkcí.

Studie nemocných s chronickým srdečním selháním a zachovalou systolickou funkcí levé komory jsou krajně obtížné. Jedná se většinou o nemocné starší 70 let s řadou dalších onemocnění; mnohdy jsou tito nemocní omezení buď změnami pohybového aparátu, někteří mohou být po cévní mozkové příhodě a konečně někteří nejsou schopni ambulantních návštěv z dalších důvodů. Z těchto důvodů dosud neexistuje prospektivní randomizovaná velká studie léčby diastolického srdečního selhání. Jedinou studií, která si vzala náročný cíl sledovat vliv léčby inhibitory ACE oproti placebo v prospektivní randomizované studii je dosud probíhající studie PEP–CHF.

Probíhá další studie s AT₁ blokátorem–irbesartanem I–PRESERVE. Výsledky této studie jsou netrpělivě očekávány.

Tyto výsledky ukazují, že candesartan nebo valsartan jsou jediné AT₁ blokátory vhodné k léčbě chronického srdečního selhání, při čemž doklady o příznivém účinku

Výsledky studie CHARM–Preserved trial

cílový bod	candesartan (n = 1 276)	placebo (n = 1 272)	relativní riziko	p
k–v mortalita/hospitalizace pro srdeční selhání	37,9 %	42,3 %	0,85	< 0,01
k–v mortalita	23,7 %	27,3 %	0,83	0,021
hospitalizace pro srdeční selhání	24,2 %	28,0 %	0,83	0,018
k–v = kardiovaskulární				

Tabulka č. 4

jsou pro candesartan přesvědčivější. Tyto AT₁ blokátory jsou léky volby u nemocných, kteří inhibitory ACE nesnášejí nebo u nemocných s kontraindikacemi léčby beta-blokátory, jak to též ukazují směrnice Evropské kardiologické společnosti 2001. Studie CHARM-Added 2003 navíc prokazuje příznivý vliv trojkombinace inhibitor ACE + beta-blokátor + candesartan.

Závěrem uvádím přehled studií léčby chronického srdečního selhání nemocné se zachovalou systolickou frakcí levé komory a přehled studií léčby diastolického srdečního selhání.

Další probíhající studie léčby chronického srdečního selhání s normální systolickou funkcí levé komory

I-PRESERVE

Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function. Léčba srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí irbesartanem.

SENIORS

Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with heart failure.

Studie srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí levé komory beta-blokátorem nebivololem.

Probíhající studie diastolického srdečního selhání

PEP-CHF

Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure. Léčba diastolického srdečního selhání (diagnóza potvrzena dopplerovskou echokardiografií) u starších osob perindoprilem.

Jak je vidět z uvedeného přehledu studií, pouze studie PEP-CHF vyžaduje potvrzení diagnózy diastolické funkce echokardiografií. Ostatní studie se spokojují s přítomností chronického srdečního selhání a zachovalé systolické funkce levé komory.

Nicméně je podle některých autorů (blíže viz 8) obtížné provést velkou studii u nemocných s diastolickým chronickým srdečním selháním: tyto nemocní jsou totiž velmi staří a často mají další významná onemocnění. Navíc někteří pacienti nemají diastolické srdeční selhání při dalším vyšetřování.

Léčba diastolického srdečního selhání je zatím empirická. Studie CHARM-Preserved je vlastně první dokončenou studii u nemocných s chronickým srdečním selháním bez systolické dysfunkce levé komory. Je možné, že většina těchto nemocných by vykazovala poruchu diastolické funkce levé komory při vyšetřování diastolické funkce levé komory.

Závěrem uvádím přehled léčby diastolického srdečního selhání.

V léčbě srdečního selhání vyvolaného diastolickou dysfunkcí levé srdeční komory se snažíme:

- ▶ udržet nebo obnovit sinusový rytmus,
- ▶ zpomalit srdeční frekvenci beta-blokátory,
- ▶ snížit centrální objem krve diuretiky (nedávat ale vysoké dávky diuretik).

Zvýšený plicní tlak komory kompenzuje horší distenzibilitu (resp. nižší poddajnost nebo větší tuhost) komory; proto by náhlé nebo výrazné snížení plicního tlaku srdeční komory diuretiky mohlo snížit minutový srdeční výdej.

- ▶ zlepšit relaxaci levé komory srdeční (AT₁ blokátory nebo inhibitory ACE),
- ▶ dosáhnout regrese hypertrofie levé srdeční komory a odstranění nadměrného množství kolagenu v myokardu (inhibitory ACE, AT₁ blokátory, spironolakton),
- ▶ zabránit ischemii beta-blokátory a nitráty. Pomalá srdeční akce zlepšuje plnění levé srdeční komory při diastolické dysfunkci. Nitráty jsou vhodné u nemocných, kde je ischemie příčinou diastolické dysfunkce levé srdeční komory.

Literatura

1. **Pfeffer, MA., Swedberg, K., Garnger, CB. et al.** for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362.
2. **Granger, CB., McMurray, JJV., Yusuf, S. et al.** for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
3. **McMurray, JJV., Östergren, J., Swedberg, K. et al.** for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
4. **Yusuf, S., Pfeffer, MA., Swedberg, K. et al.** for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
5. **Cohn, JN., Tognoni, G.** for the Valsartan Heart Failure Trial. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667-75.
6. **Dickstein, K., Kjekshus, J. and the OPTIMAAL Steering Committee.** for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
7. **Pfeffer, MA., McMurray, JJV., Velasquez, EJ. et al.** for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
8. **Widimský, J. a kol.** Srdeční selhání. Triton Praha 2003.

Studie VALIANT

Valsartan, Captopril nebo obojí u infarktu myokardu komplikovaném srdečním selháním nebo dysfunkcí levé komory

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec

V listopadu 2003 se konal kongres Americké kardiologické společnosti (AHA) v Orlando (Florida). Hlavním diskusním tématem byly výsledky jedné z největších a nejrozsáhlejších klinických studií po infarktu myokardu - výsledky studie VALIANT (Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. N Engl J Med 2003;349:1893-1906)⁶.

V této studii byl srovnáván účinek valsartanu nebo captoprilu eventuálně jejich kombinace u nemocných v akutním stadiu infarktu myokardu (po 12 hodině od vzniku do 10 dnů) v případě, že nemocní měli klinické známky srdečního selhání nebo prokázanou systolickou dysfunkci levé komory. Do studie bylo zařazeno 14 703 nemocných, kteří byli randomizováni do tří skupin:

- ▶ valsartan (n = 4 909) v cílové dávce 2x 160 mg,
- ▶ captopril (n = 4 909) v cílové dávce 3x 50 mg a nebo
- ▶ kombinace (n = 4 885) v cílových dávkách: valsartan 2x 80 mg + captopril 3x 50 mg (**obr. č. 1**).

Jako primární cíl byla určena celková úmrtnost. Studie trvala průměrně 24,7 měsíců. Základní charakteristiku souboru ukazuje **tabulka č. 1**.

Celkem bylo zaznamenáno 979 úmrtí ve valsartanové větvi, 958 v captoprilové větvi a 941 v kombinační skupině, což znamená statisticky shodné výsledky (**tabulka č. 2, obr. č. 2**).

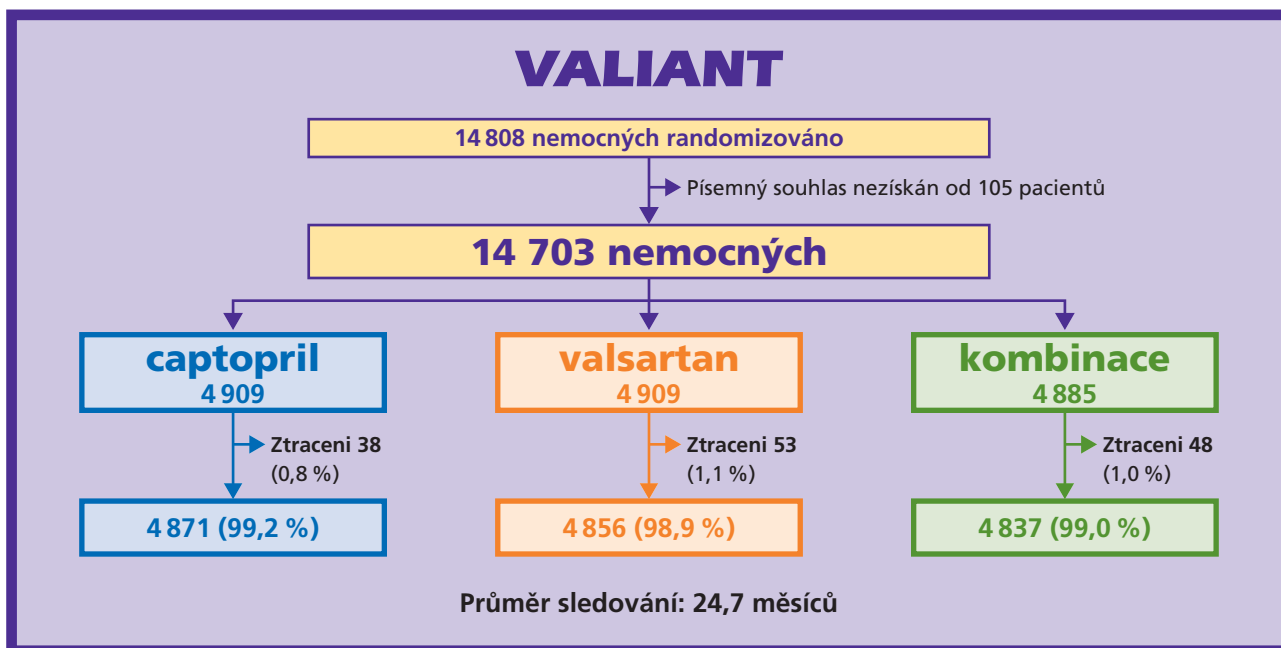
Při rozdělení celého souboru podle různých charakteristik jako je věk, pohlaví, výskyt diabetes mellitus, hodnota krevního tlaku, doprovodná léčba atd. nebyl ani v jednom případě nalezen statisticky významný rozdíl mezi valsartanem a captoprilem ani mezi monoterapií a kombinační léčbou (**obrázek č. 3**). V této analýze podskupin je zajímavé, že valsartan byl na hranici statistické významnosti účinnější než captopril u nemocných bez diabetes mellitus, zatímco captopril byl mírně lepší u nemocných s diabetes mellitus.

Při kombinační léčbě se vyskytovalo více nežádoucích účinků než u monoterapie (**tabulka č. 3**). Výskyt kašle byl významně menší u nemocných léčených pouze valsartanem. Z analýzy podskupin se zdá být kombinační léčba výhodná u nemocných s těžším stupněm onemocnění - NYHA III a IV.

Takže závěr prof. Pfeffera a kol. je, že valsartan je stejně účinný jako captopril u rizikových nemocných po srdečním infarktu a kombinační léčba nepřináší žádnou výhodu pouze více nežádoucích účinků.

Jaký závěr lze vyvodit pro klinickou praxi?

U nemocných po akutním infarktu myokardu, kteří mají klinické známky srdečního selhání nebo porušenou systolickou funkci levé komory, je blokáda systému renin-angiotenzin jasně prospěšná. Toto prokázaly



Obrázek č. 1

Vstupní charakteristika ve studii VALIANT

Charakteristika	valsartan (n = 4 909)	valsartan + captopril (n = 4 885)	captopril (n = 4 909)
Věk (roky)	65,0 ± 11,8	64,6 ± 11,9	64,9 ± 11,8
Ženy n (%)	1 544 (31,5)	1 490 (30,5)	1 536 (31,3)
Systolický TK (mmHg)	122,7 ± 16,8	122,5 ± 17,1	122,8 ± 17,0
Diastolický TK (mmHg)	72,3 ± 11,3	72,3 ± 11,4	72,4 ± 11,2
Tepová frekvence (min ⁻¹)	76,2 ± 13,0	76,2 ± 12,7	76,2 ± 12,8
Ejekční frakce (%)	35,3 ± 10,4	35,3 ± 10,3	35,3 ± 10,4
Beta-blokátory n (%)	3 468 (70,6)	3 439 (70,4)	3 443 (70,1)
Aspirin n (%)	4 481 (91,3)	4 452 (91,1)	4 485 (91,4)

Tabulka č. 1

Kardiovaskulární mortalita a morbidita ve studii VALIANT

	valsartan n = 4 909 n = (%)	captopril n = 4 909 n = (%)	kombinace n = 4 858 n = (%)	p val. vs cap.	p val. + cap. vs cap.
Kardiovaskulární úmrtnost	827 (16,8)	830 (16,9)	827 (19,9)	0,62	0,95
Kardiovaskulární úmrtnost nebo IM	1 102 (22,4)	1 132 (23,1)	1 096 (22,4)	0,25	0,40
Kardiovaskulární úmrtnost nebo srdeční selhání	1 326 (27,0)	1 335 (27,2)	1 331 (27,2)	0,51	0,94
Kardiovaskulární úmrtnost, IM nebo srdeční selhání	1 529 (31,1)	1 567 (31,9)	1 518 (31,1)	0,20	0,37
Kardiovaskulární úmrtnost, IM, SS, KPR nebo CMP	1 612 (32,8)	1 641 (33,4)	1 580 (32,3)	0,25	0,26

Tabulka č. 2

všechny velké klinické studie s ACE inhibitory versus placebo - SAVE, TRACE, AIRE¹ (**obr. č. 4**).

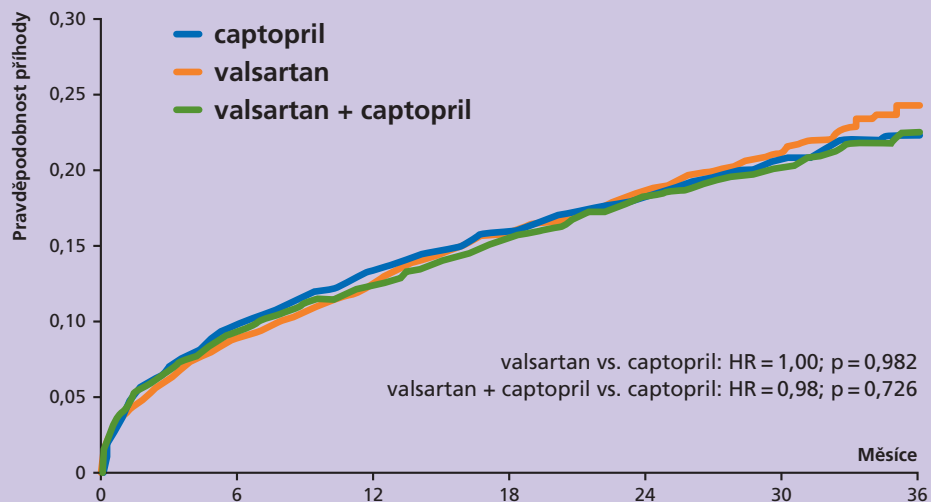
První pilotní studie, srovnávající ACE inhibitor captopril a AII blokátor losartan po infarktu myokardu, naznačila možný lepší efekt AII antagonisty na remodelaci levé komory, avšak výskyt úmrtí, reinfarktů ale i nežádoucích účinků byl srovnatelný.^{10,11} V této studii byly použity středně vysoké dávky obou přípravků - 50 mg losartanu a 75 mg captoprilu.

První mortalitní studie, která u nemocných s infarktem myokardu srovnávala účinek ACE-I a AII blokátoru byla studie OPTIMAAL (the Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotenzin II Antagonist Losartan), která srovnávala captopril (3x 50 mg - vysoká dávka) a losartan (1x 50 mg - střední dávka).³ V této studii nebyl rozdíl v celkové úmrtnosti ani reinfarktech, u nemocných léčených captopriem se častěji vyskytuje hypotenze, což je

vysvětlováno vysokou dávkou captoprilu a střední dávkou losartanu. Studie VALIANT přináší obdobné výsledky, kdy není rozdíl mezi AII antagonistou valsartanem a ACE inhibitorem captopriem, větší výskyt hypotenze při kombináční léčbě je pravděpodobně z důvodu vysoké dávky obou přípravků. Všechny výše uvedené studie navíc prokazují výrazně nižší výskyt kašle po AII antagonistech než po ACE inhibitech, tedy lepší toleranci.

V rozhodnutí, jakou lékovou skupinu použijeme, zohledňujeme klinickou zkušenost, snášenlivost, bezpečnost a cenu léčby. ACE inhibitory a AII antagonisté jsou rovnocenné v léčbě nemocných po infarktu myokardu komplikovaném srdečním selháním nebo dysfunkcí levé komory. V případě kašle jsou lékem volby AII antagonisté.^{4,7,8,9,12} Je nezbytně nutné snažit se dosáhnout cílových hodnot v dávce, což je 100 mg losartanu, 2x 160 mg valsartanu nebo 3x 50 mg

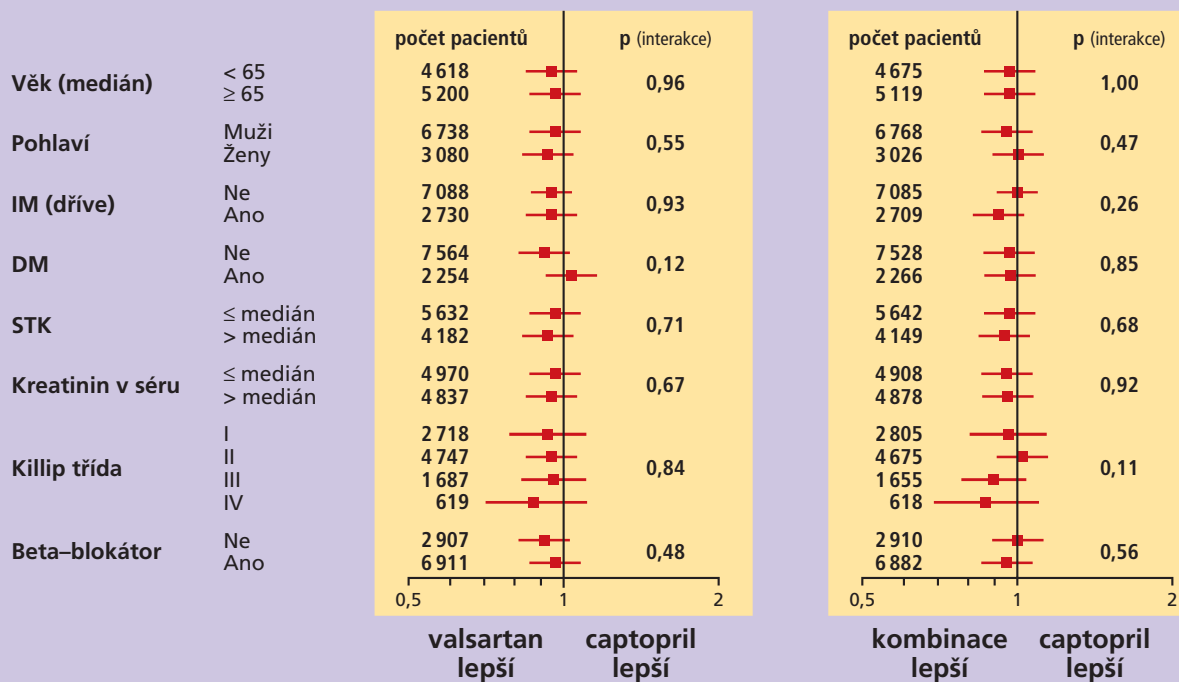
MORTALITA



captopril	4 909	4 428	4 241	4 018	2 635	1 432	364
valsartan	4 909	4 464	4 272	4 007	2 648	1 437	357
valsartan+cap.	4 885	4 414	4 265	3 994	2 648	1 435	382

Obrázek č. 2

KV MORTALITA + IM + SRDEČNÍ SELHÁNÍ



Obrázek č. 3

Výskyt nežádoucích účinků ve studii VALIANT

	valsartan n = 4 909 n = (%)	captopril n = 4 909 n = (%)	kombinace n = 4 858 n = (%)
Hypotenze	739 (15,1)*	582 (11,9)	884 (18,2)*
Kašel	85 (1,7) *	245 (5,0)	225 (4,6)
Pokles renálních funkcí	239 (4,9)*	148 (3,0)	232 (4,8)*
Jakýkoliv NÚL	1 437 (29,4)	1 388 (28,4)	1 690 (34,8)*

* = p < 0,05 ve srovnání s captoprilem

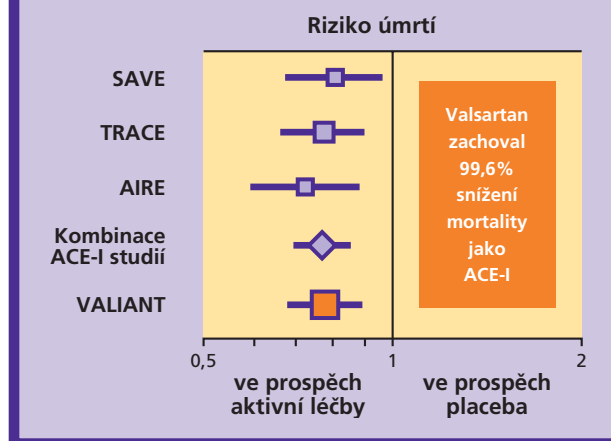
Tabulka č. 3

captoprilu, 1–2x 20 mg enalaprilu, 2x 5 mg ramiprilu, 4 mg trandolaprilu či 8 mg perindoprilu.^{9,12,13} Kombinace obou léků v maximální dávce, která se jeví výhodná u chronického srdečního selhání po srdečním infarktu není v časně fázi vhodná. Kombinace obou lékových skupin v nízké dávce nebyla dosud zkoumána.

Literatura

1. Braunwald, E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:351–353.
2. Cohn, JN., Tognoni, G. for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators – a randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667–75.
3. Dickstein, K., Kjekshus, J. and OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan nad captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752–760.
4. Granger, CB., McMurray, JJ., Yusuf, S. *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.
5. McMurray, JJ., Ostergren, J., Swedberg, K. *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362: 767–71.
6. Pfeffer, MA., McMurray, JJV., Velazquez, EJ. *et al.* for VALIANT Investigators: Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
7. Pitt, B., Poole-Wilson, PA., Segal, R. *et al.* Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355: 1582–7.
8. Remme, JW., Swedberg, K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
9. Špinar, J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II v léčbě chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2000;42(3):117–118.

Mortalita SAVE, TRACE, AIRE and VALIANT



Obrázek č. 4

10. Špinar, J., Vítovec, J., Pluháček, L., Špinarová, L., Fischerová, B., Toman, J. A comparison of intervention with losartan or captopril in acute myocardial infarction. *Eur J Heart Failure* 2000;2(1):91–100.
11. Špinar, J., Vítovec, J., Pluháček, L., Špinarová, L., Fischerová, B., Toman, J. First dose hypotension after angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril and angiotensin II blocker losartan in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2000;75: 197–204.
12. Špinar, J., Hradec, J., Málek, I., Toman, J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001;6(43):K123–138.
13. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
14. Vítovec, J., Špinar, J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003;45:169–170.

Studie COMET

Srovnání beta-blokátorů u srdečního selhání

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar

SOUHRN

Dle doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání jsou určeny pouze tři beta-blokátory: bisoprolol, carvedilol a metoprolol ZOK. Dle řady malých srovnávacích studií carvedilolu s metoprololem byla zjištěna lepší hemodynamická odpověď po neselektivním carvedilolu, který má navíc vazodilatační a antioxidační účinky. První mortalitní studie, která srovnávala přímo neretardovaný metoprolol s carvedilolem COMET, ukázala, že carvedilol v dávce 42 mg měl nižší úmrtnost než neretardovaný metoprolol v dávce 85 mg. Tato studie jasně ukázala, že nebudeme podávat jakýkoliv neretardovaný metoprolol u nemocných se srdečním selháním.

Když v roce 1975 poprvé publikoval Waagstein a spol.¹ použití beta-blokátorů (BB) u nemocných s dilatační kardiomyopatií, byla tato práce velmi kritizována, protože v té době bylo srdeční selhání jednou z kontraindikací podání BB. Ovšem patofyziologický podklad neurohumorální aktivace u srdečního selhání ukazuje opodstatnění jejich podání.^{2,14} Následné práce, které završily multicentrické studie CAPRICORN, COPERNICUS, CIBIS II a MERIT-HF jasně prokázaly, že carvedilol, bisoprolol a metoprolol ZOK snižují celkové i kardiovaskulární riziko úmrtí u chronického srdečního selhání (CHSS) a zabraňují další progresi dysfunkce levé komory.^{3,4,5,6} Diskuze⁷, který beta-blokátor je nejvhodnější u CHSS shrnul ve své metaanalýze Packer a kol., který srovnal různé studie metoprololu tartatu v neretardované formě a carvedilolu, a tato metaanalýza ukázala příznivější účinek carvedilolu na zvýšení ejekční frakce a další ukazatele funkce levé komory.⁸

Proto byly velmi očekávány závěry mortalitní studie COMET, která srovnávala carvedilol s neretardovaným metoprolol tartatem u nemocných s městnavým srdečním selháním.⁹ Bylo zařazeno 3029 nemocných, bližší charakteristika souboru - viz **tabulka č. 1**. Maximální dávka u carvedilolu byla 2x 25 mg a u metoprololu 2x 50 mg, průměrné dávky byly 42 mg resp. 85 mg.

Studie trvala průměrně 58 měsíců a celková úmrtnost byla nižší po carvedilolu s poklesem rizika úmrtí o 17,2 % ($p = 0,0017$) (**obr. č. 1**). Kombinovaný cíl (riziko úmrtí nebo hospitalizace) byl též nižší ve skupině léčené carvedilolem, rozdíl nebyl statisticky významný. Ve všech sledovaných podskupinách (**obr. č. 2**) bylo snížení úmrtí nižší po carvedilolu ve srovnání s metoprololem.

A tak autoři uzavírají, že **carvedilol je účinnější v léčbě srdečního selhání než metoprolol** a měli by jej dostávat všichni nemocní (**tabulka č. 2**).

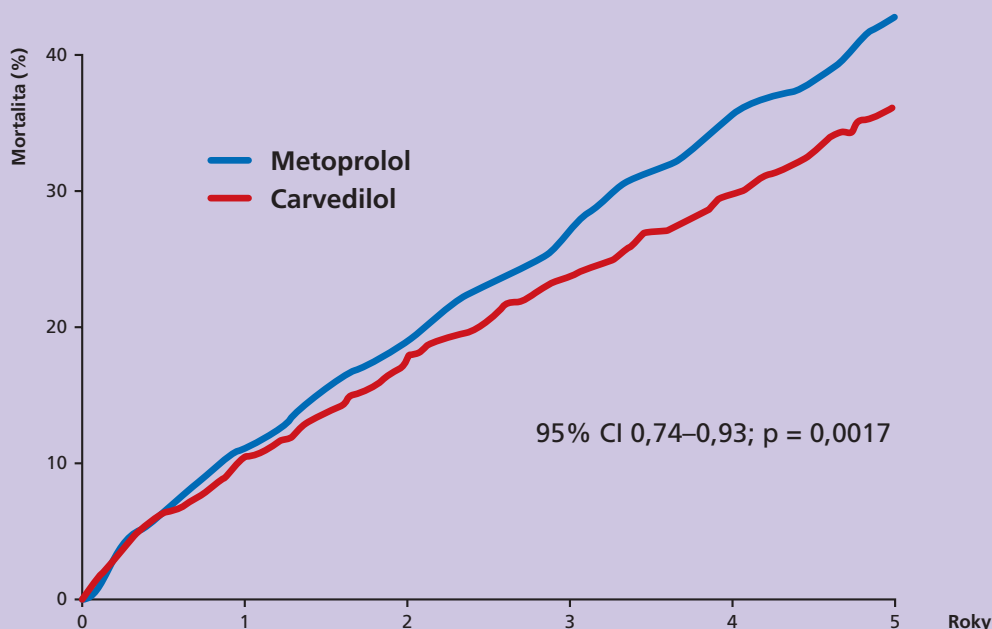
Charakteristika souboru nemocných ve studii COMET

	carvedilol (1 511)	metoprolol (1 518)
Věk	61,6	62,3
BMI (kg/m ²)	26,9	26,8
ICHS (%)	52	54
DKM (%)	44	44
Hypertenze (%)	18	18
Diabetes (%)	23,8	24,4
Trvání CHSS (měsíce)	42,6	42,2
Ejekční frakce	0,26	0,26
Tepová frekvence	81	81
Systolický TK (mmHg)	126	126
Diastolický TK (mmHg)	77	77
NYHA třída (%) II/III/IV	48/48/3	49/47/4
Diuretika (%)	99	99
ACE-I/ARB (%)	98	98
Digitalis (%)	61	58
Spirolakton (%)	11	11
ASA (%)	35	35
Statiny (%)	20	22

Tabulka č. 1

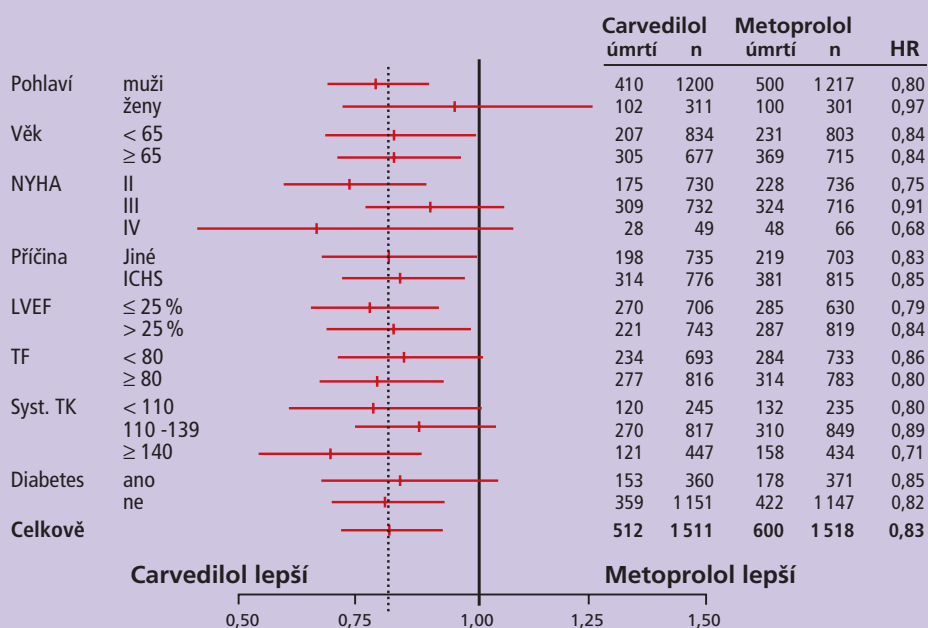
Studie byla původně uspořádána jako tzv. „superiority trial“, kde se předpokládal 20% rozdíl v úmrtnosti mezi jednotlivými beta-blokátory. Aby mohla být studie takto hodnocena, je třeba použít rovnocenné dávky obou léků. Dávku metoprololu 2x 50 mg vybrala Steering Committee na základě snížení zátěžové tepové frekvence, která byla obdobně snížena po carvedilolu v dávce 2x 25 mg. Dávka metoprololu však byla evidentně nižší, tak jak ukazuje pokles srdeční frekvence v prvních 18 měsících, který byl statisticky významnější po carvedilolu než po metoprololu (**obr. č. 3**), což dokazuje, že dávka carvedilolu, co se týká β_1 blokády, byla vyšší. Také pokles krevního tlaku, zejména systolického, byl po carvedilolu ve srovnání s metoprololem výraznější a dosáhl statistické

PRIMÁRNÍ CÍL – MORTALITA



Obrázek č. 1 Celková mortalita

ÚMRTNOST V PODSKUPINÁCH



Obrázek č. 2

Hlavní výsledky studie COMET

	carvedilol	metoprolol	Hazard ratio	95 % CI	p
Maximální dávka	2x 25 mg	2x 50 mg			
Průměrná dávka	42 mg	185 mg			
Mortalita	512/1 511 (33,9 %)	600/1 518 (39,5 %)	0,828	0,736–0,932	0,0017
Mortalita nebo hospitalizace	1 116/1 511 (73,9 %)	1 160/1 518 (76,4 %)	0,937	0,736–0,932	0,1222

Tabulka č. 2

významnosti již od 4. měsíce trvání studie (obr. č. 4). Další otázkou bylo, zda β_2 a α_1 receptory, které jsou u nemocných se srdečním selháním zvýšeny (50 % β_1 a 50 % $\beta_2 + \alpha_1$), se uplatňují klinicky. O α_1 blokadě víme, že u nemocných se srdečním selháním ovlivňuje mortalitu spíše negativně – studie ALLHAT10 nebo neutrální – studie V-HeFT III. Těž β_2 blokáda je v klinickém kontextu ovlivnění mortality u srdečního selhání malá.^{12,13} Je to dáno tím, že noradrenalin má vysokou vazební afinitu k β_2 receptorům než $\beta_2 + \alpha_1$ (v poměru 20:1:2).¹⁴ Z těchto důvodů je hlavní příznivý účinek carvedilolu dán právě jeho blokadou β_1 receptorů.

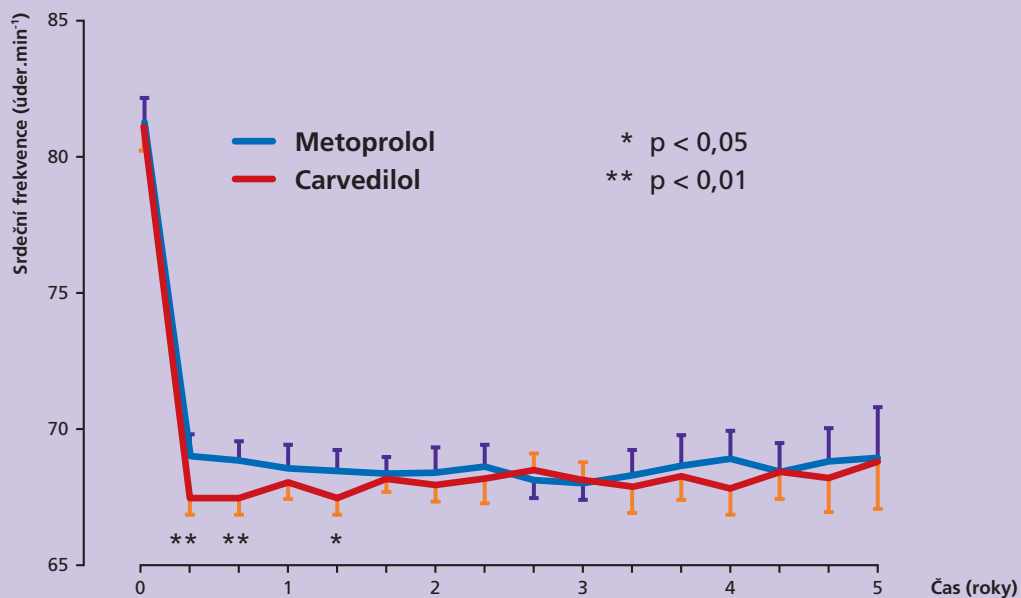
Jaký závěr můžeme na základě současných znalostí a výsledků studie COMET provést?

Carvedilol se jako neselektivní beta-blokátor s antioxidačním a vazodilatačním účinkem jeví jako komplexnější ve svých farmakologických vlastnostech i klinické účinnosti než neretardovaný metoprolol, což potvrdila studie COMET. Při přímém srovnání bylo 17% snížení rizika úmrtí po 42 mg carvedilolu ve srovnání s 85 mg neretardovaného metoprololu. Tyto výsledky nelze přenášet na metoprolol ZOK, který má jednoznačná data ze studie MERIT-HF. Proto v léčbě chronického srdečního selhání budeme nadále používat jak neselektivní vazodilatační a antioxidační carvedilol, tak selektivní β_1 retardovaný metoprolol ZOK či bisoprolol v maximálně tolerované dávce (50 mg carvedilolu, 200 mg metoprololu ZOK a 10 mg bisoprololu). Na základě studie COMET se ukazují jako nevhodné neretardované formy metoprolol tartat, který je bohužel zatím často v této indikaci předepisován.^{15,16}

Literatura

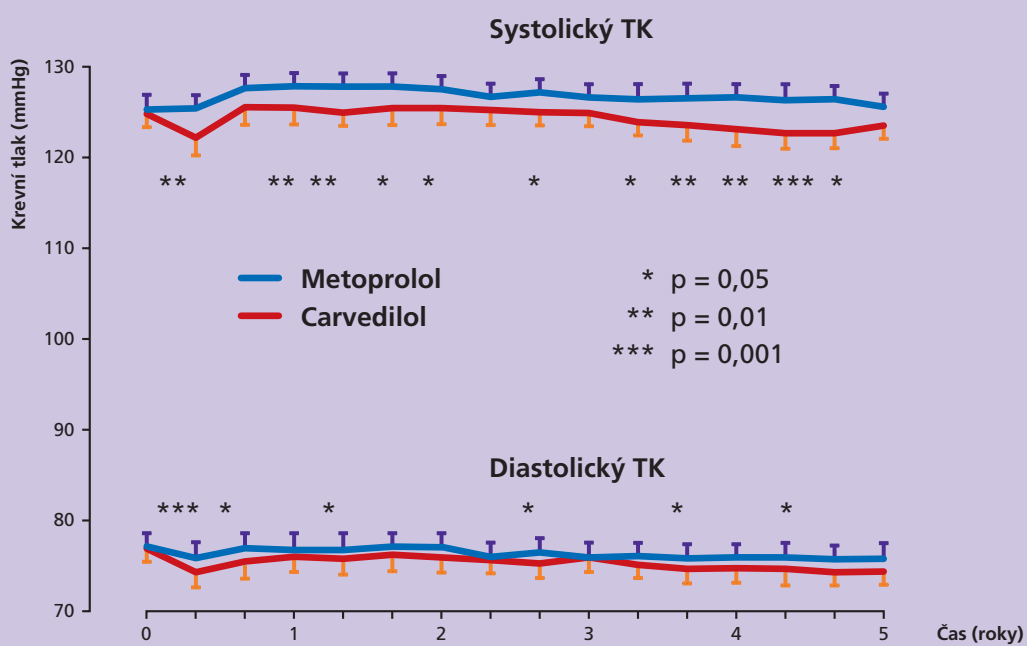
1. Waagstein, F., Hjalmarsen, Å., Varnauskas, E., Wallentin, I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *British Heart Journal* 1975;37:1022-1036.
2. Widimský, J. Beta-blokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* 1999;7:375-377.
3. CAPRICORN Investigators: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
4. Packer, M., Coats, A.J.S., Fowler, M.B. *et al.* Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
5. CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
6. The MERIT-HF Study Group: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure (MERIT-HF). Mortality study. *Lancet* 1999;353:2001-2007.
7. Kukin, M.L., Kalman, J., Charney, R.H. *et al.* Prospective randomised comparison of the effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999;99:2645-51.
8. Packer, M., Antonopoulos, G.V., Berlin, J.A. *et al.* Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: Results of meta-analysis. *Am Heart J* 2001;141:899-907.
9. Poole-Wilson, P.A., Swedberg, K., Cleland, J.G.F., Di Lenarda, A. for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
10. ALLHAT - Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002;288:2981-2997.
11. Cohn, J.N., Archibald, D.G., Ziesche, S. *et al.* Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
12. Massie, B.M. A Comment on COMET: How to interpret a positive trial? *J Card Failure* 2003;9:425-428.
13. Bristow, M.R., Feldman, A.M., Adams, K.F. *et al.* Selective versus nonselective β -blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? *J Heart failure* 2003;9:444-453.
14. Bristow, M.R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-69.
15. Špinar, J., Vitovec, J. Euro Heart Survey - Heart failure. *Cor Vasa* 2001;43:K202.
16. Widimský, J., Lánská, V., Magulová, D., Sachová, M. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999. *Cor Vasa* 2001;43:345-352.

SRDEČNÍ FREKVENCE



Obrázek č. 3 Změny srdeční frekvence ve studii COMET

KREVNÍ TLAK



Obrázek č. 4 Změny krevního tlaku



Letní škola hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi

Ystad, Švédsko, 13.–19. září 2003



Tomáš Zelinka

Jak je již každý rok tradicí, konala se 13.–19. září 2003 Evropská škola hypertenze pod patronací Evropské společnosti pro hypertenzi. Organizací byla pro tento rok pověřena Švédská společnost pro hypertenzi pod vedením MUDr. Petera Nilssona, PhD. a MUDr. Olle Melandera, PhD. z Malmö a za místo konání byl zvolen více než sto let starý útulný Ystad Salstjöbad Conference Hotel na břehu Baltského moře ve starobylém přístavním městě Ystadu. Školy se zúčastnilo celkem 47 zástupců z 28 evropských zemí (z České republiky sám autor sdělení, MUDr. Milena Tichá z Plzně, MUDr. Sirous Yaghmaee z Českého Krumlova a jako přednášející a současně i jako zástupce Evropské společnosti pro hypertenzi MUDr. Renata Cífková, CSc.) a bylo možno vyslechnout celkem 20 přednášek (přednášející celkem z 10 zemí, z valné většiny se jednalo vlastně o „state of the art lectures“, které byly rozvrženy do několika tematických bloků). Smyslem školy není jen vlastní edukace účastníků o posledních poznatcích ve výzkumu a léčbě hypertenze, ale především stimulace k vlastní výzkumné činnosti – jak představením vlastních výzkumných projektů (jak krátkým ústním sdělením při představení, tak i formou moderované diskuze u posterů), tak i možností diskuze s přednášejícími během přednášky (zde je právě výhoda nízkého počtu účastníků), ale i při jiných příležitostech (mnozí přednášející se zúčastnili i dalšího doprovodného programu). K odbornému programu patřila i návštěva pracovišť organizátorů Letní

školy 2003 v univerzitní nemocnici v Malmö – Wallenbergovy laboratoře jako součásti endokrinologického oddělení a klinického výzkumného oddělení (zde je zajímavostí probíhající studie s rosiglitazonem u pacientů s metabolickým syndromem s 600 účastníky). Součástí Letní školy byl i bohatý společenský program – návštěva hradu Glimmingehus (nejlépe zachovaný kamenný hrad ve Švédsku, založený v 15. století, pro jehož stavbu byl kámen dovážen až z ostrova Gotland), dále provincie Österlen (část kraje Skåne na jihu Švédska) s prehistorickou analogií Stonehenge, četnými malebnými rybářskými vesničkami a městečky a také statkem bývalého generálního tajemníka OSN Daga Hammarskjölda (zemřel v roce 1961 při leteckém neštěstí v Africe během mírové mise).

Co říci závěrem – i tato akce potvrdila stále se rozvírající nůžky mezi výzkumem a klinikou, kdy přednášky s tematikou základního výzkumu (samotná genetika měla zastoupení ve 3 přednáškách!) byly tentokrát v převaze, což u akce, již se zúčastnili převážně klinici, bylo trochu na škodu (převahu „teoretické větve“ dokládá také to, že na programu nebyla přednáška týkající se nových Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze vydaných Evropskou společností pro hypertenzi a Evropskou kardiologickou společností z června 2003). Právě větší podíl jednoznačně klinicky orientovaných přednášek i s případným rozбором jednotlivých klinických problémů ohledně léčby pacientů s hypertenzí bych chtěl popřát účastníkům příštích letních škol hypertenze.



ADVANCED COURSE ON HYPERTENSION POŘÁDANÝ EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION

21.–28. března 2004, Courmayeur, Itálie



Evropská společnost pro hypertenzi pořádá již řadu let tradiční letní školu hypertenze, kde se setkávají mladí výzkumníci, kteří se zabývají preklinickým i klinickým



výzkumem v oblasti arteriální hypertenze. V tomto roce byl poprvé v Courmayeur v Itálii ve dnech 21.–28. března pořádán „kurz hypertenze pro pokročilé“, který navazuje na tradici letních škol, je však rozšiřujícím vzděláním pro klinicky zaměřené lékaře. Proto byla orientace programu zaměřena více na otázky související s klinickou praxí, případně na metodologii klinického výzkumu. V průběhu týdenního kurzu zaznělo 27 přednášek od předních evropských odborníků na poli hypertenze. Na kurzu přednášeli: G. Mancia (Milan), R. Cífková, G. Parati (Milan), A. Dominiczak (Glasgow), L. Ruilope (Madrid), S. Laurent (Paris), A. Heagerty (Manchester), E. Agabiti-Rosei (Brescia), F. Magrini (Milan), J. Lenders, (Nijmegen), K. Narkiewicz (Gdansk), A. Coca (Barcelona), S. Erdine (Istanbul), S. Taddei (Pisa), C. Giannattasio (Milan), R. Fagard (Leuven). Témata přednášek pokrývala současné návody pro léčbu hypertenze, rozborů velkých klinických studií, hodnocení kardiovaskulárního rizika pacientů, hodnocení postižení cílových orgánů až po sekundární hypertenze. Zajímavé byly přednášky, které se týkaly metod

používaných při klinickém výzkumu: hodnocení mechanických vlastností cévní stěny, sympatické nervové aktivity, funkce endotelu apod. Po přednáškách byl vždy ponechán dostatečný prostor diskuzi, která neformálně pokračovala po celou dobu kurzu jak s přednášejícími, tak i mezi účastníky, kteří si vyměňovali své zkušenosti.

Celý kurz proběhl zcela hladce, bez jediného organizačního problému. Účast byla sponzorsky zajištěna národními společnostmi a Evropskou společností pro hypertenzi. Na závěr programu se při hodnotícím setkání účastníci shodli, že by bylo optimální, kdyby měl tento kurz další pravidelné pokračování jako „zimní škola hypertenze“. Letošního kurzu se účastnili lékaři z Polska, Maďarska, Řecka, Itálie, Francie, Turecka a České republiky.

Za Českou republiku se zúčastnili Jiří Ceral, Petr Fráňa a Otto Mayer jr., kteří by rovněž rádi na tomto místě poděkovali výboru ČSH za možnost tuto excelentní akci absolvovat a jmenovitě prim. MUDr. Renatě Cífkové, CSc., která byla organizátorem celého kurzu.





LETNÍ ŠKOLA HYPERTENZE EVROPSKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI

Brescia, Itálie, 11.–17. září 2004



Evropská společnost pro hypertenzi (ESH) pokračuje v organizování letní školy; letos je jejím uspořádáním pověřen Enrico Agabiti-Rosei z Brescie. Účastníci budou ubytováni v kulturním centru Pavla VI., kde budou zároveň probíhat přednášky.



Výbor České společnosti pro hypertenzi vybral pro Letní školu hypertenze ESH pro rok 2004 tyto kandidáty:

MUDr. Jakub Čech, II. interní klinika FN Plzeň
MUDr. Vladimír Hanzal, Klinika nefrologie IKEM, Praha
MUDr. Libor Maxa, interní oddělení, nemocnice Klatovy

Další výběr je v kompetenci ESH.

PŘEDBĚŽNÝ PROGRAM

Saturday 11th September 2004

p.m. Arrival and registration
Welcome Address

Sunday 12th September 2004

Presentation of the Course

STATE-OF-THE-ART LECTURES

Large clinical trials in hypertension:

past, present and the future
Epidemiology of hypertension

G. Mancia (Monza)
R. Cifkova (Prague)

General Discussion

Introduction of each participant

ROUND TABLE - CLINIC, AMBULATORY, HOME BP MEASUREMENT

Chair
Discussants

G. Mancia (Monza)
G.F. Parati (Milano)
J.M. Mallion (Paris)
D. Clement (Gent)

Sightseeing Tour (Garda Lake)

Monday 13th September 2004

Genetics of essential hypertension
Genetics of secondary forms of hypertension
A II and its receptors in cardiovascular disease
Clinical implications of RAS studies
Experimental models of hypertension
The SNS in hypertension

X. Jeunmaitre (Paris)
F. Mantero (Ancona)
T. Unger (Berlin)
M. Volpe (Napoli)
B. Trimarco (Napoli)
G. Grassi (Milano)

Tuesday 14th September 2004

Hypertension in the elderly
Hypertension in women
Diabetes, obesity and hypertension
Visit to hospital (practical presentation
of cardiovascular studies, visit to labs)

A.C. Pessina (Padova)
S. Erdine (Istanbul)
A. Semplicini (Padova)
M.L. Muiesan (Brescia)
M. Castellano (Brescia)
D. Rizzoni (Brescia)

Wednesday 15th September 2004

Small arteries, peripheral vascular resistance and ..
Micro and macrocirculation in hypertensive disease
Hypertension and the heart

A. Heagerty (Manchester)
H. Struycker-Boudier (Maastricht)
E. Agabiti Rosei (Brescia)

City Tour

Thursday 16th September 2004

Hypertension and stroke
Hypertension and coronary artery disease
Guidelines on hypertension management
Endothelial dysfunction in hypertension
Renal damage in hypertension

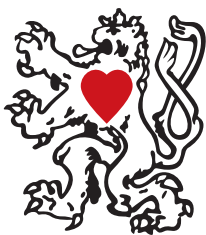
G. Leonetti (Milano)
W. Kiowski (Zurich)
G. Mancia (Monza)
S. Taddei (Pisa)
L. Ruilope (Madrid)

Friday 17th September 2004

Costs of hypertension
Research in hypertension: still valid?

E. Ambrosioni (Bologna)
T. Unger (Berlin)

Departure



POZVÁNÍ DO JESENÍKU



XXI. konference České společnosti pro hypertenzi XIII. konference pracovní skupiny Preventivní kardiologie ČKS Konference pracovní skupiny Srdeční selhání ČKS Lázně Jeseník, 7.–9. října 2004

Česká společnost pro hypertenzi se rozhodla v letošním roce uspořádat svou výroční konferenci opět společně s pracovní skupinou Preventivní kardiologie a pracovní skupinou Srdeční selhání České kardiologické společnosti. Zasedání bude probíhat v kongresovém sále Priessnitzových léčebných lázní v Jeseníku.

Odborný program bude sestávat z výsledkových sdělení a přehledových přednášek našich i zahraničních autorů.

Témata konference

- Doporučení ČSH pro diagnostiku a léčbu hypertenze - verze 2004
 - Cílové hodnoty krevního tlaku
 - Metabolický syndrom
- Chyby a omyly v léčbě hypertenze

Součástí společné konference bude i rozsáhlá výstava farmaceutických firem. Připraven je bohatý společenský program včetně vystoupení Jiřího Suchého a Jitky Molavcové.

Organizační výbor

**Doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc. • MUDr. Renata Cífková, CSc.
MUDr. Ivana Kacířová • Michaela Geistová**



Organizační sekretariát konference

Mgr. Hana Středová • Zuzana Strouhalová
GALÉN - SYMPOSION s.r.o. • U Zvonařky 14, 120 00 Praha 2
tel.: 222 514 015, 222 513 053, 737 971 316 • fax: 222 516 013
e-mail: h.stredova@gsymposion.cz, z.strouhalova@gsymposion.cz

KALENDÁŘ ODBORNÝCH AKCÍ

2004

- **XII. VÝROČNÍ SJEZD ČESKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI**

9. - 12. května 2004, Brno

- ! **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, XIII. KONFERENCE PRACOVNÍ SKUPINY PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE ČKS, KONFERENCE PRACOVNÍ SKUPINY SRDEČNÍ SELHÁNÍ ČKS**

7. - 9. října 2004, Jeseník

2005

- ! **15TH EUROPEAN MEETING ON HYPERTENSION**

17. - 21. června 2005, Milán, Itálie

- ! **XXII. KONFERENCE ČESKÉ SPOLEČNOSTI PRO HYPERTENZI**

6. - 8. října 2005, Český Krumlov

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 - VIDA99,
E-mail: vida99@seznam.cz

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.**