

OBSAH

Obsah.....	3
Seznam zkratk.....	4
1. Úvod.....	7
2. Obecný úvod k arteriální hypertenzi.....	8
3. Definice, prevalence, prognóza hypertenze.....	9
4. Klasifikace hypertenze.....	10
4.1. Klasifikace dle výše krevního tlaku.....	10
4.2. Etiopatogenetická klasifikace.....	11
4.3. Klasifikace podle vývojových stádií.....	11
5. Patofyziologie arteriální hypertenze.....	12
5.1. Faktory ovlivňující vznik arteriální hypertenze.....	12
5.2. Důsledky hypertenze.....	13
6. Diagnostika arteriální hypertenze.....	14
6.1. Krevní tlak a jeho měření.....	14
6.1.1. Charakteristika krevního tlaku.....	14
6.1.2. Měření krevního tlaku.....	14
6.2. Anamnéza a fyzikální vyšetření.....	15
6.3. Laboratorní a instrumentální vyšetření.....	15
6.4. Celkové kardiovaskulární riziko.....	16
7. Terapie arteriální hypertenze.....	18
7.1. Hlavní principy léčby arteriální hypertenze.....	18
7.2. Kombinační terapie vs. monoterapie.....	20
7.3. Léčba AH u velmi starých hypertoniků.....	24
7.4. Výzkum nových antihypertenziv.....	24
8. Jednotlivé skupiny antihypertenziv.....	25
8.1. Diuretika.....	25
8.1.1. Thiazidy a jim příbuzná diuretika.....	26
8.1.2. Kličková diuretika.....	27
8.1.3. Diuretika šetřící kalium.....	27
8.1.4. Antagonisté aldosteronu.....	27
8.2. Beta-blokátory.....	28
8.2.1. Terapeutické využití beta-blokátorů.....	29
8.2.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace.....	30
8.3. Blokátory kalciových kanálů.....	30
8.3.1. Terapeutické využití blokátorů kalciových kanálů.....	31
8.3.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace.....	32
8.4. Osa renin angiotenzin-aldosteron a možnosti její blokády...33	
8.4.1. Inhibitory ACE.....	34
8.4.1.1. Terapeutické využití inhibitorů ACE.....	35
8.4.1.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace.....	37
8.4.2. AT ₁ -blokátory (sartany).....	37
8.4.2.1. Terapeutické využití AT ₁ -blokátorů.....	38
8.4.2.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace.....	38
8.4.2.3. Kombinace inhibitorů ACE a sartanů.....	39

8.4.3. Inhibitory reninu.....	39
8.5. Alfa-blokátory.....	40
8.6. Centrálně působící antihypertenziva.....	41
8.7. Přímá vazodilatancia.....	42
9. Hypertenzní krize.....	42
10. Rezistentní hypertenze.....	43
11. Sekundární hypertenze.....	44
12. Kontrola hypertenze v ČR a ve světě.....	46
13. Praktická část	48
13.1. Popis souborů a použité metody.....	48
13.2. Výsledky.....	49
13.2.1. Pohlaví a věk.....	49
13.2.2. Krevní tlak.....	49
13.2.3. Rizikové faktory.....	50
13.2.4. Přidružená onemocnění (komplikace hypertenze)....	51
13.2.5. Rizikové faktory a přidružená onemocnění.....	51
13.2.6. Farmakoterapie.....	52
13.2.7. Demografická tabulka.....	56
14. Diskuse.....	58
15. Závěr.....	63
16. Literatura.....	65
Abstrakt.....	70

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACE ₂	angiotenzin konvertující enzym 2
ACEI	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
AH	arteriální hypertenze
AMTK	ambulantní monitorování krevního tlaku
AP	angina pectoris
ARB	angiotensin II receptor blockers (blokátory receptoru pro angiotenzin II)
AT ₁	receptor 1 pro angiotenzin II
AV	atrioventrikulární (síňokomorový)
BB	beta-blokátory
BKK	blokátory kalciových kanálů
BMI	body mass index
CMP	cévní mozková příhoda
ČSL JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
D	diuretika
DHP	dihydropyridiny
DM	diabetes mellitus
DTK	diastolický krevní tlak
EGF	epidermální růstový faktor
EKG	elektrokardiografie
ESC	European Society of Cardiology (Evropská kardiologická společnost)
ESH	European Society of Hypertension (Evropská společnost pro hypertenzi)
FNHK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
HDL	lipoproteiny o vysoké denzitě
HK	horní končetina
HT	hypertenze
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
CHSS	chronické srdeční selhání
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
IM	infarkt myokardu
ISA	vnitřní sympatomimetická aktivita
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL	lipoproteiny o nízké denzitě
LSD	diethylamid kyseliny lysergové
MS	metabolický syndrom
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO	oxid dusnatý

non-DHP	non-dihydropyridiny
nonQIM	nonQ infarkt myokardu
n.s.	non significant (nesignifikantní)
NYHA	New York Heart Association
PDGF	z krevních destiček odvozený růstový faktor
PKK	Pracoviště preventivní kardiologie
PL	praktický lékař
QIM	Q infarkt myokardu
RAA	renin-angiotenzin-aldosteron
RAAS	system renin-angiotenzin-aldosteron
RF	rizikový faktor
SAP	stabilní angina pectoris
SK	sérový draslík
SKreat	sérový kreatinin
Sna	sérový sodík
SP	specializované pracoviště
SR	slow release
STK	systolický krevní tlak
TG	triglyceridy
TIA	tranzitorní (přechodná) mozková ischemie
TK	krevní tlak
WHO	World health organization (Světová zdravotnická organizace)
ZOK	zero order kinetice

1. ÚVOD

Arteriální hypertenze je rizikovým faktorem kardiovaskulárních chorob. Současné poznatky farmakologické léčby arteriální hypertenze ukazují lepší prognostické ovlivnění komplikací u novějších antihypertenziv v porovnání s tradičními léky. Léčebné postupy jsou doporučované odbornými společnostmi, ale jejich uvádění do praxe bývá rozdílné v závislosti na odborném zařazení lékařů.

Část práce, která se zabývá teoretickými poznatky o arteriální hypertenzi a její léčbě, vychází z mé diplomové práce „Léčba arteriální hypertenze“. Je doplněna o výsledky nových studií (ONTARGET, HYVET, ACCOMPLISH) a zohledňuje nová Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze pro všeobecné praktické lékaře z roku 2008 vydaná Společností všeobecného lékařství ČSL JEP. Rovněž jsou zde uvedeny látky, které by se v budoucnu mohly uplatnit jako nové účinné léky pro léčbu hypertenze. Druhá část této práce prezentuje výsledky mého šetření v ordinacích praktických lékařů a specialistů v Hradci Králové a porovnává je s výsledky podobně zaměřených studií.

Cílem práce je na vzorku pacientů s arteriální hypertenzí porovnat léčebné postupy v ambulanci specializované (kardiolog/internista) a v ambulanci praktického lékaře. Získané výsledky mohou dokumentovat rozdíly ve farmakologické léčbě a zhodnotit úspěšnost léčby hypertenze na výše uvedených pracovištích.

2. OBECNÝ ÚVOD K ARTERIÁLNÍ HYPERTENZI

Arteriální hypertenze (AH) patří v dnešní době k nejčastějším poruchám zdravotního stavu populace jak v rozvojových, tak i ve vysoce vyspělých zemích. V časných stádiích většinou probíhá asymptomaticky a často nenutí pacienta k návštěvě lékaře. Komplikace arteriální hypertenze patří mezi významné příčiny úmrtí a invalidity. Je důležitým rizikovým faktorem aterosklerózy, cévní mozkové příhody, srdečního selhání a ledvinných komplikací. Neléčená hypertenze pak snižuje očekávanou délku života. (55, 31)

První záznamy o krevním tlaku (TK) byly nalezeny v lékařských textech Ashorbanipala v Ninive (669-626 p.n.l.). První měření krevního tlaku bylo provedeno v roce 1733 na ležícím koni v arteria karotis a až teprve o 163 let později byl změřen krevní tlak u člověka. V roce 1896 S.R. Rocci vyvinul nafukovací manžetu a změřil poprvé palpačně systolický krevní tlak. V roce 1905 pak N.S. Korotkov popsal tzv. Korotkovovy ozvy a změřil systolický i diastolický krevní tlak (46).

Pojem vysokého krevního tlaku byl znám dlouho, ale neexistovala přesná hranice pro vysoký krevní tlak. V roce 1939 Robinson a spol. udávali hodnotu 120/80 mmHg, v roce 1956 je udávaná hodnota 180/110 mmHg. Ve stejném roce P. Wood definoval hypertenzi jako hodnotu TK 145/90 mmHg a hodnotu 160/90 mmHg udával jako nejvyšší hodnotu kazuálního tlaku. V roce 1959 Světová zdravotnická organizace (WHO) udávala hodnoty pro vysoký krevní tlak 140/90 a 160/95 mmHg. Tyto hodnoty se objevily i v Doporučení WHO a International Society of Hypertension v roce 1999. (46)

3. DEFINICE, PREVALENCE A PROGNÓZA HYPERTENZE

Arteriální hypertenze je komplex hemodynamických, orgánových a metabolických změn, charakterizovaný trvale (dlouhodobě) zvýšeným TK v arteriální části systémového řečiště. (23)

Hypertenze (HT) byla vždy pokládána za kardiovaskulární onemocnění (KVO). Jednou z teorií vyššího krevního tlaku byla adaptace na zvýšenou rigiditu cévní stěny. V první polovině 20. století dokonce existovaly obavy ze snižování krevního tlaku. Na počátku druhé poloviny minulého století byly postupně odhaleny metabolické, resp. hormonální příčiny sekundární hypertenze u Cushingova a Connova syndromu, u feochromocytomu i u nefrogenní hypertenze. Postupně byl hledán hormonálně-metabolický původ i u esenciální hypertenze a dnes je zcela oprávněně pokládána za onemocnění s metabolickým původem.(48)

Za arteriální hypertenzi označujeme **opakované zvýšení TK \geq 140/90 mmHg** naměřené 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 \geq 140 mmHg a současně diastolický TK $<$ 90 mmHg.(24)

V dospělé populaci průmyslově vyspělých zemích má hypertenze **velmi vysokou prevalenci** - 20 - 50 %. Prevalence v ČR se ve věku 20- 64 let pohybuje kolem 35% se zřetelným vzrůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách (38,31). Počet lidí s hypertenzí však může být ještě vyšší, než ukazují uvedená čísla. Preventivní sledování, odhalování a následná terapie vysokého tlaku je proto nesmírně důležité. (31)

Prognóza je dána vznikem a vývojem orgánových změn a cévních komplikací. Účinná kontrola krevního tlaku je základním požadavkem příznivého ovlivnění prognózy tohoto onemocnění. Je více závislá na úrovni krevního tlaku během léčby než na tlakových hodnotách před léčbou. (38)

4. KLASIFIKACE HYPERTENZE

Arteriální hypertenzi klasifikujeme dle výše krevního tlaku. Dále pak z etiopatogenetického hlediska rozlišujeme hypertenzi primární a sekundární. Rozdělení hypertenze do tří stádií podle stupně orgánového poškození evropská doporučení neuvádí, nicméně u nás se tato klasifikace stále používá.

4.1. Klasifikace dle výše krevního tlaku

Dle výše krevního tlaku v době diagnózy rozlišujeme hypertenzi 1. stupně (**mírná**) s hodnotami TK 140-159/ 90-99 mmHg, hypertenzi 2. stupně (**středně závažná**) o hodnotách TK 160-179/ 100-109 mmHg a hypertenzi 3. stupně s TK $\geq 180/ 110$ mmHg (**závažná**). Přehled uvádí tabulka č.1. Za rezistentní hypertenzi označujeme takovou hypertenzi, kde se ani při vhodně zvolené trojkombinaci antihypertenziv, obsahující diuretikum, nepodaří snížit TK pod 140/ 90 mmHg. Dále je definován tlak normální, tlak optimální a tlak vysoký normální. (14,15,31)

Tabulka č.1: Klasifikace hypertenze podle výše krevního tlaku a stratifikace normálního krevního tlaku podle ESH/ESC Guidelines z roku 2007.

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

ESH/ESC Guidelines 2007 neuvádí rozdělení hypertenze na mírnou, středně závažnou a závažnou z důvodu možnosti záměny za kategorii celkového kardiovaskulárního rizika.

4.2. Etiopatogenetická klasifikace

Esenciální (primární) **hypertenze** - není známa vlastní vyvolávající příčina. **Sekundární hypertenze** - zvýšení TK je důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu.

Esenciální hypertenze postihuje asi 95 % hypertenzní populace, zatímco sekundární hypertenzí trpí 5 %. (6)

4.3. Klasifikace podle vývojových stádií

Stadium I - je charakterizováno prostým zvýšením TK bez klinicky prokazatelných orgánových změn.

Stadium II - se již projevuje orgánovými změnami (např. kalcifikace aorty nebo jiných tepen, mikroalbuminurie, hypertrofie levé srdeční komory na EKG či echokardiogramu), ale bez významnější poruchy jejich funkce.

Stadium III - představuje hypertenzi s těžšími orgánovými změnami, dochází k selhávání funkce orgánů (ICHS, CMP). (44, 31)

5. PATOFYZIOLOGIE ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Zvýšený krevní tlak je projevem mnoha systémových procesů s přidruženými nervovými, oběhovými a metabolickými abnormalitami. **Na patofyziologii krevního tlaku se podílí** osa metabolicko – endokrinní, osa katecholaminová (cirkulující + tkáňové působky) a osa systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Zvýšená aktivita sympatiku narušuje všechny hlavní regulační mechanismy TK. Kombinací vazokonstrikce, poruchy endoteliální funkce a hypertrofie stěny cévní dochází ke zvýšení periferní rezistence, která se zvýšeným minutovým objemem vede k vzestupu klidových i zátěžových hodnot TK. Na tyto změny může organismus krátkodobě reagovat pomocí **baroreceptorů**. Dále se v regulaci TK uplatňuje vztah **vazokonstrikčních a vazodilatačních působků**. Jako poslední možnost účinné regulace je **regulace ledvinami**. (45, 31)

5.1. Faktory ovlivňující vznik arteriální hypertenze

Esenciální hypertenze je **multifaktoriální onemocnění**, na jejímž vzniku se podílí řada patogenetických faktorů. Výše krevního tlaku je určována komplexní interakcí **tří základních mechanismů**: genetických faktorů, vlivů zevního prostředí a aktivity endogenních regulačních mechanismů.

Z **faktorů zevního prostředí** se na patogenezi arteriální hypertenze podílejí především nadměrný přívod kuchyňské soli, nedostatečný přívod draslíku a snad i magnézia a vápníku, nadměrný kalorický příjem s vývojem obezity, nadměrná konzumace alkoholu, opakující se stresové situace a socioekonomický status. (64)

Vnitřní regulační mechanismy. Na patogenezi hypertenze se vedle centrálního a periferního sympatoadrenálního nervového systému uplatňuje řada humorálních působků a metabolických odchylek. Humorální působky mají účinek vazodilatační (dopamin, oxid dusnatý) nebo vazokonstrikční (katecholaminy, vazopresin, endotelin). Hypertenze pak může vzniknout v důsledku absolutního nebo relativního nadbytku vazopresorických nebo nedostatku vazodilatačních působků, vedoucích tak ke zvýšení periferní cévní rezistence. Z dalších endogenních změn se na patogenezi hypertenze mohou podílet odchylky v elektrolytových transportních mechanismech přes buněčnou membránu, renální exkretorické a endokrinní funkce (zdroj celé řady vazoaktivních působků), hemodynamické změny, endoteliální dysfunkce, hyperinzulinémie. (64)

5.2. Důsledky hypertenze

Dlouhodobě neléčená hypertenze vede **k poškození srdce, mozku, očí či ledvin**. Vyšší krevní tlak je predisponujícím faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční (IČS), cévní mozkové příhody (CMP), ischemické choroby dolních končetin (IČHDK) a srdečního selhání. Aterosklerotické komplikace se u hypertenze vyskytují 2-3krát častěji než u normotoniků srovnatelného věku. (31)

↗ Subklinické orgánové poškození

Tabulka č.2 uvádí přehled subklinického orgánového poškození (poškození cílových orgánů). (64)

Tabulka č.2: Subklinické orgánové poškození. (64)

♣ hypertrofie levé srdeční komory
♣ sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny
♣ poměr TK kotník/paže < 0,9
♣ mírné zvýšení sérové koncentrace kreatininu (muži 115-133 μmol, ženy 107-124 μmol)
♣ nízká propočtená glomerulární filtrace (< 60 ml/min/1,73 m ²) nebo clearance kreatininu (<60 ml/min)
♣ mikroalbuminurie 30-300 mg/24 hod nebo poměr albumin-kreatinin ≥ 2,5 u mužů, ≥ 3,5 mg/mmol u žen

↗ Manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění

Tabulka č.3 uvádí přehled manifestních kardiovaskulárních (KV) a renálních onemocnění. (64)

Tabulka č. 3: Manifestní kardiovaskulární a renální onemocnění. (64)

♣ cévní onemocnění mozku, ischemická cévní mozková příhoda, mozkové krvácení, TIA
♣ postižení srdce: infarkt myokardu, angina pectoris, náhlá smrt, srdeční selhání
♣ postižení ledvin: diabetická nefropatie, pokles renálních funkcí
♣ postižení periferních tepen
♣ pokročilá retinopatie: krvácení nebo exudáty, edém papily

6. DIAGNOSTIKA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Cílem diagnostických metod je zjištění hodnot krevního tlaku, identifikace sekundární hypertenze, posouzení celkového kardiovaskulárního rizika, stanovení orgánových poškození či orgánových komplikací. Mezi základní diagnostické postupy patří opakované měření krevního tlaku, odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření a laboratorní a instrumentální vyšetření. (14)

6.1. Krevní tlak a jeho měření

6.1.1. Charakteristika krevního tlaku

Krevní tlak je síla, která působí na stěnu cév. Krevní tlak lze charakterizovat hodnotou systolického, diastolického a středního tlaku. Tlak **systolický** (sTK) je tlak, který zjišťujeme ve velkých cévách při vypuzování krve do oběhu (ejekční fáze). Tlak **diastolický** (dTK) je tlak, který naměříme v arteriálním řečišti při srdeční diastole. **Střední** tlak je efektivní tlak působící v arteriálním řečišti. (41)

Pulzní tlak (dříve označován jako tlaková amplituda) je vlna tlaku způsobená roztahením a pružným návratem stěny aorty, která rychle vhání krev do centrálního oběhu. Pulzní tlak lze definovat jako rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. (40)

6.1.2. Měření krevního tlaku

Krevní tlak se měří převážně v ordinaci lékaře. Tento naměřený tlak se označuje jako **kazuální** nebo příležitostný. Standardně měříme TK nepřímou auskultační metodou rtuťovým tonometrem na paži. Pro získání správných hodnot krevního tlaku je nezbytné vybrat manžetu správné velikosti. (31)

Tlak měříme u sedícího pacienta po předchozím 5-10 minutovém uklidnění. Pokud jde o první návštěvu, měření provedeme na obou pažích. Při dalších návštěvách pak na té paži, kde se zjistila vyšší hodnota TK. Krevní tlak měříme také ve stoje z důvodu vyloučení ortostatické hypotenze. A to bezprostředně po postavení a pak po 2 minutách. (41) Tabulka č.4 popisuje nejčastější chyby při měření TK.

U hypertoniků se měří tlak při každé návštěvě **tříkrát** a měření je vhodné provádět na konci dávkovacího období. Řídíme se průměrem hodnot získaných z druhého a třetího měření.

Tabulka č. 4: Nejčastější chyby při měření TK. (46)

♣ měření TK s manžetou umístěnou na oděvu
♣ volně visící končetina
♣ manžeta přes loketní jamku
♣ hadičky z manžety na opačné straně
♣ u manžet bez systému suchých zipů nesprávné upevnění a vznik boulí
♣ nesprávně zvolená velikost manžety
♣ poslech ozev mimo tepnu

Nejen v diagnostice, ale zejména v léčbě je významné tzv. **domácí měření krevního tlaku**. Tlak změřený pacientem doma je při dobrém zaškolení přesnější než tlak změřený v umělých podmínkách ordinace. Hodnoty **TK > 135/85** mmHg naměřené v domácích podmínkách jsou považovány za zvýšené. (48)

Ještě přesnější údaje o profilu TK poskytuje **ambulantní měření TK** (AMTK). Jedná se o měření krevního tlaku po dobu 24 nebo 48 hodin. Nejčastěji se jako normální TK při AMTK udává: 24 hodinový průměr $\leq 130/80$ mmHg, denní průměr $\leq 135/85$ mmHg a noční průměr TK $\leq 120/70$ mmHg. (24)

6.2. Anamnéza a fyzikální vyšetření

Anamnéza je základem správné diagnózy a zhodnocení rizika u pacientů s hypertenzí.

Kromě měření krevního tlaku je nutné rovněž **fyzikální vyšetření**. Zaměřuje se na pátrání po dalších rizikových faktorech (zejména abdominální obezitě, známkách sekundární hypertenze a přítomnosti orgánových postižení), palpaci všech přístupných tepen, vyšetření břicha a srdce. (6, 31)

6.3. Laboratorní a instrumentální vyšetření

Vzhledem k tomu, že hypertenze postihuje značnou část populace, není možné provádět všechna vyšetření známá z literatury u všech hypertoniků. Některá vyšetření musíme provést u všech nemocných s vysokým krevním tlakem a jiná jen cíleně u některých komplikujících a přidružených onemocnění, případně při podezření na sekundární formy hypertenze. (55)

Přehled vyšetření u arteriální hypertenze uvádí tabulka č.5. (24)

Tabulka č.5: Vyšetření u arteriální hypertenze. (24)

Nutná u všech hypertoniků	Vhodná u některých skupin
Anamnéza	TK v domácím prostředí a 24-hodinové monitorování TK
Fyzikální vyšetření včetně palpce a auskultace periferních tepen	Poměr TK kotník/paže
TK vsedě, vstoje na obou HK při 1. vyšetření	Ultrazvukové vyšetření karotických tepen
Vyšetření moče a močového sedimentu	Echokardiografie
SNa, SK, SKreat, kyselina močová v séru, glykémie	Proteinurie kvantitativně, v případě positivity vyšetření testovacími proužky
Vypočtená glomerulární filtrace	Oční pozadí u závažné hypertenze
Mikroalbuminurie (testovacími proužky) Mikroalbuminurie pouze u pacientů: 1. s AH a DM 2. u všech gravidních pacientek léčených s AH 3. u všech pacientů s AH mladších 30 let	Vyšetření mikroalbuminurie u všech ostatních pacientů s AH
Vyšetření lipidového spektra (celkový cholesterol, HDL-cholesterol, TG, LDL-cholesterol)	Glykemická křivka v případě glykémie nalačno nad 5,6 mmol/l
Hemoglobin, hematokrit	Vyšetření aortální (karotidofemorální) rychlosti pulzové vlny v případě dostupnosti
EKG	

6.4. Celkové kardiovaskulární riziko

Odhad celkového kardiovaskulárního rizika závisí vždy na hodnotách krevního tlaku, přítomnosti nebo nepřítomnosti ostatních rizikových faktorů, metabolického syndromu, poškození cílových orgánů,

diabetu a nebo na přítomnosti nebo nepřítomnosti manifestního kardiovaskulárního nebo renálního onemocnění. (9)

Existuje několik metod pro odhad celkového kardiovaskulárního rizika. ESH/ESC Guidelines z roku 2007 (17) doporučují rozdělení celkového kardiovaskulárního rizika do čtyř kategorií – nízké, střední, vysoké a velmi vysoké přídavné riziko (obrázek 1). Jedná se o riziko výskytu fatální nebo nefatální kardiovaskulární příhody v následujících deseti letech. (31)

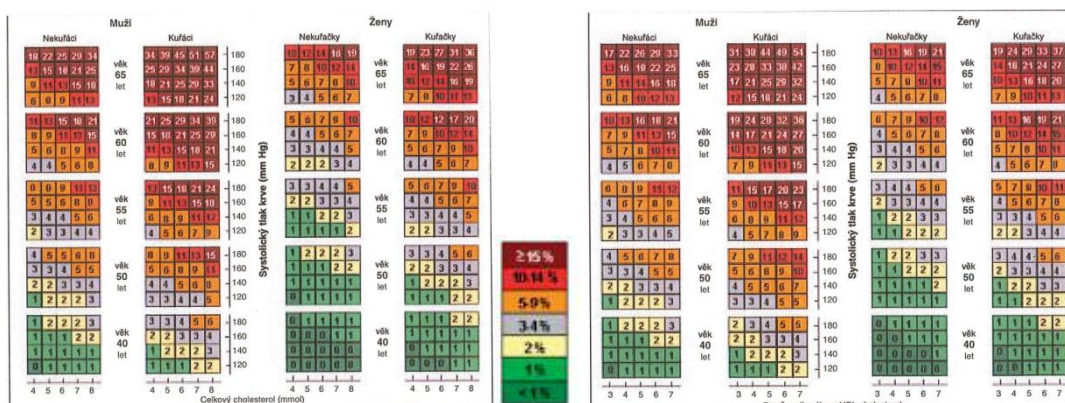
Obrázek 1: Stratifikace KV rizika do 4 kategorií. (9)

RF nebo poškození cílových orgánů nebo přítomnost nemoci	Normální TK	Vysoký normální TK	HT 1. stupně	HT 2. stupně	HT 3. stupně
Žádné RF	průměrné riziko	průměrné riziko	mírné přídavné riziko	střední přídavné riziko	vysoké přídavné riziko
1-2 RF	mírné přídavné riziko	mírné přídavné riziko	střední přídavné riziko	střední přídavné riziko	velmi vysoké přídavné riziko
3 nebo více RF, MS, poškození cílových orgánů nebo DM	střední přídavné riziko	vysoké přídavné riziko	vysoké přídavné riziko	vysoké přídavné riziko	velmi vysoké přídavné riziko
Manifestní KVO nebo renální onemocnění	velmi vysoké přídavné riziko	velmi vysoké přídavné riziko	velmi vysoké přídavné riziko	velmi vysoké přídavné riziko	velmi vysoké přídavné riziko

Pro určení celkového kardiovaskulárního rizika je také možné postupovat podle barevných **nomogramů** vycházejících z projektu **SCORE** (12) (obrázek 2), který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech.

U pacientů s předchozí diagnózou kardiovaskulárního onemocnění je celkové riziko tak vysoké, že propočítání SCORE nepoužíváme. Situace u diabetiků je obdobná. (64)

Obrázek 2: Tabulky SCORE . (12)



7. TERAPIE ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Léčba hypertenze vede k **významnému snížení kardiovaskulární mortality** a morbidity. Účinnost na celkovou mortalitu je sice významná, ale menší. Léčba hypertenze snižuje výskyt a úmrtnost na cévní mozkové příhody o 30-40%, snižuje výskyt srdečního selhání až o 50%, snižuje morbiditu a mortalitu na ICHS o 20%, brání vzniku srdeční hypertrofie při hypertenzi a při její přítomnosti může vést k její regresi, brání progresi hypertenze a vzniku maligní hypertenze, snižuje výskyt očních komplikací hypertenze, brání rozvoji nefrosklerózy, diabetické nefropatie a vzniku disekujícího aneurysmatu. (64)

7.1. Hlavní principy léčby arteriální hypertenze

Primárním a nejdůležitějším cílem léčby je **dlouhodobé snížení kardiovaskulárního rizika**. To vyžaduje nejen léčbu hypertenze, ale i léčbu dalších rizikových faktorů a přidatných onemocnění. (46)

Nedílnou součástí léčby hypertenze jsou zásahy do životosprávy. **Režimová opatření** je nutné doporučit všem pacientům. Ke změnám životního stylu, které prokazatelně přispívají ke snížení krevního tlaku a kardiovaskulárního rizika patří: zanechání kouření, snížení nadměrné konzumace alkoholu, snižování tělesné hmotnosti, dostatečná fyzická aktivita, snížení příjmu soli. Jsou doporučována i další opatření, jako je omezení stresu či různé dietní úpravy. (30)

Základem léčby hypertenze je **farmakologická terapie**. Léčbou se snažíme dosáhnout normalizace TK, tj. jeho snížení pod 140/90 mmHg. Snížení TK pod 130/80 mmHg je nutné u pacientů s diabetem mellitem (DM), metabolickým syndromem (MS), SCORE > 5%, renální dysfunkcí,

proteinurií, po infarktu myokardu (IM) a po CMP. U izolované systolické hypertenze starších osob je cílem rovněž dosažení systolického TK < 140 mmHg. (24)

Řada studií dokazuje **význam energické léčby hypertenze** (ADVANCE, UKPDS) a některé z nich i význam snížení vysokého normálního tlaku (CAMELOT)(64). Agresivní snížení krevního tlaku má zásadní význam u diabetiků. Přítomnost diabetu je spojena s vysokým kardiovaskulárním rizikem, a to již v rozmezí hodnot vysokého normálního krevního tlaku (130–139/85–89 mmHg). Studie HOT našla u diabetiků s cílovým diastolickým tlakem < 80 mmHg poloviční výskyt velkých kardiovaskulárních příhod ve srovnání se skupinou s cílovým diastolickým krevním tlakem < 90 mmHg. Tento nálezn je i v souladu se studií UKPDS, která rovněž prokázala menší výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků s agresivněji léčenou hypertenzí. Studie UKPDS také prokázala, že diabetici mají větší prospěch z léčby hypertenze než z ovlivňování glykemie. (11)

Algoritmus zahajování farmakologické léčby hypertenze a vysokého normálního TK shrnuje tabulka č.6. (37)

Tabulka č.6: Algoritmus zahajování farmakologické léčby u hypertenze. (37)

	Vysoké riziko *	Nízké riziko
TK 180/110 mmHg a více	ihned	ihned
TK 150-179/95-109 mmHg	ihned	do 1 měsíce
TK 140-149/90-94 mmHg	do 1 měsíce	do 3 měsíců
TK 130-139/85-89 mmHg	do jednoho měsíce	0

*manifestní KV a renální onemocnění, subklinické orgánové poškození, DM (1.typu s mikroalbuminurií a všichni 2.typu), metabolický syndrom, SCORE ≥ 5%

Doporučené léčebné postupy uvádějí jako **základní řadu antihypertenziv** inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), AT₁-blokátory, blokátory kalciových kanálů (BKK), diuretika (D) a beta-blokátory (BB). Tyto antihypertenziva jsou vhodná jak pro monoterapii,

tak i pro kombinační léčbu. **Antihypertenziva druhé volby**, alfa-blokátory, centrálně působící látky a přímé vazodilatátory, jsou určena ke kombinační léčbě hypertenze se základní řadou. Rozdělení na obě skupiny vychází ze závěrů klinických studií, které u antihypertenziv první řady prokázaly příznivý a vzájemně ekvivalentní dopad na prognózu nemocných. Pokles rozhodujících klinických ukazatelů (úmrtnosti a výskytu KV onemocnění) byl závislý především na poklesu krevního tlaku, a nikoli na užitém antihypertenzivu. Nejsou důkazy o obecné nadřazenosti kteréhokoliv antihypertenziva z první řady. Výběr se musí řídit přítomností přidružených chorob, předpokládanou snášenlivostí a farmakoekonomickými hledisky. (3)

Odhaduje se, že na snížení KV mortality a morbidity se z krátkodobého hlediska podílí asi z 85 až 90% vlastní pokles krevního tlaku a asi z 10 až 15% výběr antihypertenziva. Z pohledu dlouhodobé perspektivy ale hraje výběr antihypertenziva zřejmě mnohem významnější roli a poměr pokles tlaku vs. výběr antihypertenziva bude vyrovnaný. (51)

V komplexní terapii pacienta s vysokým krevním tlakem je **důraz kladen na kombinace antihypertenziv** a na léčbu doprovodnou. Při výběru antihypertenziva má stále větší význam metabolická neutralita, resp. pozitivita, která na přední místo klade ACEI a sartany. Do kombinační léčby jsou pak doporučeny BKK. V **doprovodné léčbě** je na prvním místě zdůrazňována kontrola cholesterolu, resp. parametrů metabolického syndromu. Zde je dominantní především postavení statinů. U pacientů s manifestním KV onemocněním by léčba měla být doplněna o antiagregační terapii. (51)

Výsledky **studie ASCOT-LLA** naznačily, že všichni pacienti s hypertenzí a minimálně třemi dalšími rizikovými kardiovaskulárními faktory by měli dostávat statinovou léčbu bez ohledu na hodnoty LDL-cholesterolu. (13)

7.2. Kombinační terapie vs. monoterapie

Monoterapie je schopna dosáhnout cílových hodnot TK pouze u 10–25 % pacientů. Setrvávání na monoterapii i při nedosažení cílových hodnot TK ohrožuje pacienta vznikem cerebrovaskulárních i kardiovaskulárních komplikací. Nedosáhneme-li normalizace krevního tlaku monoterapií s obvyklou dávkou léku, je vhodnější kombinovat lék s antihypertenzivem jiné třídy (nikoliv stejné třídy, jak se někdy mylně děje), než zvyšovat dávky monoterapie. (62)

Kombinační terapie spočívá v podávání dvou nebo více léčiv buď samostatně, nebo jako kombinace s fixní dávkou v jedné tabletě,

přičemž tato léčba je u většiny pacientů s hypertenzí nutná k dosažení cílového krevního tlaku.

V mnoha případech zlepšuje kombinační léčba úroveň kontroly krevního tlaku a také vyžaduje kratší dobu k dosažení cílového krevního tlaku se stejnou nebo lepší tolerancí pacientem než vyšší dávky monoterapie. (16)

Fixní kombinace nabízí řadu výhod. Jedná se především o zlepšení compliance pacientů, menší výskyt nežádoucích účinků, zvýšení účinnosti terapie a nižší náklady na léčbu. (20)

V našich podmínkách lékaři užívají kombinaci antihypertenziv přibližně v 60 %. Ve světle výsledků studie HOT se toto číslo jeví jako nedostatečné, neboť v této studii byla u 2/3 až 3/4 pacientů potřebná k dosažení cílových hodnot kombinace léků. (10)

Podle směrnic Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) a Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2007 je kombinační léčba indikována nejen u hypertoniků, jejichž systolický TK přesahuje cílové hodnoty sTK o > 20 mmHg nebo diastolický TK přesahuje cílové hodnoty dTK o > 10 mm Hg.

Ve velké Británii byla provedena **rozsáhlá meta-analýza** zahrnující 42 klinických studií. Tato meta-analýza měla za úkol porovnat účinnost kombinační terapie oproti monoterapii. Hodnotil se antihypertenzní účinek všech možných dvojkombinací z různých skupin antihypertenziv (beta-blokátory, diuretika, BKK, ACEI) oproti každé látce z kombinace zvlášť. Dále se zjišťovala účinnost kombinace antihypertenziv v porovnání s užitím jedné látky ve dvojnásobné koncentraci.

Výsledky meta-analýzy ukazují, že kombinace dvou látek z různých tříd antihypertenziv vedla až k pětinasobně vyššímu snížení krevního tlaku než při použití jedné látky v dvojnásobné koncentraci. Monoterapie v běžných dávkách redukuje diastolický tlak asi o 5 mmHg, což odpovídá snížení rizika případů ICHS o 25% a CMP o 35 %. Zdvojnásobení dávky sníží diastolický krevní tlak o 5-6 mmHg (o 29% nižší riziko případů ICHS a o 40% nižší riziko CMP). Kombinační terapie pak snížila diastolický krevní tlak o 5-9 mmHg. To znamená o 40% nižší riziko případů ICHS a o 54 % nižší riziko CMP. Z výsledků meta-analýzy jasně vyplývá, že **kombinační terapie v nízkých dávkách má vyšší účinnost a nižší toxicitu než léčba jedním antihypertenzivem ve vyšší dávce**. Dle této analýzy by měla být antihypertenzní terapie běžně zahajována kombinací antihypertenziv. (59)

Jako neoptimálnější kombinace se ukazuje **kombinace inhibitoru ACE a BKK**. Důkazy pro toto tvrzení přináší studie **ACCOMPLISH** (25). Studie ACCOMPLISH porovnávala účinek dvou fixních kombinací na snížení

kardiovaskulární mortality a morbiditu u hypertoniků s vysokým KV rizikem. Výsledky studie ukázaly, že léčba hypertenze založená na fixní kombinaci inhibitoru ACE (benazepril) a BKK (amlodipin) snižuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu o 20% více než léčba hypertenze založená na fixní kombinaci inhibitoru ACE (benazepril) a diuretika (hydrochlothiazid). Polovina pacientů dosáhla cílových hodnot TK užíváním pouze fixní kombinace v jedné tabletě, zbývajících 50% vyžadovalo přidání dalšího antihypertenziva. (11)

Důležité výsledky přinesla **studie ASCOT-BPLA** (15). Tato studie srovnávala léčbu hypertenze moderní strategií amlodipin plus perindopril oproti klasické léčbě atenolol plus thiazidové diuretikum u téměř 20 000 hypertoniků. Studie jasně potvrdila významnější přínos kombinace amlodipin plus perindopril ve snížení rizika mortality, cévní mozkové příhody, nově diagnostikovaného diabetu a koronárních příhod. Nejpoužívanější kombinace u nekomplikované hypertenze beta-blokátor – diuretikum tak ztratila svou výsadní pozici. (31)

Výsledky této převratné studie (ASCOT) vyvolaly řadu diskusí ohledně užívání beta-blokátorů. Na výsledky studie LIFE a ASCOT-BPLA zareagovaly Britská společnost pro hypertenzi a britský institut NICE tak, že BB zařadili až mezi léky čtvrté volby a označily je za léky nevhodné k zahájení léčby hypertenze.

Evropské, ale i české směrnice léčby hypertenze zdůrazňují následující **indikace kombinační léčby**: nemocní, jejichž cílové hodnoty TK činí < 130/ 80 mmHg, mezi které patří:

- ↪ nemocní s diabetem mellitem,
- ↪ nemocní s metabolickým syndromem,
- ↪ nemocní s poškozením cílových orgánů,
- ↪ nemocní s ledvinným nebo kardiovaskulárním onemocněním (pacienti s ICHS, pacienti po cévní mozkové příhodě),
- ↪ pacienti, jejichž celkové kardiovaskulární riziko podle SCORE činí ≥ 5 %. (62)

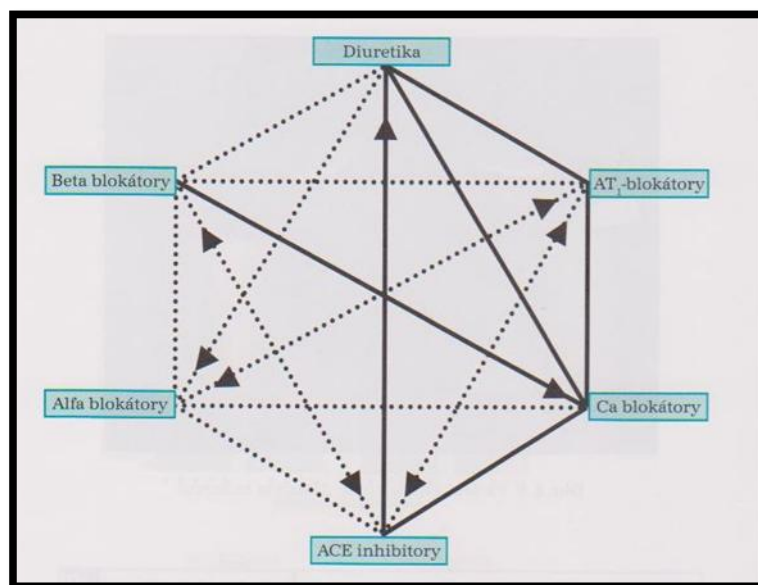
Pro **dvojkombinace** zůstal v evropských doporučení ponechán šestiúhelník, kde plné čáry ukazují doporučené dvojkombinace. Česká doporučení pak tento šestiúhelník nahradila čtvercem. K základnímu schématu v podobě čtverce přidávají ještě tato doporučení:

- 1) BB a non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů se nesmějí kombinovat,
- 2) BKK – DHP a non-DHP se nesmějí kombinovat,
- 3) BB a blokátory renin-angiotenzinového systému jsou lékem volby u ICHS nebo srdečního selhání,

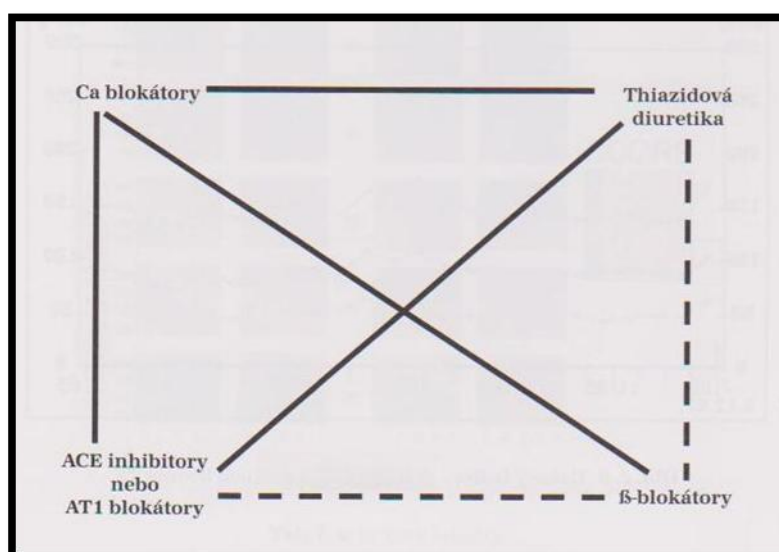
4) ACEI a sartany se mohou kombinovat u nemocných s klinicky významnou proteinurií. (62)

Základní antihypertenziva a jejich kombinace dle ESC/ESH 2007 popisuje obrázek č.3. Kombinace antihypertenziv podle Doporučení České hypertenzní společnosti jsou popsány na obrázku č.4.

Obrázek č.3: Základní antihypertenziva a jejich kombinace dle ESC/ESH 2007. (46)

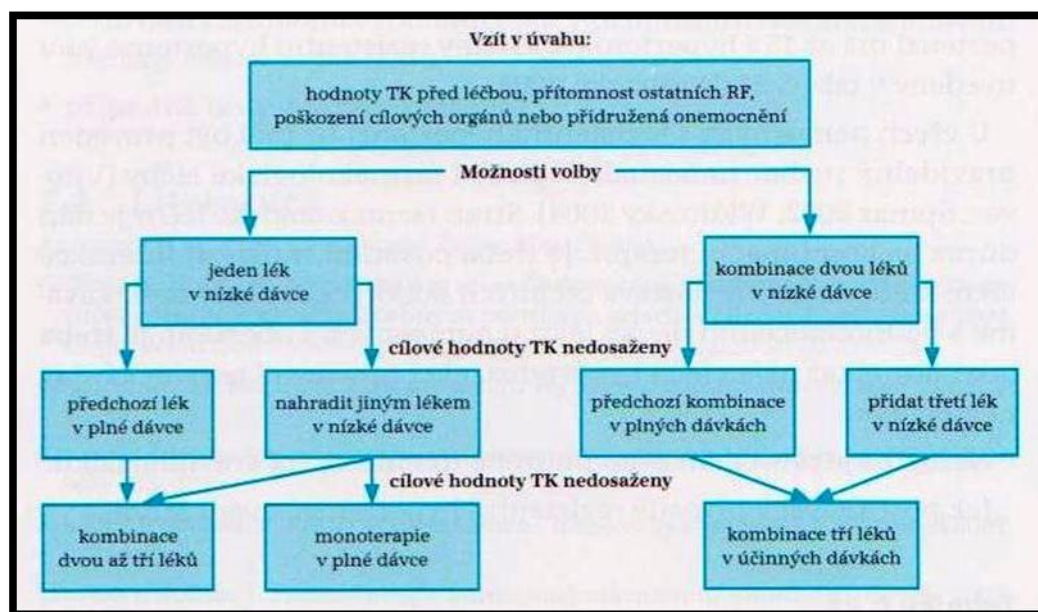


Obrázek č.4: Kombinace antihypertenziv podle Doporučení České hypertenzní společnosti. (46)



Obrázek č.5 znázorňuje doporučený algoritmus léčby hypertenze monoterapií a kombinovanou terapií.

Obrázek č.5: Rozhodnutí mezi monoterapií a kombinovanou terapií hypertenze. (46)



7.3. Léčba AH u velmi starých hypertoniků

Dosud nebylo známo, zda léčba hypertenze velmi starých osob přináší příznivé účinky. Studie HYVET (39) představuje první prospektivní, dvojitě slepou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby v této věkové skupině (80 let a více).

Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze u velmi starých osob, která se opírá o indapamid (s prodlouženým uvolňováním), ke kterému byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší **výrazně příznivý účinek u velmi starých hypertoniků** a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a snížení incidence srdečního selhání. (61)

7.4. Výzkum nových antihypertenziv

Nové látky se zaměřují **především na ovlivnění RAA** (renin-angiotenzin-aldosteron) **systemu**. V současné době jsou zkoušeny inhibitory aldosteron-syntázy, což je klíčový enzym pro tvorbu aldosteronu. V experimentálním stadiu se nalézají snahy a zvýšit aktivitu ACE₂, který

konvertuje účinný angiotenzin II na angiotenzin 1-7. Tento peptid vykazuje vazodilatační, natriuretický a protizánětlivý účinek. (64)

Angiotenzin II vykazuje stimulující efekt na expresi růstových faktorů zprostředkovaný vazbou na AT₁-receptory. Dochází ke zvýšené aktivaci epidermálního růstového faktoru (EGF) a z krevních destiček odvozeného růstového faktoru (PDGF). Nedávno byl vyvinut specifický inhibitor EGF receptor tyroxin-kinázy. Jeho aplikace v experimentu vede ke snížení ledvinného poškození modelu diabetické nefropatie u potkanů. (64)

Již řadu let se nalézá v experimentálním stadiu **vakcína proti systému RAA**. Hlavním přínosem vakcíny vyvíjené pod názvem CYT006-AngQb by mělo být zlepšení kontroly krevního tlaku u pacientů s nízkou compliance (36). Lék by stačilo aplikovat zhruba jednou za čtvrt roku. Bylo zjištěno, že aplikace 300 µg této vakcíny redukovala krevní tlak v časných ranních hodinách. Tento razantní účinek vakcíny v ranních hodinách by měl redukovat incidenci iktu i případů intacerebrální hemorragie, které jsou spojeny se vzestupem krevního tlaku, k němuž dochází obvykle právě v ranních hodinách. (14)

Imunizace proti angiotenzinu II může nabídnout cennou alternativu ke konvenční léčbě hypertenze. Vakcína má relativně dlouhodobý účinek a nevyžaduje denní dávkování. Léčba hypertenze pomocí vakcíny je tedy možná, ale prozatím v nejbližší budoucnosti nedostupná. (1, 31)

8. JEDNOTLIVÉ SKUPINY ANTIHYPERTENZIV

8.1. Diuretika

Diuretika jsou v léčbě hypertenze používána od konce 40. let 20. století. Jsou to účinná antihypertenziva zejména u nemocných s mírnou a středně těžkou hypertenzí. Snižují kardiovaskulární mortalitu i morbiditu. (56)

Výhodou diuretik je jejich dobrá snášenlivost, dostatečný průkaz o zlepšení prognózy léčených hypertoniků obecné populace i starších nemocných se systolickou hypertenzí. (3)

V počátečních fázích terapie je jejich účinek dán především snížením extracelulárního objemu, později vyvolávají pokles periferní cévní rezistence a při dlouhodobém podávání se uplatňují oba tyto mechanismy. (30)

Jednotlivé skupiny diuretik se liší místem svého působení v nefronu. V léčbě hypertenze se využívají především thiazidová diuretika. Přehled všech skupin diuretik uvádí tabulka č.7.

Tabulka č.7: Přehled diuretik.

Thiazidy a jim příbuzná diuretika	hydrochlorothiazid, chlorthalidon, metipamid, indapamid
Kličková diuretika	furosemid, torasemid
Kalium šetřící diuretika	amilorid, triamteren
Antagonisté aldosteronu	spironolakton, eplerenon

Kombinací diuretik s různou lokalizací působení v nefronu lze jednak **zesílit** jejich natriuretický a diuretický **účinek**, jednak **kompensovat** jejich nežádoucí vedlejší účinky na vodní, elektrolytovou a acidobazickou rovnováhu.

S diuretiky byla provedena řada studií. Studie v trvání 3-5 let (EWP-HE, MRC, HAPPHY, HDFP, SHEP) ukazují cca 6 nových diabetiků ročně navíc na 1000 osob při léčbě hydrochlorothiazidem, resp. o cca 1-2 % diabetiků více za celé období. Každý lékař předepisující antihypertenziva by si měl být vědom, že snížení výskytu diabetu lze dosáhnout podáním inhibitorů ACE, AT₁-blokátorů a v kombinaci s kalciovými blokátory. Pokud není jednoznačný důvod kardiální, neměl by podávat diuretika a beta-blokátory. (48)

8.1.1. Thiazidy a jim příbuzná diuretika

Diuretika thiazidové řady inhibují transportní iontové kanály v distálním nefronu a inhibují zpětnou resorpci sodíku a druhotně i vody. K léčbě hypertenze užíváme nižší dávky thiazidů, které mají jen malý negativní metabolický efekt. I tyto malé dávky mohou vést k depleci kalia, proto je výhodná kombinace s kalium šetřícími diuretiky. (3)

Mezi zástupce této skupiny antihypertenziv patří **hydrochlorothiazid**, **chlorthalidon** a chemickou strukturou lišící se diuretika s vazodilatačním efektem **indapamid** a **metipamid**. Ve srovnání s hydrochlorothiazidem a chlorthalidonem nezasahují poslední dvě zmíněné látky do glukózové tolerance a do metabolismu lipidů. (31)

Indikací k léčbě thiazidovými diuretiky **je** arteriální hypertenze jakékoliv etiologie. K léčbě hypertenze u diabetiků 2. typu jsou indikovány jen v kombinaci. Účinku thiazidů na zvýšenou resorpci kalcia se využívá v léčbě hyperkalciurií, nefrolitiázy a u stavů s nedostatkem vápníku v organismu. Mezi **nežádoucí účinky** thiazidových diuretik patří poruchy utilizace glukózy a ovlivnění inzulínové senzitivity, hypokalémie, hypomagnezémie, hyperurikémie, zvýšení cholesterolu a hyponatrémie. (64) **Kontaindikace** jsou uvedeny v tabulce č.8.

Tabulka č.8: Kontraindikace thiazidových diuretik. (64)

Absolutní kontraindikace	dna, přecitlivělost na lék, pokles glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s, jaterní koma nebo prekoma
Relativní kontraindikace	těhotenství, laktace, MS, DM, porušená glukózová tolerance, dehydratace, metabolická alkalóza, hyponatrémie, hypokalémie, hyperkalcémie

8.1.2. Kličková diuretika

Vedoucí látkou této skupiny je **furosemid**. Dalšími zástupci jsou např. torasemid a kyselina etakrynová. Kličková diuretika inhibují kotransport $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Cl}^-$ v silném úseku vzestupného raménka Henleovy kličky. Jsou to látky se silným, rychle nastupujícím účinkem.(27)

Indikací k léčbě furosemidem je těžší renální insuficience s poklesem glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s, akutní i chronické srdeční selhání, edémové stavy a rezistence na thiazidy. Jeho účinek na vylučování kalcia je využíván v léčbě hyperkalcémií (69). **Nežádoucí účinky** jsou podobné jako u thiazidových diuretik, u furosemidu jsou méně vyjádřené, liší se svým vlivem na vylučování kalcia a magnézia.

Kontraindikací k podávání kličkových diuretik je přecitlivělost na toto léčivo, porucha vodní a elektrolytové rovnováhy, porucha odtoku moči při obstrukci močových cest. Furosemid nelze podávat nemocným v jaterním komatu nebo prekomatu, v graviditě, při laktaci a při selhání funkce jater a ledvin v důsledku poškození nefrotoxickými látkami.(63,31)

8.1.3. Diuretika šetřící kalium

Diuretika šetřící kalium působí ve sběrných kanálcích. Z hlediska účinku je možné do této skupiny zařadit i antagonisty aldosteronu – spironolakton a eplerenon. Hlavním zástupcem je **amilorid**. Využívá se hlavně k léčbě hypertenze s hyperaldosteronismem a k prevenci nebo léčbě hypokalémie indukované thiazidy. (64)

8.1.4. Antagonisté aldosteronu

Jejich účinek se dá rovněž označit jako diuretický účinek šetřící kalium. Tyto látky inhibují vazbu mineralokortikoidů na cytoplazmatický receptor v buňkách distálního tubulu a biosyntézu aldosteronu v nadledvinkách.

Patří sem **spironolakton** a **eplerenon**. Předností blokátorů aldosteronu je jejich kardio- a renoprotektivní účinek. Obě dvě látky musí být podávány s diuretikem ke snížení rizika hyperkalémie. (64)

8.2. Beta-blokátory

Beta-blokátory patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardiovaskulárním postižením. (54)

Mechanismem jejich **účinku** je inhibice adrenergických receptorů β . Kardioselektivní beta-blokátory mají vyšší afinitu k β_1 receptorům, neselektivní beta-blokátory inhibují β_1 i β_2 receptory. Některé beta-blokátory mohou vedle převažující blokády receptorů β mírně stimulovat, což snižuje terapeutickou odpověď. Pro výběr beta-blokátoru mají význam vedle afinity k β_1 či β_2 receptorům (tj. stupně selektivity), délky účinku, také jeho přídatné vlastnosti vedoucí k vazodilataci. Vazodilatační efekt bývá zprostředkován nejčastěji současnou blokádou alfa-receptorů.(3)

Pro metabolismus a účinek jsou rovněž důležité lipofilní a hydrofilní vlastnosti beta-blokátorů. Za nejpodstatnější mechanismus hypotenzního účinku je považováno **snížení srdečního výdeje** v důsledku blokády srdečních β_1 -receptorů, což má za následek pokles srdeční frekvence a snížení kontraktility myokardu, a to vede ke zmenšení nároků myokardu na kyslík. (57,31)

Rozdělení beta-blokátorů a jejich využití uvádí tabulka č.9. (57)

Tabulka č.9: Rozdělení beta-blokátorů. (57)

	Zástupci	Indikace
Neselektivní bez ISA	metipranolol	dnes málo užívaný u HT
	sotalol	hlavně jako antiarytmikum
Neselektivní s ISA	bopindolol	v léčbě HT mladších jedinců a sportovců
	pindolol	stejně jako bopindolol
Selektivní bez ISA	atenolol	hlavně u HT
	betaxolol	v léčbě HT a AP
	bisoprolol	hlavně v léčbě CHSS a po IM
	esmolol	injekční jako antiarytmikum
	metoprolol tartarát	dnes hlavně forma SR u HT, po IM, AP
	metoprolol sukcinát	forma ZOK u CHSS
	nebivolol	v léčbě CHSS
	talinolol	sporadicky předepisován u HT
Selektivní s ISA	acebutolol	v léčbě HT a AP
	celiprolol	v léčbě HT a AP
Blokátory β i a	carvedilol	v léčbě CHSS
	labetalol	není registrován v ČR

SR = slow release, ZOK = zero order kinetics

8.2.1. Terapeutické využití beta-blokátorů

Beta-blokátory jsou jedním ze základních léků **v terapii hypertenze**. Volba určitého přípravku závisí na typu hypertenze a také na přidružených onemocnění. V indikaci **nekomplikované hypertenze** však jako léky první volby BB volíme jen **výjimečně**. Naopak u nemocných s chronickým srdečním selháním, po infarktu myokardu a u závažných arytmií jsou jasně indikovány, nepodáme je pouze v případě závažných kontraindikací. (54)

Beta-blokátory podporují růst tělesné hmotnosti, vykazují nežádoucí vliv na lipidy a zvyšují v porovnání s jinými antihypertenzivy vznik nového diabetu během léčby. Proto nejsou vhodné u hypertoniků s četnými

metabolickými rizikovými faktory včetně pacientů s metabolickým syndromem a jeho hlavními složkami. (64)

Beta-blokátory snižují mortalitu nemocných **se srdečním selháním o 36 %**. Kombinace léčby inhibitory ACE s beta-blokátory má pak největší vliv na celkovou mortalitu, neboť ji snižuje o 46%. Beta-blokátory vedou také k prevenci srdeční remodelace. Řada studií (COPERNICUS, SENIORS) jasně prokázala snížení celkové mortality u nemocných s chronickým srdečním selháním. V současné době se léčbě chronického srdečního selhání používá **bisoprolol, carvedilol**, retardovaný **metoprolol ZOK** a **nebivolol**. (64)

K hlavním výhodám beta-blokátorů patří jejich **kardioprotektivní a antiischemický** účinek. Tyto účinky lze plně využít v léčbě anginy pectoris nebo některých arytmií, které jsou spojeny s hypertenzí (57). Beta-blokátory snižují u nemocných po infarktu myokardu nejen výskyt náhlé smrti, ale také výskyt reinfarktů. Podávání beta-blokátorů je základní léčbou v sekundární prevenci po IM. (69)

8.2.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace

Nežádoucí účinky se zpravidla nevyskytují u více než 10% nemocných léčených beta-blokátory. Léčba beta-blokátory může vést k pocitům únavy, poruchám spánku, bronchospasmu, pocitu chladu v končetinách, závratím, svalové slabosti, klaudikacím, parestézii, suchu v ústech, nauze. Muži středního věku udávají někdy snížení potence. Občas se vyskytuje AV-blok nebo arytmie. Náhlé přerušení léčby může způsobit rebound fenomén. Dále jsou to metabolické nežádoucí účinky, kdy dochází k negativnímu ovlivnění hladiny lipidů.(31) Absolutní a relativní kontraindikace popisuje tabulka č.10. (54)

Tabulka č.10: Absolutní a relativní kontraindikace beta-blokátorů. (54)

Relativní kontraindikace	CHOPN, ICHDK, bradykardie pod 50/min., metabolický sy., porušená glukózová tolerance, diabetes mellitus, sportovci a fyzicky aktivní osoby
Absolutní kontraindikace	astma bronchiale, AV blokády II. a III. stupně, akutní srdeční selhání

8.3. Blokátory kalciových kanálů

BKK II. generace jsou účinná antihypertenziva s pozvolným nástupem i odezníváním účinku, což eliminuje aktivaci sympatiku a renin –

angiotenzinové aktivity. Důležitá je **významná redukce kardiovaskulární mortality a morbidity**. Předností BKK je neutrální vliv na metabolické rizikové faktory pro kardiovaskulární onemocnění. (50)

Blokátory kalciových kanálů jsou heterogenní skupinou farmak. Společným **mechanismem účinku** blokátorů kalciových kanálů je vazba na kalciový kanál typu L v sarkolemě či sarkoplazmatickém retikulu kardiomyocytu, v sinusovém uzlu, převodním systému a v buňkách hladké cévní svaloviny. Svou vazbou na jednotlivé struktury se BKK vzájemně liší. (3)

Na základě farmakologických účinků, chemické struktury, místa vazby na vápníkové kanály a lipofility dělíme BKK do tří základních tříd – **dihydropyridiny, fenylalkylaminy a benzothiazepiny**, a dvou generací. Dříve existovala ještě třetí generace látek, do které se zařazoval amlodipin a lacidipin. Dnes již samostatnou třídu netvoří. Dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů působí více selektivně na cévy, vyvolávají vazodilataci a tím pokles krevního tlaku. Fenylalkylaminy (verapamil) vedle vazodilatačního účinku mají i negativní inotropní, chronotropní a bathmotropní účinek. Benzothiazepiny (diltiazem) stojí svým účinkem blíže verapamilu než k nifedipinu. Hlavní skupiny a generace BKK popisuje tabulka č. 11. (64)

Tabulka č.11: Hlavní skupiny a generace BKK. (64)

Skupina	1. generace	2. generace
Fenylalkylaminy	verapamil	verapamil SR
Benzothiazepiny	diltiazem	diltiazem SR
Dihydropyridiny	nifedipin	nifedipin GITS, nifedipin XL, amlodipin, isradipin SRO, barnidipin, felodipin, lacidipin, lercainidipin, nitrendipin, nilvadipin, nisoldipin, nimodipin

8.3.1. Terapeutické využití blokátorů kalciových kanálů

Příznivé účinky blokátorů kalciových kanálů, především na snížení fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod a tím i na celkovou kardiovaskulární mortalitu, byly prokázány řadou velkých multicentrických studií (STOP Hypertension 2, NORDIL, INSIGHT). U nemocných **s arteriální hypertenzí** indikujeme blokátory kalciových kanálů zejména u hypertoniků vyššího věku včetně izolované systolické

hypertenze a dále u hypertenzí s přidruženými chorobami jako jsou dyslipidémie, diabetes mellitus, ischemická choroba periferních tepen, cévní mozková onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory, variantní anginou pectoris a renálním postižením. (31)

Antiarytmického účinku verapamilu a diltiazemu využíváme v léčbě **hypertenze se síňovými arytmiemi** a jejich negativního inotropního efektu u **hypertrofické kardiomyopatie**. Selektivního účinku nimodipinu, resp. isradipinu na mozkovou cirkulaci využíváme v léčbě vazospasmů u hypertenze provázející nitrolební a subarachnoidální krvácení. Dobrou účinnost vykazují BKK v léčbě **chronické stabilní námahové anginy pectoris** a **němé myokardiální ischemie**, kde se často kombinují s beta-blokátory. Amlodipin (studie PRAISE) a felodipin (studie V-Heft III) mají neutrální účinek na myokard a lze je použít v léčbě anginy pectoris a hypertenze. V léčbě chronického srdečního selhání jsou blokátory kalciových kanálů méně vhodné než ostatní antihypertenziva. Volíme je pouze v situaci, kdy léky volby u chronického srdečního selhání nebudou ke kontrole hypertenze postačovat.

Blokátory kalciových kanálů vykazují i řadu **organoprotektivních účinků** – vazoprotektivní, kardioprotektivní, renoprotektivní, antiaterogenní. Řada placebem kontrolovaných nebo srovnávacích studií prokázala příznivý vliv BKK na tloušťku intimy a média u karotických arterií. Ve studii ELSA byl prokázán vliv na regresi hypertrofie levé srdeční komory stejného rozsahu jako po beta-blokátoru atenololu. (64).

8.3.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky verapamilu a diltiazemu je **bradykardie** a **atrioventrikulární (AV) blokáda**. Verapamil vyvolává někdy u starších osob zácpu. Mezi obecné nežádoucí účinky BKK patří zarudnutí a pocit tepla v obličeji, bolesti hlavy a otoky. Vzácné jsou alergické reakce, svalové křeče a myalgie. (30,31) Kontraindikace shrnuje tabulka č.12. (57)

Tabulka č.12 : Kontraindikace blokátorů kalciových kanálů. (57)

	Dihydropyridiny	Diltiazem	Verapamil
AV blok II. a III. stupně	0	+	+
Kardiogenní šok	+	+	+
Sinoatriální blok	0	+	+
Sick sinus syndrom	0	+	++
Srdeční selhání	0	+	+
WPW syndrom	+/0	+	+
Bradykardie pod 55/min	0	+	+

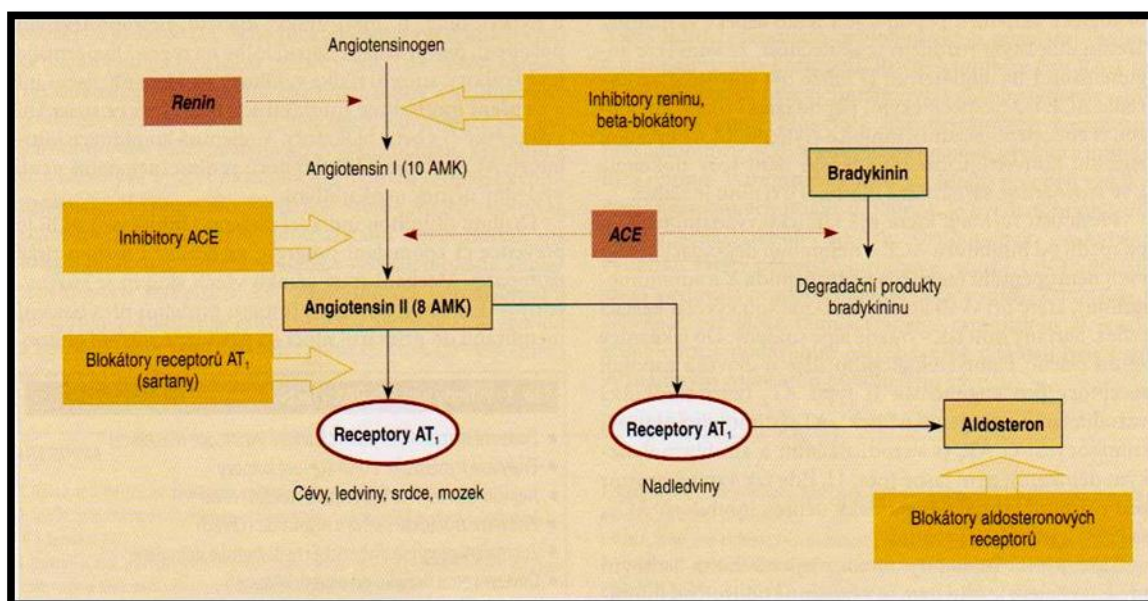
+ kontraindikace 0 neovlivňuje

8.4. Osa renin-angiotenzin-aldosteron a možnosti její blokády

Velmi důležitým regulačním mechanismem k udržení homeostázy a zajištění optimální cirkulace je **system renin-angiotenzin-aldosteron**. Osa RAA je zodpovědná za dlouhodobou kontrolu dvou životně důležitých veličin – krevního tlaku a vnitřního prostředí. Platí, že v řadě patologických situací, jakými jsou hypertenze, srdeční selhání, cukrovka, fibrilace síní, myokardiální ischemie, je systém dlouhodobě stimulován a je nutno ho tlumit. Negativní dopad chronické hyperaktivace osy RAA se projeví v ještě širší paletě maligních změn, jakými jsou retence sodíku a vody, vazokonstrikce, nekróza a apoptóza kardiomyocytů, proliferace vaziva v cévní stěně a v myokardu, inhibice fibrinolýzy, aktivace sympatiku. Výsledný vzestup TK je pak souhrou zvýšení objemu cirkulující tekutiny i nadměrného periferního odporu. (5)

Osu RAA je možné inhibovat **beta-blokátory, blokátory aldosteronových receptorů, ACEI, sartany a inhibitory reninu**. Efekt beta-blokátorů na inhibici osy RAA je slabý, postihuje totiž pouze jednu složku stimulace systému. Optimální inhibici zajišťují tedy látky ze skupiny ACEI, sartanů a inhibitorů reninu. I když je mechanismus účinku všech tří skupin podobný, najde se řada klinicky významných odlišností v účincích i ve snášenlivosti. (5)

Obrázek 6: Osa RAA a možnosti její blokády. (5)



8.4.1. Inhibitory ACE

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu patří k základním třídám antihypertenziv vhodným jak pro monoterapii, tak pro kombinační léčbu. Jsou to antihypertenziva inhibující přeměnu angiotenzinu I na vlastní účinnou látku angiotenzin II. Inhibice také zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů (bradykininu). Mechanismus jejich působení je komplexní a zahrnuje následující faktory: inhibici tvorby angiotenzinu II, druhotně snížení sympatoadrenální aktivity a sekrece aldosteronu. (31)

Inhibitory ACE mají řadu výhod a tím zaujímají mezi antihypertenzivy významné místo. Tyto látky mají významný vliv na regresi srdeční a cévní hypertrofie, zlepšují prognózu u nemocných se srdečním selháním, potenciálně zlepšují inzulínovou senzitivitu a snižují riziko vzniku diabetu mellitu, způsobují pokles periferní cévní rezistence bez reflexního zvýšení srdeční frekvence a srdečního výdeje, mají renoprotektivní účinky, jsou bez nežádoucího vlivu na glycidový a lipidový metabolismus a zabraňují vzniku srdeční dilatace a remodelace. (30,31)

Inhibitory ACE můžeme klasifikovat podle různých hledisek. Klasifikaci a jednotlivé zástupce popisuje tabulka č. 13.

Tabulka č.13: Klasifikace inhibitorů ACE.

Dělení podle		
chemické charakteristiky ligandu,	thiolová skupina	captopril
	karboxylová skupina	cilazapril,enalapril, imidapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril
	fosfinoylová skupina	fosinopril
farmakokinetických vlastností	aktivní léky	captopril
	neaktivní léky	(enalapril-enalaprilát, ramipril-ramiprilát,...)
	přímo aktivní, nemetabolizující se léky	lisinopril
biologického času eliminace	krátkodobě působící	captopril (3xdenně)
	střednědobě působící	enalapril, benazepril (2xdenně)
	dlouhodobě působící	cilazapril, lisinopril, perindopril, ramipril (1xdenně)

Pro inhibitory ACE existují doklady o tom, že snížení větších koronárních příhod je **nezávislé na snížení krevního tlaku**. Léčba inhibitory ACE snižuje relativní riziko cévních mozkových příhod o 19%, ICHS o 16% a srdečního selhání o 27% při každém snížení krevního tlaku o 5 mmHg. Navíc vykazují inhibitory ACE protektivní účinek nezávislý na snížení krevního tlaku oproti ICHS. Snížení relativního rizika pro tento kardioprotektivní účinek ACEI činí 9%. Takový účinek AT₁-blokátory nemají. (64)

8.4.1.1. Terapeutické využití inhibitorů ACE

Inhibitory ACE jsou velmi důležitou skupinou látek pro léčbu arteriální hypertenze. Existuje celá řada studií prokazujících stejnou účinnost léčby hypertenze inhibitory ACE a léčby hypertenze diuretiky a beta-blokátory (studie STOP 2, CAPP). Indikace inhibitorů ACE v léčbě hypertenze shrnuje tabulka č. 14. (64)

Tabulka č.14: Indikace inhibitorů ACE v léčbě hypertenze. (64)

♣ hypertenze + chronické srdeční selhání
♣ hypertenze + echokardiograficky dokázaná systolická dysfunkce levé srdeční komory i bez klinických známek srdečního selhání
♣ po akutním IM
♣ diabetická i nediabetická nefropatie
♣ metabolický syndrom, porušená glukózová tolerance, diabetes mellitus
♣ proteinurie/mikroalbuminurie
♣ ateroskleróza karotid
♣ hypertrofie levé srdeční komory
♣ fibrilace síní

Inhibitory ACE jsou vhodné i u hypertenze rezistentní na běžnou léčbu, u hypertenzní krize, u hypertenze spojené s hyperlipoproteinémií. Inhibitory ACE jsou **základním lékem volby** u nemocných s **chronickým srdečním selháním**. Výrazně snižují úmrtnost u nemocných s manifestními projevy srdečního selhání se sníženou i s normální ejekční frakcí. Jsou indikovány u všech symptomatických nemocných (NYHA II-IV) a u asymptomatických nemocných (NYHA I) se sníženou ejekční frakcí levé komory. (57,31)

Významnou indikací pro podávání inhibitorů ACE je **ischemická choroba srdeční**, zejména stavy po infarktu myokardu. Jak podání v subakutní fázi infarktu, tak užití v odstupu, tedy v chronické fázi choroby, vedla léčba ACEI k poklesu úmrtnosti řádově o pětinu. Ze stejných důvodů jsou inhibitory ACE indikovány u nemocných po překonané mozkové příhodě či po tranzitorní mozkové ischemii. (53)

Z pohledů výsledků studie PEACE, EUROPA a meta-analýzy studií HOPE, EUROPA A PEACE se jeví inhibitory ACE jako léky volby trvale u všech nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Nicméně je pravděpodobné, že u nemocných s nízkým rizikem, již revaskularizovaných, léčených optimálně statiny, beta-blokátory a protidestickovou léčbou, bude přínos inhibitorů ACE nižší (jako ve studii PEACE). (64)

ACE inhibitory **zpomalují** progresi diabetické nefropatie a **oddalují vznik ledvinného selhání**. Pro jejich **nefroprotektivní** působení hovoří i skutečnost, že zpomalují zhoršování ledvinné funkce i u normotenzních diabetiků. Inhibitory ACE jsou léky volby u nemocných s hypertenzí a

diabetem vykazujících známky nefropatie např. v podobě mikroalbuminurie. ACEI jsou rovněž léky volby při parenchymatózním onemocnění ledvin, provázeným proteinurií nebo renální insuficiencí a také zpomalují progresi ledvinného onemocnění u pacientů bez diabetu. (69,31)

8.4.1.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace

Inhibitory ACE mohou vést po užití první dávky ke vzniku **hypotenze**. Při léčbě inhibitory ACE může dojít ke **zhoršení ledvinných funkcí** a to především u nemocných s chronickou ledvinnou nedostatečností a s chronickým srdečním selháním. U 5-10% nemocných se může objevit **suchý kašel**. Mezi další nežádoucí účinky patří hyperkalémie, angioneurotický edém, závratě, pruritus, únavnost, slabost.

Kontraindikací k léčbě inhibitory ACE je oboustranná stenóza renálních arterií a při jediné ledvině jednostranná stenóza renální arterie, dále pak stenóza aorty, angioneurotický edém, primární hyperaldosteronismus, těžká insuficience ledvin, 2. a 3. trimestr těhotenství a kojení. (31)

8.4.2. AT₁-blokátory (sartany)

AT₁-blokátory patří mezi velmi účinná antihypertenziva, vhodná pro zahájení léčby i dlouhodobé užívání. Je dobré připomenout, že se jedná o skupinu **s vlastním mechanismem účinku** a nemělo by se na ně pohlížet jako na ACEI, po kterých se nekašle, a automaticky je zaměňovat (po podání ACEI se dosahuje i takových účinků, které po podání sartanů nenastávají). (34)

Sartany vděčí za svůj antihypertenzní účinek **selektivní inhibici receptoru AT₁** pro angiotenzin II (odtud alternativní označení – blokátory AT₁-receptorů nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II apod.). Při této blokádě dochází k omezení stimulace receptoru AT₁, který je zodpovědný za většinu negativních dopadů angiotenzinu II. Naopak je ponecháván neblokovaný receptor AT₂, jehož stimulace je potenciálně přínosná, neboť zvyšuje produkci NO a prostacyklinu. Blokáda AT₁ - receptorů nevede k inhibici kininázy a tím ke zvýšení hladiny bradykininu. (26)

K léčebným účelům se využívají jak látky **1. generace** (losartan, valsartan), tak látky **2. generace** (candesartan, irbesartan, eprosartan, tasosartan a telmisartan). Léčba AT₁-blokátory snižuje relativní riziko

cévních mozkových příhod o 26%, ICHS o 17% a srdečního selhání o 12% při každém snížení krevního tlaku o 5 mmHg.

8.4.2.1. Terapeutické využití AT₁-blokátorů

Nejčastější indikací sartanů je **arteriální hypertenze**. Na základě dostupných dat je tato třída látek řazena mezi léky první volby. Mají příznivý metabolický efekt, výrazný dopad léčby na regresi hypertrofie levé komory, snižují riziko vzniku či recidivy fibrilace síní a zlepšují morbiditně-mortalitní ukazatele ve srovnání s diuretiky, beta-blokátory či s druhou řadou antihypertenziv. (53)

Sartany jsou lékem první volby u všech hypertoniků s hypertrofií levé komory, u všech nemocných s diabetem mellitem 2. typu a přednost by měly mít u nemocných po cévní mozkové příhodě.

U chronického srdečního selhání jsou antagonisté receptorů AT₁ alternativou léčby zejména v případě, kdy nejsou tolerovány inhibitory ACE, jejich dopad na zlepšení prognózy je však významně nižší. AT₁-blokátory nezvyšují hladinu bradykininu, o což je výsledný účinek bohužel ochuzen. Snad proto byly výsledky prvních studií s losartanem a valsartanem (ELITE II i VAL-HEFT) velmi rozpačité. Rehabilitaci účinku sartanů přinesla až **studie CHARM**. Candesartan u nemocných netolerujících inhibitory ACE či při jeho přidání ke stávající léčbě inhibitorem ACE snížil kardiovaskulární úmrtnost o 15-17 %, výskyt kardiovaskulárních onemocnění poklesl asi o 30 %. (4)

AT₁-blokátory se také doporučují těm nemocným po infarktu myokardu, u kterých je indikováno podávání ACE inhibitorů, nemocný je však netoleruje pro suchý kašel. Důležitou indikací sartanů je **prevence či zpomalení progresu diabetické i nediabetické nefropatie**. Studie RENAAL a IRMA prokázaly, že AT₁-blokátory mají **nefroprotektivní efekt** ve srovnání s placebem u pacientů s diabetem mellitem 2. typu bez ohledu na ovlivnění výšky krevního tlaku. Studie MARVAL a IDNT prokázaly tento účinek i ve srovnání s amlodipinem. (57,31)

8.4.2.2. Nežádoucí účinky a kontraindikace

Mezi **nežádoucí účinky** patří jen závratě, nauzea a ojediněle kašel. AT₁-blokátory vedou ale ke kašli daleko méně často než inhibitory ACE. AT₁-blokátory představují **nejlépe tolerovaná** antihypertenziva.

Absolutní kontraindikací je těhotenství, hyperkalémie, bilaterální stenóza ledvinných tepen nebo stenóza ledvinné tepny solitární ledviny,

angioneurotický edém. Relativní kontraindikace je u žen ve fertilním věku bez účinné antikoncepce. (64)

8.4.2.3. Kombinace inhibitorů ACE a sartanů

Kombinace ACEI a sartanů vychází z faktu, že angiotenzin II, zvláště při dlouhodobé aktivaci systému RAA, vzniká alternativními cestami mimo konvertující enzym, a takto vzniklý angiotenzin II lze blokovat pomocí sartanů. Naopak ACEI brání deaktivaci vazodilatačního bradykininu se zachováním jeho protektivního vlivu na endotel. (58)

Kombinační léčba inhibitory ACE a sartany, která má své patofyziologické opodstatnění, je indikována v léčbě kardiovaskulárních onemocnění v případě hypertenze s přítomností proteinurie a nedosaženého cílového TK, u srdečního selhání v případě nedosažení cílového TK při maximální léčbě včetně diuretik, anebo v případě kontraindikace beta-blokátorů. V léčbě nemocných s akutním infarktem myokardu či v sekundární prevenci ICHS se tato kombinace neosvědčila a není indikována. (58)

Studie ONTARGET porovnávala účinnost ramiprilu (inhibitor ACE), telmisartanu (sartan) či jejich kombinace v prevenci kardiovaskulární mortality a morbidity u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, druhá podstudie programu ONTARGET, (studie TRANACENDENT) hodnotila účinnost telmisartanu u pacientů netolerujících inhibitory ACE. (29)

Výsledky studie ONTARGET dokumentují srovnatelný účinek telmisartanu a ramiprilu u pacientů s vysokým KV rizikem. Navíc léčba telmisartanem byla provázena nižším výskytem nežádoucích účinků. (21)

Výsledky studie ONTARGET mají zásadní význam pro sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění, protože byla přesvědčivě prokázána účinnost a vynikající snášenlivost představitele nové lékové skupiny – **telmisartanu** – v této indikaci u širokého spektra rizikových pacientů. (21)

Druhý závěr vyplývající ze studie ONTARGET je bohužel zklamáním. **Kombinovaná léčba nepřináší zvýšení účinnosti**, a navíc je hůře snášena. (35)

8.4.3. Inhibitory reninu

První inhibitory reninu byly syntetizovány již přibližně před 30 lety (enalkiren, remikiren, zankiren), avšak vzhledem k nevýhodným

farmakokinetickým vlastnostem či nízké účinnosti se nikdy nedostaly do běžného klinického užívání. (67)

Inhibitory reninu blokují kaskádu RAA hned na jejím počátku inhibicí reninové katalytické aktivity, a tak neutralyzují jakýkoliv kompenzatorní vzestup plazmatické reninové aktivity.

Aliskiren, první po perorálním podání účinný inhibitor reninu, se pevně váže k aktivnímu místu na molekule reninu a tím blokuje přibližně 40-80% jeho aktivity – to vede k významnému snížení syntézy angiotenzinu I, angiotenzinu II a aldosteronu. Má tedy jiný mechanismus účinku než inhibitory ACE a sartany, a na základě výsledků klinických studií se zdá, že i komplexnější: kromě přímé inhibice reninu ještě zvyšuje natriurézu bez ovlivnění sodíku. (68)

Pro léčbu hypertenze je doporučován jako monoterapie nebo v kombinaci s dalšími antihypertenzivy u stavů se zvýšenou plazmatickou reninovou aktivitou, včetně jejího vzestupu po diureticích, ACEI a sartanech. Aliskiren by měl být přednostně indikován u mladých pacientů, bělochů, u osob netolerujících ACEI, dále při onemocnění, u nichž angiotenzin II participuje na jejich patogenezi. Je bezpečný i pro osoby se současným renálním postižením. Lék má podobná omezení a kontraindikace jako ACEI a sartany, jako jsou těhotenství a bilaterální stenóza renálních tepen. U diabetické nefropatie byl zaznamenán určitý renoprotektivní účinek. (19)

Komplexní otázkou klinických účinků aliskirenu se zabývá program ASPIRE HIGHER, což je řada studií, v nichž je pomocí vhodných náhradních markerů hodnocen možný přínos aliskirenu pro ochranu orgánů při nejrůznějších kardiorenálních onemocnění. (67)

Ve **studii ALLAY** bylo dokázáno, že aliskiren má stejný účinek na snížení hmotnosti levé komory u hypertoniků s nadváhou jako losartan.

Studie AVOID jasně prokázala **renoprotektivní účinek** aliskirenu. Kombinace losartanu a aliskirenu snížila proteinurii o 20% více oproti monoterapii losartanem.(2)

8.5. Alfa-blokátory

Alfa-blokátory jsou látky, které vedou ke snížení krevního tlaku blokádou periferních postsynaptických receptorů α_1 i α_2 . **Mechanismus působení** spočívá v poklesu periferní cévní rezistence. (69)

Pro léčbu hypertenze se využívají selektivní blokátory alfa₁-receptorů (prazosin, metazosin, doxazosin, terazosin). V ČR je zatím z výše uvedených léků nejdostupnější **doxazosin**. (64) Klasifikaci a jednotlivé zástupce uvádí tabulka č.15 .

Tabulka č.15: Klasifikace alfa-blokátorů.

Neselektivní blokátory α_1- i α_2-receptorů	fenylamin, fenoxibenzamin
Selektivní blokátory α_1-receptorů	prazosin, metazosin, doxazosin, terazosin

Vhodné indikace tvoří hypertenze a hypertrofie prostaty, kombinační terapie u těžších forem hypertenze, zejména při současném výskytu hypertenze a dyslipidémie či porušené glukózové tolerance (doxazosin příznivě ovlivňuje lipidy a zlepšuje citlivost na inzulin) (30,31). Doxazosin je vhodný i pro kombinační léčbu rezistentní hypertenze (7). Mezi hlavní nežádoucí účinky patří vznik ortostatické hypotenze až synkopy.

Podle první **mortalitní studie s alfa-blokátory** (doxazosin ve studii ALLHAT) u hypertenze vede dlouhodobé podávání těchto látek ke zvýšení kardiovaskulárního rizika! Alfa-blokátory by měly být podávány v naprosté většině případů pouze v kombinační terapii. Nejsou vhodné pro nemocné se srdečním selháním. (64)

8.6. Centrálně působící antihypertenziva

U centrálně působících antihypertenziv je antihypertenzní účinek způsoben aktivací centrálních adrenergických receptorů α_2 a/nebo imidazolinových receptorů v kardiovaskulárních řídicích centrech prodloužené míchy. Zatím nejsou údaje o případném ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidity u hypertoniků. (30,31)

Tato antihypertenziva jsou výhodná tím, že neovlivňují negativně lipidový a glycidový metabolismus. Zaujímají důležité místo v kombinační terapii hypertenze. Klasifikaci a jednotlivé zástupce uvádí tabulka č.16 .

Tabulka č.16: Klasifikace centrálně působících antihypertenziv.

Látky s převážně centrálním účinkem – centrální alfa-adrenergní agonisté	alfa-metyldopa, clonidin, guanfacin
Látky s kombinovaným centrálním a periferním antagonistickým účinkem	urapidil
Látky s agonistickým působením na centrální I_1 receptory – agonisté imidazolinových receptorů	rilménidin, moxonidin

Centrálně působící látky se s ohledem na absenci mortalitních studií a relativně vyšší výskyt vedlejších účinků nepoužívají v monoterapii hypertenze.

Hlavní indikaci tvoří **kombinační terapie hypertenze**. Preferují se látky 2. generace (rilmenidin, moxonidin), které mají nižší výskyt nežádoucích účinků. Metyldopa se využívá v léčbě těhotenské hypertenze. Urapidil neovlivňuje glycidový metabolismu a proto je vhodný u hypertenze provázené diabetem nebo hyperlipoproteinémií. Velmi dobrý antihypertenzní účinek rilmenidinu dokumentuje projekt METABOLIC (66). **Rilmenidin** neovlivňuje koncentrace lipidů ani glykémii, a naopak může vést ke zlepšení inzulínové rezistence. Výhodná je i absence rebound fenoménu po náhlém vysazení. Rilmenidin je vhodný pro kombinační léčbu středně těžké a těžké hypertenze. **Moxonidin** také neovlivňuje glycidový a lipidový metabolismus. Při náhlém přerušení léčby se však objevuje rebound fenomén. Je nevhodný v léčbě nemocných se srdečním selháním nebo se systolickou dysfunkcí levé srdeční komory. (31)

8.7. Přímá vazodilatancia

Jedná se o látky s přímým působením na stěnu cévní s následným snížením periferního cévního odporu. Přímá vazodilatancia vedou k tachykardii a mohou zhoršit anginu pectoris. Používají se výhradně v kombinaci s beta-blokátory. Mezi zástupce patří dihydralazin, endralazin a minoxidil.

Hydralaziny jsou vhodné pro léčbu těžké těhotenské hypertenze (v kombinaci s metyldopou) a u nemocných s funkční poruchou ledvin. **Minoxidil** je považován za nejsilnější vazodilatační látku, vhodnou k léčbě nejtěžších hypertenzí, rezistentních na ostatní antihypertenzní léčbu. Jeho problémem je však vysoký výskyt nežádoucích účinků. (64)

9. HYPERTENZNÍ KRIZE

Hypertenzní krize je akutní, život ohrožující stav spojený s náhlým zvýšením krevního tlaku. Hypertenzní krize vzniká nejčastěji jako komplikace neléčené nebo nedostatečně léčené dlouhotrvající hypertenze, event. po přerušení její léčby.

Je-li zvýšení TK provázeno akutním poškozením cílových orgánů nebo jejich funkce, hovoříme o **emergentní situaci**. Patří sem následující situace: hypertenzní encefalopatie, hypertenze s akutním srdečním selháním, hypertenze u akutních koronárních syndromů (akutní infarkt

myokardu, nestabilní angina pectoris), hypertenze u disekce aorty, hypertenze u subarachnoidálního krvácení a CMP, hypertenzní krize u feochromocytomu, vzestup TK po požití drog (amfetamin, LSD, kokain nebo extáze), perioperační hypertenze, preeklampsie nebo eklampsie. (9,31)

Tyto stavy vyžadují okamžitou hospitalizaci na jednotkách intenzivní péče, monitorování životních funkcí a rychlé snížení (ale ne úplnou normalizaci) krevního tlaku na bezpečné hodnoty parenterální antihypertenzní léčbou (nejčastěji nitrožilními infuzemi) během jedné hodiny. Specifická léčba a výběr parenterálních antihypertenziv závisí na doprovodných chorobných stavech. (64)

U **urgentních stavů** jde o výrazné zvýšení krevního tlaku s orgánovými komplikacemi bez známek akutního selhání funkce orgánů zatížených hypertenzí. Patří sem například hypertenze po transplantaci ledvin, u rozsáhlejších popálenin, léky vyvolaná hypertenze atd. (64)

U urgentních stavů snižujeme TK méně razantně a pozvolně 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. (52,31)

10. REZISTENTNÍ HYPERTENZE

Rezistentní hypertenze je definována jako hypertenze, která je léčená trojkombinací léků v adekvátních dávkách (včetně diuretika) a u které nedochází k poklesu TK k cílové hodnotě. (46) Příčiny rezistentní hypertenze shrnuje tabulka č.17. (32)

Tabulka č.17: Příčiny rezistentní hypertenze.(32)

♣ falešná rezistentní hypertenze – nesprávné měření TK, hypertenze bílého pláště, pseudohypertenze u starších nemocných
♣ nedostatečná adherence nemocného k léčbě
♣ neadekvátní režim léčby hypertenze – vysoký příjem kuchyňské soli, nízké dávky antihypertenziv, léky s krátkou dobou účinku, nedostatečné používání kombinační léčby a setrvávání na monoterapii, nevhodné kombinace, lékové interakce
♣ nepředpokládaná sekundární hypertenze
♣ přidružené stavy – kouření, významná obezita, spánková apnoe, inzulinová rezistence nebo hyperinzulinémie, nadměrná konzumace alkoholu, intenzivní vazokonstrikce (Raynaudův fenomén, arteritis)
♣ expanze objemu extracelulární tekutiny – nadbytek NaCl, nedostatečná diuretická léčba, progredující pokles filtrační funkce ledvin (nefroskleróza)

Léčebný postup u rezistentní hypertenze zahrnuje kontrolu dodržení zásad správného měření TK, vyloučení pseudorezistence, rozbor antihypertenzní terapie. Vyloučí se také, zda se nejedná o interakci s léky, které snižují účinnost antihypertenzní léčby. Nejčastější příčinou rezistentní hypertenze bývá **špatná adherence** nemocných k léčbě. Po vyloučení uvedených situací je třeba nemocného odeslat na specializované pracoviště k vyloučení sekundární hypertenze. Léčba rezistentní hypertenze patří odborníkovi. (64)

11. SEKUNDÁRNÍ HYPERTENZE

Sekundární hypertenze jsou takovými formami vysokého krevního tlaku, kde lze diagnostikovat **konkrétní vyvolávající příčinu**. Nejčastěji se jedná o renální hypertenzi, renovaskulární hypertenzi a o hypertenzi způsobenou endokrinním onemocněním. Správná diagnostika a odstranění vyvolávající příčiny může vést u některých onemocnění k trvalému vyléčení. (69,31)

Přehled sekundárních forem hypertenze uvádí tabulka č.18. (64)

Tabulka č. 18: Nejčastější příčiny sekundární hypertenze. (64)

<ul style="list-style-type: none">♣ renální onemocnění<ul style="list-style-type: none">○ parenchymatózní: glomerulonefritidy, diabetická nefropatie, intersticiální nefritidy, polycystóza, hypertenze po transplantaci ledvin, obstrukční uropatie a hydronefróza, renální tumory produkující renin○ renovaskulární: stenózy renálních tepen, okluze, aneuryzmata, trombózy, vaskulitidy, sekundární ischemie ledvin
♣ endokrinní
♣ hypertenze v těhotenství
♣ hypertenze u syndromu spánkové apnoe
♣ hypertenze po transplantaci orgánů
♣ koarktace aorty
♣ neurogenní příčiny
♣ hypertenze u kardiochirurgických výkonů

12. KONTROLA HYPERTENZE V ČR A VE SVĚTĚ

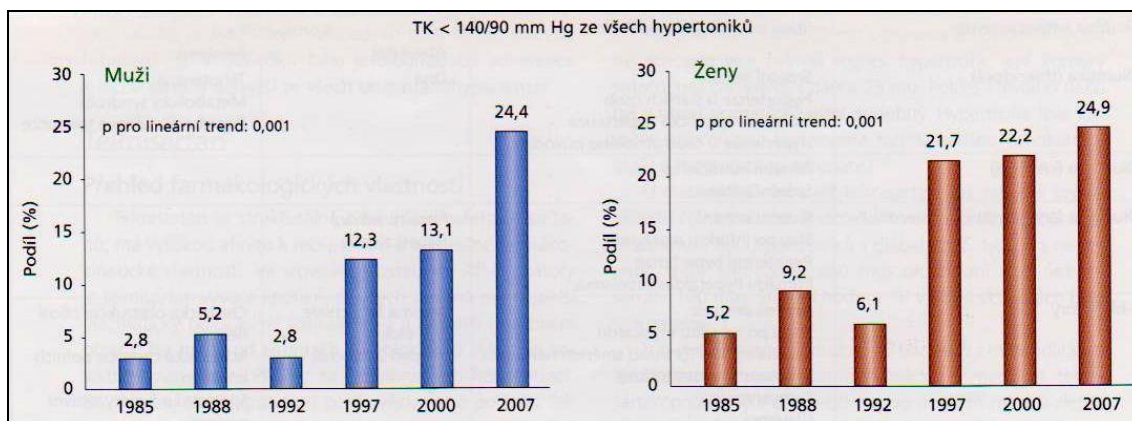
Navzdory pokrokům ve farmakoterapii hypertenze a zavedení nových a účinných antihypertenziv a prokázaného prospěchu ze snížení krevního tlaku na hodnoty nižší než 140/90 mmHg, je stávající praxe v dosahování tohoto cíle stále neuspokojivá. Tak jako se v průběhu let měnila definice hypertenze, **měnily se i cílové hodnoty** krevního tlaku. To vedlo k nárůstu počtu osob užívajících antihypertenziva a ke snížení průměrného tlaku v populaci. Podíl hypertoniků s dosaženým cílovým tlakem < 140 mmHg se v uvedených **evropských zemích** nejčastěji pohybuje mezi **20 a 30%** (tabulka č.19). (10)

Tabulka č.19: Procento hypertoniků s dosaženým cílovým krevním tlakem v různých evropských zemích. (10)

Země	< 140 mm Hg
Anglie	21,5%
Česká republika	17,0%
Francie	33,0%
Itálie	28,0%
Maďarsko	27,8%
Polsko	12,0%
Německo	30,0%
Řecko	33,3%
Španělsko	35,7%
Švédsko	21,0%
Turecko	20,7%

V ČR máme k dispozici údaje o hodnotách krevního tlaku, prevalenci a léčbě hypertenze a povědomí o ní v populaci od roku 1985. V průběhu let se významně **zvýšilo** procento hypertoniků, u kterých bylo dosaženo krevního tlaku < 140/90 mmHg (graf č.1). (10)

Graf č.1: Kontrola hypertenze u reprezentativního vzorku české populace. (10)



Míra kompenzace krevního tlaku záleží také dle dostupných dat na tom, zda hypertenzi léčí všeobecný praktický lékař nebo je její léčba v rukou specializovaných lékařů.

Již koncem 70. let 20. století prokázal J. Šimon sn., že pokud je nemocný léčen a sledován na specializovaných pracovištích pro hypertenzi v rámci farmakologicko-klinických studií, dosahuje se daleko lepších výsledků (normalizace TK byla dosažena na plzeňském pracovišti u 90–92 % léčených hypertoniků) než v ordinacích praktických lékařů, kde hypertenze není jediným zdravotním problémem. (42)

Přesto i na specializovaných pracovištích, pokud právě neprobíhá studie sledování léčby AH, není léčba AH nijak vynikající, jak ukázal G. Mancina ve své velké analýze kontroly hypertenze ve 131 specializovaných ordinacích po celé Itálii. (42)

Tato práce porovnává míru kompenzace krevního tlaku u souboru pacientů léčených v ordinacích praktických lékařů a souboru pacientů léčených ve specializovaných ambulancích. Dále hodnotí a rozebírá farmakoterapii a také dokumentuje rizikový profil pacientů.

13. PRAKTICKÁ ČÁST

13.1. Popis souborů a použité metody

Sběr dat pro tuto studii probíhal od září 2008 do dubna 2009 v ordinacích praktických lékařů (PL) v Hradci Králové a ve specializovaných ambulancích 1. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové (FNHK).

Do studie bylo zařazeno **celkem sto pacientů** s diagnózou esenciální hypertenze. Padesát pacientů z tohoto souboru je v péči praktického lékaře a padesát pacientů se léčí ve specializované ambulanci. Všichni pacienti byli **diagnostikovaní hypertonici medikamentózně léčení** dostupnými antihypertenzivy. Zjišťování prevalence hypertenze v ordinacích lékařů nebylo předmětem zkoumání této studie.

Ze zdravotnické písemné dokumentace každého pacienta jsem zjišťovala následující údaje: **věk, pohlaví, výši systolického a diastolického tlaku, rizikové faktory hypertenze, přidružená onemocnění a antihypertenzní léčbu**. Zapisovány byly hodnoty krevního tlaku naměřené v den poslední kontroly u příslušného lékaře. Do studie nebyli zařazeni hypertonici mladší dvaceti let. Horní věková hranice nebyla omezená. Z rizikových faktorů jsem zjišťovala přítomnost dyslipidémie, kuřáckých návyků a obezity. Dyslipidémie je definována jako přítomnost izolované hypercholesterolémie, izolované hypertriglyceridémie nebo kombinované hyperlipoproteinémie. Ve zdravotnické dokumentaci byla dyslipidémie uvedena v souhrnné diagnóze nebo vyplývala z laboratorních hodnot, popř. z užívání hypolipidemik. V případech, kdy pacient měl předepsány statiny a prodělal akutní infarkt myokardu a ze zdravotnické dokumentace se nedala zjistit přítomnost dyslipidémie, bylo toto bráno jako preventivní podávání statinů po IM. Jako pozitivní rizikový faktor je kouření zapsáno u pacientů, kteří jsou aktivními kuřáky (≥ 1 cigareta denně) i u stopkuřáků. Obezita je definována hodnotami BMI ≥ 30 kg/m². Z přidružených onemocnění (komplikace hypertenze) jsem sledovala přítomnost diabetu mellitu 1. i 2. typu, CMP (popř. TIA), ICHDK, poškození ledvin, srdečních komplikací (různé druhy arytmií, chlopenních vad atp.), chronického srdečního selhání a ischemické choroby srdeční (QIM, nonQIM, stabilní angina pectoris). Posledním sledovaným údajem byla antihypertenzní medikace reprezentována diuretiky, blokátory kalciových kanálů, beta-blokátory, sartany, inhibitory ACE a centrálně působícími antihypertenzivy. Z doprovodné medikace proběhlo hodnocení podávání hypolipidemik.

Pro porovnávání souborů jsem použila statistický program SigmaStat verzi 3.1. Ordinální data byla analyzována pomocí nepárového χ^2 testu. Kontinuální proměnné se testovaly tzv. znaménkovým testem (Wilcoxon Signed Rank test). V případě menších četností pozorování byl použit Fisherův test dobré shody (Fisher Exact Test). Za statisticky významné jsou považovány hodnoty $p < 0,05$. Hodnoty $p < 0,001$ jsou statisticky velmi významné.

13.2. Výsledky

13.2.1. Pohlaví a věk

Praktický lékař

Z celkového počtu 50 pacientů bylo 29 (58%) mužů a 21 (42%) žen průměrného věku **64,1 ± 10,2 let**. Nejstaršímu pacientovi bylo 84 let, nejmladšímu 47 let.

Specialista

Z celkového počtu 50 pacientů bylo 34 (68%) mužů a 16 (32%) žen průměrného věku **63,3 ± 12,6 let**. Nejstaršímu pacientovi bylo 83 let, nejmladšímu 27 let.

V obou souborech **převažovali muži** (n.s.). V souboru získaném ve specializovaných ambulancích převažovali muži nad ženami více než dvojnásobně. Průměrný věk pacientů se statisticky neliší (n.s.).

13.2.2. Krevní tlak

Praktický lékař

Průměrná hodnota krevního tlaku souboru pacientů u praktických lékařů byla **134,6 ± 12,2/ 82,7 ± 8,2 mmHg**. Kompenzovaný krevní tlak mělo **54%** pacientů. Izolovanou systolickou hypertenzi jsem zjistila u 30% pacientů. Celkem 46% osob mělo krevní tlak mimo doporučené hodnoty, tzn. sTK ≥ 140 a dTK < 90 mmHg (izolovaná systolická hypertenze), sTK ≥ 140 a dTK ≥ 90 nebo sTK < 140 a dTK ≥ 90. Cílových hodnot diastolického TK dosáhlo 84% hypertoniků, zatímco cílových hodnot systolického tlaku bylo dosaženo u 54% pacientů.

Specialista

Soubor pacientů navštěvujících specializované ambulance je charakterizován průměrnými hodnotami krevního tlaku **127,7 ± 11,9/77,2 ± 7,6 mmHg**. **78%** pacientů mělo kompenzovanou hypertenzi, 22% pacientů bylo bez úspěšné kompenzace TK. Izolovaná systolická hypertenze byla přítomna u 16% pacientů. Kompenzovaný diastolický TK

měli téměř všichni pacienti (94%), kompenzovaný systolický TK byl zjištěn u 78% hypertoniků.

Ze zjištěných hodnot krevního tlaku jasně vyplývá signifikantně **lepší kompenzace krevního tlaku na specializovaném pracovišti (SP)** (78% vs. 52%, $p = 0,012$). Rovněž výskyt izolované systolické hypertenze byl nižší u specialistů (16% vs. 30%, n.s.). Diastolický tlak byl lépe kompenzován než tlak systolický (SP: 94%, PL: 86%, n.s.) a to v obou případech. Hodnoty systolického i diastolického TK byly signifikantně nižší v souboru u specialistů (sTK $p = 0,006$; dTK $p = 0,003$). Kompenzaci krevního tlaku shrnuje tabulka č.20.

Tabulka č. 20: Kompenzace krevního tlaku.

	Specialista		Praktický lékař		p
	n	%	n	%	
sTK \geq 140 a dTK \geq 90	3	6	8	16	n.s.
izolovaná systolická hypertenze	8	16	15	30	n.s.
sTK<140, dTK<90	39	78	27	54	0,012
sTK \geq 140, dTK<90; sTK \geq 140, dTK \geq 90; sTK<140, dTK \geq 90	11	22	23	46	0,012
sTK < 140	39	78	27	54	0,012
dTK < 90	47	94	43	86	n.s.

13.2.3. Rizikové faktory

Praktický lékař

U **86%** pacientů jsem zaznamenala **aspoň jeden** rizikový faktor (obezita, kouření, dyslipidémie). Pouhých 14% pacientů nemělo ani jeden rizikový faktor hypertenze. Nejčastějším rizikovým faktorem byla **dyslipidémie** vyskytující se u 58% pacientů. Následovala obezita zjištěná u 50% osob. V souboru bylo 8% aktivních kuřáků a 22% stopkuřáků.

Specialista

Na specializovaném pracovišti se alespoň jeden rizikový faktor vyskytoval u **62%** pacientů. Stejně jako u praktických lékařů nejčastějším rizikovým faktorem byla **dyslipidémie**. Dyslipidémie byla prokázána u 54%

pacientů. Následovala obezita (22% pacientů) a kouření (aktivní kuřáci 4%, stopkuřáci 6%).

13.2.4. Přidružená onemocnění (komplikace hypertenze)

Praktický lékař

V souboru pacientů navštěvujících praktického lékaře bylo 54 % osob bez dalšího přidruženého onemocnění. U **46%** pacientů je přítomno **minimálně jedno přidružené onemocnění** (DM1, DM2, ICHDK, CMP, postižení ledvin, CHSS, srdeční komplikace, ICHS – SAP, nonQIM, QIM). Jako nejčastější komplikace hypertenze se ukázala **ischemická choroba srdeční** (32%). QIM prodělalo 8% pacientů, nonQIM 6% a stabilní AP je přítomna u 18% osob. Diabetes mellitus 1.typu, postižení ledvin a CHSS jsem nezjistila u žádného pacienta. DM 2. typu byl přítomen u 14% pacientů, srdeční komplikace u 18% a ICHDK u 4% pacientů. Cévní mozkovou příhodu prodělal pouze jeden pacient (2%).

Specialista

Počet pacientů s přidruženým onemocněním ve specializovaných ambulancích je **signifikantně vyšší** než počet pacientů s přidruženým onemocněním u praktických lékařů (45 vs. 23 pacientů, 90 vs. 46%, $p < 0,001$). Pouhých 10% osob nemělo další přidružené onemocnění. Nejčastěji se vyskytujícím přidruženým onemocněním byla opět **ischemická choroba srdeční** (62% osob; 22% QIM, 22% nonQIM, 18% SAP). Srdeční komplikace jsem zaznamenala u 46% osob, CHSS u 16%, postižení ledvin u 6% a ICHDK také u 6% osob. Cévní mozkovou příhodu prodělalo 10% pacientů. V souboru bylo 28% diabetiků 2. typu. Diabetes mellitus 1. typu se nevyskytoval.

13.2.5. Rizikové faktory a přidružená onemocnění

Praktický lékař

Esenciální hypertenze bez rizikových faktorů hypertenze a bez dalších přidružených onemocnění byla diagnostikována u **10%** pacientů v případě praktických lékařů. Aspoň jeden rizikový faktor bez komplikací hypertenze jsem zjistila u 36% osob. Minimálně jedno přidružené onemocnění a žádný rizikový faktor mělo 4% osob. U 42% pacientů byl přítomen jeden a více rizikových faktorů a současně jedno a více přidružených onemocnění.

Specialista

V souboru pacientů v ambulancích specialistů byla esenciální hypertenze bez rizikových faktorů i bez sledovaných komplikací

hypertenze nalezena u **6%** pacientů. V 94% případů byl přítomen aspoň jeden rizikový faktor nebo aspoň jedna komplikace, popř. minimálně jedna komplikace a minimálně jeden rizikový faktor. Alespoň jeden rizikový faktor bez komplikace hypertenze jsem našla u 2% pacientů, alespoň jedno přidružené onemocnění bez rizikových faktorů mělo 32% pacientů. Výskyt minimálně jednoho rizikového faktoru a minimálně jedné komplikace hypertenze se potvrdil u 54% pacientů.

Tabulka č.21 shrnuje data týkající se výskytu rizikových faktorů a komplikací hypertenze.

Tabulka č.21: Přítomnost rizikových faktorů a komplikací hypertenze.

	Specialista		Praktický lékař		p
	n	%	n	%	
RIZIKOVÝ FAKTOR					
Bez RF	19	38	7	14	0,012
1-3 RF (obezita, kouření, dyslipidémie)	31	62	43	86	0,012
KOMPLIKACE					
Bez komplikací	5	10	27	54	<0,001
1 a více komplikací	45	90	23	46	<0,001
RF + KOMPLIKACE					
Bez RF + bez komplikace	3	6	5	10	n.s.
RF+komplikace, RF+bez komplikace, bez RF+komplikace	47	94	45	90	n.s.
Aspoň 1 RF + bez komplikace	1	2	18	36	<0,001
Bez RF + aspoň 1 komplikace	16	32	2	4	<0,001
Aspoň 1 RF + aspoň 1 komplikace	27	54	21	42	n.s.

13.2.6. Farmakoterapie

Praktický lékař

Nejčastěji užívanými antihypertenzivy **jsou inhibitory ACE a diuretika** (v obou případech 56%). Další místo zauímají blokátory kalciových kanálů (48%), následují beta-blokátory (46%), sartany (20%) a centrálně působící

antihypertenziva (8%)(graf č.2). **Monoterapií** je léčeno **22%** pacientů, **kombinací** antihypertenziv **78%** pacientů. Inhibitory ACE byly nejčastěji užívanými antihypertenzivy v monoterapii (45%), naopak nejméně se využívalo diuretik a sartanů (obě skupiny po 9%). Centrálně působícími antihypertenzivy je léčeno 8% pacientů. Dvojkombinací antihypertenziv je léčeno 32% pacientů, trojkombinací 38% pacientů, čtyřkombinací 6% pacientů a jeden pacient (2%) je léčený kombinací pěti antihypertenziv. Nejčastěji užívanou dvojkombinací byla kombinace **inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů** (25%). Kombinaci beta-blokátor a diuretikum mělo předepsáno 12,5% pacientů. Z trojkombinací byla nejčastější kombinace ACEI+BB+D (31,5%). 38% pacientů užívalo hypolipidemika.

Specialista

Na specializovaném pracovišti byly nejvíce využívanými antihypertenzivy **beta-blokátory** (68%). U 58% pacientů jsem zaznamenala inhibitory ACE a u 56% osob diuretika. Další místo zaujaly blokátory kalciových kanálů (30%), sartany (20%) a centrálně působící antihypertenziva (2%)(graf č.3). Stejně jako v ordinacích praktických lékařů bylo i u specialistů **monoterapií** léčeno **22%** a **kombinační terapií** **78%** pacientů. Nejvíce pacientů léčených pouze monoterapií dostává inhibitory ACE (27%) nebo beta-blokátory (27%). Sartany byly opět využívány k monoterapii nejméně (2%). V souboru pacientů jsem zjistila léčbu dvojkombinací antihypertenziv u 34% osob, trojkombinací u 30% osob a čtyřkombinací u 14% osob. Žádný z pacientů neužíval kombinaci pěti antihypertenziv. Jako nejčastější dvojkombinace se jeví kombinace **inhibitoru ACE a beta-blokátoru**. Nejvíce deklarovanou kombinaci (ACEI+BKK) měl předepsanou pouze jeden pacient ze 17. Dvojkombinaci beta-blokátor + diuretikum lékaři použili ve 23,5% případů. Nejčastější trojkombinací antihypertenziv BB+D+ACEI jsem našla u 30% pacientů. Stejná trojkombinace se nejčastěji vyskytovala i u praktických lékařů. Hypolipidemika byla předepsána 64% pacientů.

Graf č.4 znázorňuje léčbu hypertenze monoterapií, dvojkombinací, trojkombinací, čtyřkombinací a pětikombinací antihypertenziv. Tabulka č. 22 popisuje rozbor farmakoterapie.

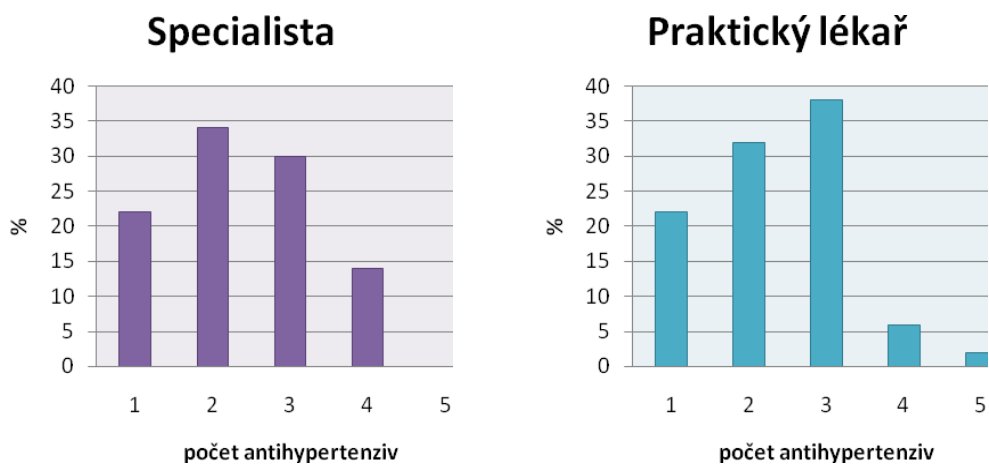
Graf č.2: Četnost využívání jednotlivých skupin antihypertenziv u praktických lékařů.



Graf č.3: Četnost využívání jednotlivých skupin antihypertenziv u specializovaných lékařů.



Graf č.4: Léčba AH jedním, dvěma, třemi, čtyřmi a pěti antihypertenzivy.



Tabulka č. 22: Rozbor farmakoterapie.

	Specialista		Praktický lékař		p
	n	%	n	%	
Monoterapie	11	22	11	22	n.s.
- BB	3	27,27	2	18,18	n.s.
- BKK	2	18,18	2	18,18	n.s.
- D	2	18,18	1	9,09	n.s.
- ACEI	3	27,27	5	45,45	n.s.
- AIIA	1	9,09	1	9,09	n.s.
Kombinační terapie	39	78	39	78	n.s.
Dvojkombinace	17	34	16	32	n.s.
- BB + D	4	23,53	2	12,5	n.s.
- ACEI + BKK	1	5,88	4	25	n.s.
- nejpoužívanější	8(BB+ACEI)	47,06	4(BKK+ACEI)	25	n.s.
Trojkombinace	15	30	19	38	n.s.
-nejpoužívanější trojkombinace (BB+D+ACEI)	6	40	6	31,5	n.s.
Čtyřkombinace	7	14	3	6	n.s.
Pětikombinace	0	0	1	2	n.s.

13.2.7. Demografická tabulka

Průměrné hodnoty sledovaných parametrů (sTK, dTK, věk), jejich minimální a maximální hodnotu, medián a směrodatnou odchylku popisuje tabulka č. 23. Základní data jsou shrnuta v tabulce č. 24.

Tabulka č.23: Systolický TK, diastolický TK a věk.

	Specialista			Praktický lékař		
	sTK	dTK	věk	sTK	dTK	věk
Průměr	127,7	77,2	63,3	134,6	82,7	64,14
Minimum	100	55	27	110	70	47
Maximum	160	100	83	170	110	84
Medián	130	80	65	135	80	65
Směrodatná odchylka	11,9	7,7	12,6	12,2	8,2	10,2

Tabulka č. 24: Demografická tabulka.

	Specialista		Praktický lékař		p
	n	%	n	%	
n	50		50		
▪ muži	34	68	29	58	n.s.
▪ ženy	16	32	21	42	n.s.
Věk (roky, průměr ± SD)	63,3 ± 12,6		64,1 ± 10,2		n.s.
Rizikové faktory					
▪ obezita (BMI > 30)	11	22	25	50	0,007
▪ kouření					
- stopkuřáci	3	6	11	22	0,004
- aktivní kuřáci	2	4	4	8	n.s.
▪ dyslipidémie	27	54	29	58	n.s.
Komplikace hypertenze					
▪ diabetes mellitus 1.typu	0	0	0	0	n.s.
▪ diabetes mellitus 2.typu	14	28	7	14	n.s.
▪ cévní mozková příhoda	5	10	1	2	n.s.
▪ ischemická choroba dolních končetin	3	6	2	4	n.s.
▪ postižení ledvin	3	6	0	0	n.s.
▪ srdeční komplikace	23	46	9	18	0,005
▪ chronické srdeční selhání	8	16	0	0	0,006
▪ ICHS					0,005
- QIM	11	22	4	8	n.s.
- non QIM	11	22	3	6	0,044
- stabilní angina pectoris	9	18	9	18	n.s.
Farmakoterapie					
▪ beta-blokátory	34	68	23	46	n.s.
▪ blokátory kalciových kanálů	15	30	24	48	n.s.
▪ diuretika	28	56	28	56	n.s.
▪ inhibitory ACE	29	58	28	56	n.s.
▪ sartany	11	22	10	20	n.s.
▪ centrálně působící antihypertenziva	1	2	4	8	n.s.
▪ hypolipidemika	32	64	19	38	0,016

14. DISKUSE

V žádné ordinaci dnes již nechybí tonometr, žádný lékař snad již nepochybuje o tom, že je třeba hypertenzi léčit. I přes značný pokrok ve farmakoterapii, velkou škálu antihypertenzních léků a řadě doporučení, jak léčit hypertenzi, zůstává arteriální hypertenze špatně léčena. (42)

I v ČR je kontrola hypertenze dosud **nedostatečná**. Podle výsledků **studie Jozífkové a kol.**, která porovnávala léčbu hypertenze a rizikový profil 622 medikamentózně léčených hypertoniků z populačního vzorku se souborem 691 hypertoniků léčených na specializovaném pracovišti - Pracovišti preventivní kardiologie (PKK) v Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM) v Praze, dosáhlo hranice TK < 140/90 mmHg 38,1% nemocných s hypertenzí v populaci a 75,1% na PPK IKEM (22). Analýza kontroly hypertenze v ordinacích praktických lékařů provedená prof. Widimským a kol. ukazuje, že pouhých 18,4 % hypertoniků bylo účinně léčeno(65). Zjišťováním kontroly hypertenze v ordinacích s primární péčí se zabývala i německá studie HYDRA (47) a studie Sharmy et al(43). Závěry jsou podobné jako v předchozím případě. Podle NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) kritérií (hypertenze je definována jako TK ≥ 140/90 mmHg nebo přítomností antihypertenzní léčby) mělo účinně kontrolovaný krevní tlak 18,7 % pacientů (43).

Nedostatečná kontrola hypertenze může být vysvětlena i **neznalostí** současných doporučených hodnot TK. Je možné, že někteří lékaři stále uznávají staré cílové hodnoty TK < 160/95 mmHg. S ohledem na tuto hodnotu by pak mělo ve studii HYDRA kompenzovaný TK 71% hypertoniků (47). Ve studii SILVIA dosáhlo optimálního TK 37,5% pacientů léčených ve specializovaných centrech a jedna třetina pacientů měla TK ≥ 160/95 mmHg. (28)

Výsledky studie provedené v Hradci Králové mezi praktickými a specializovanými lékaři ukazují **dobrou kontrolu hypertenze u 54%** pacientů léčených praktickými lékaři a u **78%** pacientů navštěvujících specializovanou ambulanci. Cílové hodnoty TK ≤ 140/90 mmHg nejsou však vhodné pro všechny pacienty. Dle Doporučených diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze 2008 by měli pacienti s DM, MS, SCORE ≥ 5%, renální dysfunkcí, proteinurií, po CMP a IM dosáhnout hodnot TK ≤ 130/80 mmHg. Dosažení těchto nižších hodnot nebylo předmětem zkoumání studie a tudíž výsledky kompenzace TK **mohou být nadhodnocené**. Pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí převažovali téměř dvojnásobně u praktických lékařů (30 vs. 16%, n.s.). Zdá se, že v praxi je obtížnější dosáhnout cílových hodnot sTK. Epidemiologické

studie však ukazují, že **sTK je prognosticky závažnější** než dTK. V souboru u praktických lékařů se podařilo snížit sTK ≤ 140 mmHg u 54% a v případě specialistů u 78% pacientů ($p = 0,012$). Snížení dTK < 90 mmHg dosáhlo 94% hypertoniků (SP) a 86% hypertoniků (PL, n.s.). Obdobné výsledky u systolického TK zjistila ve své studii i Jozífková a kol. (46% vs. 77,4%). Studie HYDRA potvrdila, že značná část lékařů **věnuje větší pozornost diastolickému TK** než systolickému, zvláště pak u starších hypertoniků. Lékaři často hodnotili své pacienty s přetrvávající izolovanou systolickou hypertenzí jako dobře kontrolované. (47)

Jednou z příčin nízké kontroly hypertenze je nedostatečné používání kombinační léčby. Praktičtí lékaři se často spokojují s monoterapií. Studie SUPER ukázala, že mnoho nemocných bylo v klinické praxi praktických lékařů léčeno enalapilem podávaným mnohdy jen jednou denně. Přestože krevní tlak nebyl snížen k normálním hodnotám, lékaři pokračovali v této monoterapii po měsíce až roky! Podobně Jozífková a kol. zjistili, že kombinační léčba byla v běžné populaci daleko méně používána než ve specializované hypertenzní ambulanci. V populaci bylo téměř 50% hypertoniků léčeno monoterapií, v souboru hypertenzní ambulance jen necelých 20%. (60)

Ve studii HYDRA využívali lékaři kombinovanou léčbu u 55% hypertoniků a podle studie SILVIA bylo kombinovanou terapií léčeno 56,9% hypertoniků. Z těchto dvou posledních případů je vidět, že používání kombinační léčby v centrech primární péče a ve specializovaných ambulancích se téměř nelišilo. K podobnému závěru dospěla i tato studie. V obou souborech se kombinační léčbou **léčil stejný počet pacientů** - 78%(n.s.), monoterapií 22% pacientů. Podle současných poznatků nejméně dvě třetiny hypertoniků vyžadují k dobré kompenzaci krevního tlaku kombinační terapii.

Při analýze farmakoterapie jsem **nezjistila signifikantní rozdíly** mezi a specializovanými ambulancemi a ordinacemi praktických lékařů. V monoterapii využívali nejčastěji specialisté beta-blokátory a inhibitory ACE, praktičtí lékaři inhibitory ACE. Léčba dvojkombinací byla na obou pracovištích téměř stejně frekventní (SP 34% vs. PL 32%). Specialisté nejčastěji volili kombinaci beta-blokátorů a inhibitorů ACE (47% dvojkombinací), naopak praktičtí lékaři volili nejčastěji nejvíce deklarovanou kombinaci inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů (25% dvojkombinací). Rozdíl mezi pracovišti v tomto směru byl dán patrně větším podílem (zastoupením) nemocných s komplikacemi ischemické etiologie v ordinacích specialistů. Také počet nemocných léčených trojkombinací antihypertenziv se mezi oběma soubory významně nelišil (SP 30% vs. PL 38%, n.s.). Nejčastěji zjištěnou

trojkombinací byla v obou souborech kombinace BB + D + ACEI. Čtyřkombinaci antihypertenziv využívali specialisté dvakrát více než praktičtí lékaři (14% vs. 6%, n.s.). Kombinaci pěti léků jsem zaznamenala pouze u jednoho hypertonika a to v ordinaci praktického lékaře.

Rozborem četností využívání jednotlivých tříd antihypertenziv v monoterapii nebo kombinované léčbě rovněž **nebyl odhalen** signifikantní rozdíl mezi specializovanými a praktickými lékaři. Diuretika, inhibitory ACE a sartany jsou zastoupeny v téměř totožném počtu v obou souborech (SP 56 vs. PL 56%, SP 58 vs. PL 56%, SP 11 vs. PL 10%, n.s.). Specialisté používali k léčbě nejvíce beta-blokátory (SP 68 vs. PL 46%, n.s.). Praktičtí lékaři nejčastěji předepisovali diuretika a inhibitory ACE (D 65%, ACEI 56%). Praktičtí lékaři měli větší počet pacientů léčených blokátory kalciových kanálů (PL 48 vs. SP 30%, n.s.). Statisticky významný rozdíl mezi soubory jsem zaznamenala u hypolipidemik. **Hypolipidemika** byla podávána téměř dvojnásobně vyššímu počtu hypertoniků u specializovaných lékařů (SP 64 vs. PL 38%, $p=0,016$). Praktičtí lékaři nedostatečně užívali hypolipidemika, i když prospěch z redukce zvýšených koncentrací cholesterolu při prevenci ICHS i CMP je prokázán (22).

Pokud se blíže podíváme na studii provedenou Jozífkovou a kol., zjistíme, že kombinace dvou léků byla použita v obou souborech také **téměř shodně** (35% PPK IKEM vs. 33,3%). Statisticky velmi významné pak byly rozdíly v použití trojkombinací (PPK IKEM 30,7% vs. 14,3%) a čtyřkombinací antihypertenziv (PPK IKEM 16,8 vs. 3,4 %). Jedním z důvodů špatné kontroly hypertenze v populačním vzorku je i právě tento **značný rozdíl v používání kombinace tří a více léků** (22, 65). Nejčastěji lékaři předepisovali nemocným v obou souborech beta-blokátory (PPK IKEM 62,5 vs. 60,9%) a diuretika byla druhá nejčastěji předepisovaná antihypertenziva (PPK IKEM 60,9 vs. 43,9%). (22)

Pacienti zařazení do studie HYDRA byli nejčastěji v monoterapii léčení beta-blokátory (34%) a inhibitory ACE (30%). Nejčastějšími dvojkombinacemi pak byly ACEI + D a ACEI + BB (47). Naopak u hypertoniků v maďarské studii, kterou provedl Szirmai et al., 58% pacientů užívalo inhibitory ACE, následované blokátory kalciových kanálů (39%)(49).

Analýza údajů z královéhradeckých ordinací ukázala **vysokou prevalenci rizikových faktorů hypertenze a přidružených onemocnění** (komplikace hypertenze). U převážné většiny hypertoniků (SP 94 vs. PL 90 %, n.s.) jsem zjistila alespoň jeden ze sledovaných rizikových faktorů nebo alespoň jednu komplikaci, popř. oba dva parametry. Mezi soubory byl signifikantní rozdíl ve výskytu rizikových faktorů (SP 62 vs. PL 86%, $p=0,012$).

V ordinacích praktických lékařů jsem zaznamenala větší počet pacientů s rizikovými faktory v porovnání se souborem pacientů léčených specialistou. Nejčastěji se vyskytujícím rizikovým faktorem byla **dyslipidémie**, a to v obou případech (SP 54 vs. PL 58%, n.s.). **Každý druhý** hypertonik navštěvující praktického lékaře **byl obézní**. Obezita je spojena **s vyšší prevalencí hypertenze**, která u obézních osob dosahuje až 50% (64). U obézních hypertoniků by se mělo více dbát na redukci jejich hmotnosti, protože redukce tělesné hmotnosti vede k poklesu TK a až u 20% lehčích hypertoniků k trvalé normalizaci TK (64).

Při porovnávání souborů z hlediska výskytu komplikací hypertenze, je situace opačná. Alespoň jednou komplikací hypertenze trpí v souboru pacientů léčených ve specializované ambulanci 90% hypertoniků (SP 90 vs. 46%, $p < 0,001$). Velmi častá je **přítomnost ischemické choroby srdeční** (QIM, nonQIM, SAP), **srdečních komplikací a diabetu mellitu 2. typu**. Prevalence hypertenze u diabetiků 2. typu je velmi vysoká (71%) a výrazně stoupá až na 90%, objeví-li se mikroalbuminurie(64). V případě studie Jozífkové a kol. jsou porovnávány soubory z hlediska prevalence rizikových faktorů u osob s hypertenzí srovnatelné. U mužů i žen byla nejčastěji prokázaným rizikovým faktorem dyslipidémie, dosahující prevalence vyšší než 90% (22).

Otázkou zůstává, proč bylo kompenzace krevního tlaku dosaženo u pouhých 54% hypertoniků léčených praktickými lékaři a to i přes značné využívání kombinační terapie a moderních antihypertenziv. **Příčinou** může být nedostatečná nefarmakologická intervence a non-compliance pacientů. Non-compliance může být způsobena podceňováním rizik špatně léčeného vysokého krevního tlaku, vedlejšími účinky antihypertenziv, asymptomatickým průběhem onemocnění, užíváním velkého počtu tablet nebo vyššími náklady na léčbu. **Chyba lékařů** pak může spočívat ve špatné komunikaci s pacientem, nedostatečnou motivací pacienta k léčbě, v neznalosti současných trendů léčby arteriální hypertenze i v podceňování léčby izolované systolické hypertenze a to nejen u starších hypertoniků. Zřejmě hraje určitou roli i to, že hypertenze není zdaleka jediné onemocnění, se kterým se praktičtí lékaři ve svých ordinacích setkávají.

Velice zajímavou studií je **maďarská studie**, kterou provedl Szirmai et al. Do studie byli zařazeni nemocní s léčenou i neléčenou AH nebo hypertonici nově diagnostikovaní, a jedinou podmínkou jejich zařazení byla ochota se účastnit tohoto programu nazvaného „Manage it well“. Program zahrnoval edukační materiály pro lékaře i nemocné, pravidelné domácí měření TK, časté kontroly u lékaře a diskuse lékaře a pacienta o problematice léčby. U respondentů se dostavil úspěch zlepšení kontroly

AH u 96 % hypertoniků; pouze u 4 % hypertoniků se hodnoty TK v průběhu 6 měsíců nezměnily. Z této studie vyplývá, že pokud se věnujeme nemocným s AH více a pokud oni jsou ochotni spolupracovat ve smyslu změny životního stylu a užívání léků, měření TK doma a častějšími kontrolami u lékaře, lze dosáhnout úspěchu. (42, 49)

15. ZÁVĚR

Vyšší hodnoty krevního tlaku zvyšují riziko vzniku komplikací hypertenze a zvyšují mortalitu na kardiovaskulární, cerebrovaskulární i jiné nemoci. Prevalence hypertenze je vysoká a kontrola krevního tlaku stále nedostačující. Zlepšování detekce, diagnózy a léčby hypertenze patří k hlavním prioritám zdravotnického systému.

Závisí dobrá kompenzace krevního tlaku na odborném zařazení lékařů? Z výsledků poměrně malého počtu studií zabývajících se tímto tématem vyplývá lepší kompenzace krevního tlaku ve prospěch specializovaných lékařů. Úkolem této studie provedené v Hradci Králové bylo prověřit rozdíly ve farmakologické léčbě a v úspěšnosti kompenzace krevního tlaku diagnostikovaných hypertoniků mezi praktickými a specializovanými lékaři.

I když podíl kompenzovaných hypertoniků v ordinacích PL zjištěný v této práci **byl nadprůměrný**, výsledky potvrdily lepší kompenzaci krevního tlaku na specializovaném pracovišti. Cílových hodnot krevního tlaku zde dosáhlo o čtvrtinu více pacientů než v ordinacích praktických lékařů. Na tomto rozdílu se může podílet **vyšší compliance** nemocných navštěvujících specializované ambulance. U hypertoniků docházejících do specializovaných ambulančí byly totiž častěji přítomny komplikace této nemoci. Tyto komplikace jsou takové, že většina nemocných si uvědomuje jejich závažnost z hlediska prognózy i kvality života. Jsou tak více motivováni k léčbě hypertenze a spíše si nezapomenou vzít léky než hypertonici bez komplikací, kteří jsou bez potíží nebo s malými potížemi. Je možné, že i hypertonici bez komplikací, již svou ochotou docházejí do specializované ambulance deklarují výrazný zájem o své zdraví, a proto budou spíše dodržovat předepsanou farmakoterapii a doporučený zdravý životní styl.

Velkým problémem se ukázala být **izolovaná systolická hypertenze**, a to jak v případě praktických lékařů, tak i specializovaných ambulančí. Zhruba dvě třetiny pacientů se špatně kompenzovaným krevním tlakem měly v den měření zjištěné hodnoty krevního tlaku odpovídající izolované systolické hypertenzi (sTK \geq 140 mmHg, dTK $<$ 90 mmHg). Kombinovanou léčbu hypertenze jsem zaznamenala u 78% pacientů. V tomto ohledu **nebyly** mezi soubory **nalezeny rozdíly**. Rovněž analýza farmakoterapie nepřinesla **žádné signifikantní rozdíly**. Zjištěná data dále ukazují **vysokou prevalenci** rizikových faktorů i komplikací hypertenze. U devadesáti procent hypertoniků v péči specializovaných lékařů jsem našla minimálně jednu komplikaci hypertenze.

Pokud se podíváme na studii provedenou Jozífkovou a kol., můžeme si všimnout veliké podobnosti výsledků získaných z PPK IKEM a z 1. interní kliniky FNHK. Totéž nelze říci v případě praktických lékařů. Předložená studie prokázala lepší kompenzaci hypertenze v ordinacích PL než u PL sledovaných v jiných publikacích. Podíl pacientů s TK pod 140/90 mmHg, zjištěný v ambulancích praktických lékařů v Hradci Králové (54%), **je vyšší** než uvádějí v ordinacích PL Jozífková (38,1%) nebo Widimský (18,7%). Praktičtí lékaři v Hradci Králové také častěji používali kombinační léčbu. Na tomto zjištěném rozdílu se může podílet to, že činnost praktických lékařů v Hradci Králové byla **sledována o několik let později**, takže se na nich mohl projevit např. vliv výrazné edukační aktivity odborných lékařských společností vyvíjené v posledních letech. I když byl počet sledovaných praktických lékařů v naší práci malý, jejich výsledky dávají naději, že v brzké budoucnosti by se kompenzace hypertenze v ordinacích našich praktických lékařů **mohla významně zvýšit**.

K dobré kontrole krevního tlaku je nutný **komplexní a intenzivní přístup** ke každému pacientu. Toto může být zabezpečeno pouze dobrou a trvalou spoluprací praktických lékařů se specialisty a nemocných s lékaři.

16. LITERATURA

1. **Ambühl PM, Tissot AC, Fulurija A** et al.: A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity. *J Hypertens.* 2007; 25(1): 63-72
2. **Bertl T**: Review: renal protection by inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. 2009; 9(1): 1-8
3. **Bultas J.**: Hypertenze: která antihypertenziva vybrat? *Současná klinická praxe.* 2007; 6 (1): 25-28
4. **Bultas J.**: Léčba chronického srdečního selhání včera, dnes a zítra. *Sanguis.* 2006; 44, 13-17
5. **Bultas J.**: Osa renin-angiotenzin-aldosteron a možnosti její blokády. *Med Po Prom.* 2008; 9 (4): 75-79
6. **Bureš J., Horáček J.**: Základy vnitřního lékařství. První vydání. Praha: Galén 2003, 872 s.
7. **Ceral J, Solar M**: Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension. *Blood Press.* 2009; 18(1): 74-77
8. **Cífková R.**: Léčba hypertenze u pacientů s diabetem. *Farmakoterapie.* 2008; 4(3): 303-308
9. **Cífková R.**: Nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. *Hypertenze.* 2007; 10(2): 20-23
10. **Cífková R.**: Sartany v léčbě hypertenze. *Farmakoterapie.* 2009; 5(1): 1-112
11. **Cífková R.**: Studie ACCOMPLISH přináší přesvědčivé důkazy pro léčbu hypertenze fixní kombinací inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů. *Kardiol PP.* 2008; 3(3): 145-147
12. **Cífková R., Horký K., Widimský J., sr. a kol.**: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení české společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa.* 2008; 50(1 Kardio): 5-22
13. **Činčura J.**: Kombinace amlodipinu a atorvastatinu při snižování KV rizika. *Med. Tribune.* 2008; 4(14 Suppl. Kardiologie): KAM4-KAM5
14. **Činčura J.**: Zlepší vakcinace kontrolu hypertenze? *Med. Tribune.* 2008; 4(8): A1,A7
15. **Dahlöf B** et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regiment of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9489): 895-906

16. **Frank J:** Význam kombinační léčby v kontrole hypertenze. Med. po Prom. 2008; 9(6): 24-29
17. **Guidelines Committee:** 2007 ESH-ESC Practise Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial hypertension. J Hypertens. 2007; 25(9): 1751-1762.
18. **Guidelines Committee:** 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007; 26(6): 1105-1187
19. **Horký K.:** Inhibitor reninu aliskiren v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Hypertenze. 2008; 11(2): 21-27
20. **Chrysant SG:** Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. Clin Drug Investig. 2008; 28(11): 713-734
21. **Janský P.:** Komentář ke klinické studii ONTARGET. Farmakoterapie. 2008; 4(4): 357
22. **Jozífková M. a kol.:** Porovnání léčby hypertenze a rizikového profilu hypertoniků v obecné populaci a na specializovaném pracovišti. Cor Vasa. 2003; 45(11): 533-541
23. **Kačerovský J. a kol.:** Aktuální problémy arteriální hypertenze. Svazek 342. První vydání. Univerzita obrany 2006, 56 s.
24. **Karen I., Widimský J., jr.:** Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. 2008. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. <http://www.svl.cz>
25. **Kjeldsen SE, Weber M, Oparil S, Jamerson KA:** Combining RAAS and calcium channel blockade: ACCOMPLISH in perspective. Blood Press. 2008; 17(5-6): 260-269
26. **Linhart A.:** Sartany v léčbě arteriální hypertenze. Med. Po Prom. 2005; 6(2): 62-65
27. **Lüllmann H., Mohr K., Wehling M.:** Farmakologie a toxikologie. Praha. Druhé vydání. Grada Publishing 2005, 728 s.
28. **Mancia G et al:** Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high- risk hypertensives managed in specialist practice. J Hypertens. 2004; 22(12): 2387-2396
29. **Mancia G et al:** Cardiac and vascular protection: the potential of ONTARGET. Medscape J Med. 2008; 10 Suppl: S7
30. **Marek J. et al.:** Farmakoterapie vnitřních nemocí. Třetí, zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2005, 776 s.

31. **MIČOCHOVÁ** M.: Léčba arteriální hypertenze. Diplomová práce 2008, 98s.
32. **Monhart**, V.: Rezistentní hypertenze. Zdravotnické noviny 2006; 40 (Lékařské listy 17): 23-25
33. **Němcová** H.: Měření krevního tlaku. Interní Med. 2006; 6(9): 396-400
34. **Novotný T.**: Léčba hypertenze pod taktovkou... Med. Tribune. 2008; 4(1): A 11
35. **ONTARGET Investigators** et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358(15): 1547-1559
36. **Pandey R, Quan WY, Hong F, Jie SL**: Vaccine for hypertension: modulating the renin-angiotensin system. Int J Cardiol. 2009; 134(2): 160-168
37. **Peleška J.**: Jak zlepšit kontrolu hypertenze v primární péči? Med. Pro Prax. 2008; 5(9): 296-298
38. **Peňazková V.**: Hypertenze. Med. Pro praxi. 2009; 6(2): 100-103
39. **Peters R** et al: Vascular risk factors and cognitive function among 3763 participants in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): a cross-sectional analysis. Int Psychogeriatr. 2009; 21(2): 359-368
40. **Richards A, Edwards S**: Repetitorium pro zdravotní sestry. První vydání. Praha: Grada Publishing 2004, 376 s.
41. **Rokyta R.** a kol.: Fyziologie. První vydání. Praha: ISV nakladatelství 2000, 364 s.
42. **Rosolová H.**: Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů – editorial. Vnitř Lék. 2005; 51(10): 1062-1065
43. **Sharma AM** et al: High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. J Hypertens. 2004; 22(3): 479-486
44. **Souček M.**: Arteriální hypertenze. <http://www.euni.cz/>
45. **Souček M.**: Sympatoadrenergická blokáda v léčbě hypertenze. Remedia. 2002; 12(2): 113-140
46. **Sovová E.** a kol.: Hypertenze pro praxi – pro lékaře, studenty, sestry, pacienty. První vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci 2008, 118 s.
47. **Steckelings UM** et al: HYDRA: Possible Determinants of Unsatisfactory Hypertension Control in German Primary Care Patients. Blood Press. 2004; 13(20): 80-88
48. **Svačina Š.**: Hypertenze při obezitě a diabetu. První vydání. Praha: Triton Praha/Kroměříž 2007, 134 s.

49. **Szirmai LA, Arnold C, Farsang C**: Improving control of hypertension by an integrated approach – results of the 'Manage it well!' programme. *J Hypertens.* 2005; 23(1): 203-211
50. **Šipula J.**: Blokátory kalciových kanálů v léčbě hypertenze. *Interní Med.* 2003; 9: 466-470
51. **Špinar J.**: Kombinační léčba hypertenze. *Med. Tribune.* 2008; 4(14 Suppl. Kardiologie): KAM6-KAM7
52. **Špinar J., Vítovec J.**: Diagnostika a léčba hypertenzní krize. *Interv Akut Kardiol.* 2006; 5(2): 78-79
53. **Špinar J., Vítovec J.**: Inhibitory ACE nebo sartany u ischemické choroby srdeční? *Interní Med.* 2008; 10(6): 273-276
54. **Špinar J., Vítovec J.**: Přehled současných moderních betablokátorů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Prakt. Lékaren.* 2008; 4(4): 162-165
55. **Špinar J., Vítovec J., Zicha J.**: Hypertenze. Diagnostika a léčba. První vydání. Praha : Grada Publishing 1999, 228 s.
56. **Tesař V.**: Diuretika v léčbě hypertenze. *Remedia.* 2002; 12(2): 126-131
57. **Vítovec J., Špinar J.**: Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Druhé vydání, přepracované a doplněné. Praha: Grada Publishing 2004, 248 s.
58. **Vítovec J., Špinar J.**: Kombinace inhibitorů ACE a sartanů v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. *Kardiol PP.* 2008; 3(3): 122-125
59. **Wald DS et al**: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3): 290-300
60. **Widimský J.**: Kardiovaskulární skandál č.1- špatná léčba hypertenze v populaci. *Cor Vasa.* 2003; 45(11): 530-532
61. **Widimský J.**: Léčba velmi starých hypertoniků snižuje významně riziko celkové mortality i úmrtí na cévní mozkové příhody. Výsledky studie HYVET. *Cor Vasa.* 2008; 50(9): 354-357
62. **Widimský J.**: Význam kombinační léčby v kontrole hypertenze. Komentář. *Med. Po Prom.* 2008; 9(6): 29-34
63. **Widimský J. a kol.**: Hypertenze. Druhé vydání, rozšířené a přepracované. Praha: Triton 2004, 592 s.
64. **Widimský J. a kol.**: Hypertenze. Třetí vydání. Praha: Triton 2008, 705 s.
65. **Widimský J. a kol.**: Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů. *Vnitř Lék.* 2005; 51(10): 1087-1094

66. **Widimský** J., jr.: Výsledky sledování rizikových faktorů a klinických účinků rilmenidinu u nemocných s arteriální hypertenzí – project METABOLIC. Farmakoterapie. 2008; 4(3): 325-328
67. **Widimský** J. jr., **Slíva** J.: Aliskiren. Farmakoterapie. 2009; 5(1): 17-23
68. **Widimský** J. jr., **Slíva** J.: Přímé inhibitory reninu: nová léková skupina antihypertenziv. Farmakoterapie. 2008; 4(6): 569-571
69. **Widimský** J., **Widimský** J. jr.: Esenciální a sekundární hypertenze pro praxi. První vydání. Praha: Triton 2005, 248 s.

ABSTRAKT

Téma: Farmakologická léčba arteriální hypertenze ve specializované ambulanci a u praktických lékařů

Sepsala: Mgr. Michaela Mlčochová

CÍL: Zhodnotit a porovnat farmakologickou léčbu hypertenze, úspěšnost farmakologických intervencí a rizikový profil pacientů s hypertenzí v ambulancích 1. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové a v ordinacích praktických lékařů v Hradci Králové. **METODIKA:** Do studie byli zařazeni diagnostikovaní, medikamentózně léčení hypertonici. Byly získány dva soubory pacientů. Soubor padesáti pacientů z ordinací praktických lékařů a soubor padesáti pacientů ze specializovaných ambulančí. **VÝSLEDKY:** Cílových hodnot krevního tlaku (TK < 140 mmHg) dosáhlo 78% pacientů na specializovaném pracovišti a 54% pacientů u praktických lékařů. Kombinovaná léčba byla na obou typech pracovišť využívána ve stejné míře (78%). Specializovaní lékaři nejčastěji předepisovali beta-blokátory, praktičtí lékaři inhibitory ACE a diuretika. Komplikace hypertenze byly častější u pacientů na specializovaném pracovišti (90% vs. 46%), naopak rizikové faktory se vyskytovaly více u pacientů léčených praktickými lékaři (86% vs. 62%). **ZÁVĚR:** Léčba arteriální hypertenze je úspěšnější na 1. interní klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Ve farmakoterapii nebyly zjištěny významné rozdíly mezi oběma typy pracovišť.

ABSTRACT

Topic: Pharmacological treatment of arterial hypertension in specialist ambulance and at general practitioners

Made by: Mgr. Michaela Mlčochová

OBJECTIVE: The aim of the study is to evaluate and to compare pharmacological treatment of hypertension, effect of pharmacological interventions and risk profile of hypertensive patients in the cardiology ambulance of 1st Department of Medicine, University Hospital in Hradec Králové and in surgeries of general practitioners. **METHOD:** Only diagnosed, drug-treated hypertensive patients were included, fifty patients in each group. We compared medication, achieved blood pressure and risk profile. **RESULTS:** 78% of patients in the cardiology ambulance and 54% of patients at general practitioners achieved recommended blood pressure levels (BP < 140/90 mmHg). Combined

therapy was used in the same rate in the both groups (78%). The most often prescribed medication were beta-blockers in cardiology ambulance and ACE inhibitors and diuretics at general practitioners. Complications of hypertension were more often in the cardiology ambulance (90% vs. 46%), respectively the risk factors were more often in the patients treated by general practitioners (86% vs. 62%).

CONCLUSION: The therapy of arterial hypertension was more successful in the cardiology ambulance. But there were no significant differences observed in pharmacotherapy between cardiology and general practitioners.