

# Liečba hypertenzie – nikdy nekončiaci príbeh?

doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC

Slovenská liga proti hypertenzii, Dom srdca, Martin

Autor zhrnuje nové poznatky o liečbe hypertenzie, ktoré menia pôvodné postavenie beta-blokátorov a diuretiká ako liekov prvej voľby. V úvode zdôvodňuje trvalé úsilie o zlepšenie účinnosti liečby vysoké krvného tlaku a nepriaznivé pôsobenie novodobej epidémie nadváhy a obezity v populácii na celkovú efektívnosť manažmentu hypertenzie. S tým súvisiaci nárast výskytu metabolického syndrómu a celkového kardiometabolického rizika viedol k zmene terapeutického stratégie, pričom z prvých línií ustupujú beta-blokátory s nepriaznivým metabolickým pôsobením a neodporúčajú sa ani kombinácie beta-blokátorov s diuretikami, hlavne u mladších osôb s metabolickým syndrómom. Ďalším faktorom prinášajúcim zmeny stratégie liečby hypertenzie je rozdielne ovplyvňovanie vlastností cievnej steny, hlavne arteriálnej tuhosti a centrálnych tlakových parametrov v aorte. Ich neinvazívne vyšetrenie sa stáva postupne štandardom manažmentu hypertenzie a predklinickej diagnostiky aterosklerózy. Najodvážnejším vyjadrením uvedených nových aspektov liečby hypertenzie je britská schéma odporúčaní pre klinickú prax, ktorá však zatiaľ nebola plne premietnutá do európskych a amerických odporúčaní.

**Kľúčové slová:** beta-blokátory a diuretiká v liečbe hypertenzie, liečba hypertenzie pri metabolickom syndróme, liečba hypertenzie s ohľadom na aortálne tlakové parametre.

## Treatment of hypertension – never ending story?

Author summarizes new findings in the treatment of hypertension that change the position of beta-blockers and diuretics as the first-line drugs. In introduction are given reasons to the continual effort to improve a global treatment effectiveness of high blood pressure and as well to the negative impact of new age over-weight and obesity epidemic in population on the global effectiveness of hypertension management. The related increase in incidence of metabolic syndrome and of overall cardiovascular risk has led to the change in the therapeutic strategy. Beta-blockers with their negative metabolic effect are leaving the first line position in therapy and even the combination of beta-blocker and diuretics are not recommend any more, particularly in younger adults with metabolic syndrome. Different influencing of arterial wall properties, especially its stiffness and central aortic blood pressure parameters are another factors causing the changes in the strategy for treatment of hypertension. The non-invasive investigation of them is gradually becoming a standard of hypertension management and of sub clinical diagnostic of atherosclerosis. The boldest expression of the described new aspects in treatment of hypertension is the British scheme of guidelines for clinical practice that is not yet fully reflected in the European and American guidelines.

**Key words:** beta-blockers and diuretics in the treatment of hypertension, therapy of hypertension coinciding with metabolic syndrome, therapy of hypertension in respect to aortic blood pressure parameters.

Via pract., 2009, roč. 6 (2): 54–57

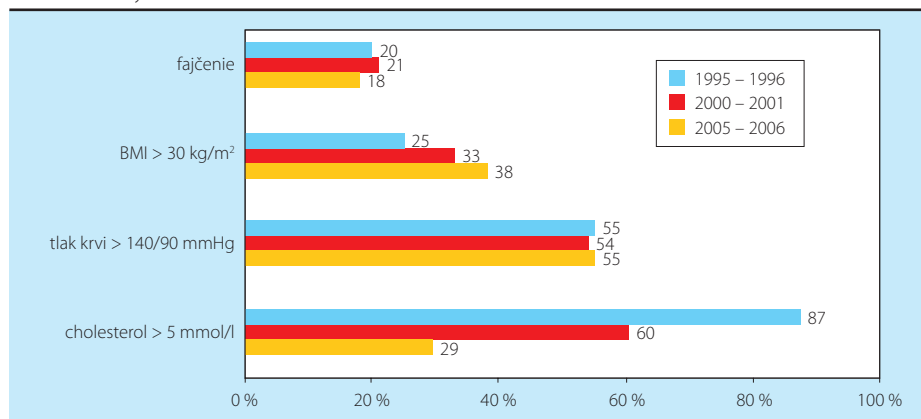
## Úvod

V posledných rokoch je v manažmente a hlavne v liečbe hypertenzie evidentné veľké úsilie o zvýšenie jej efektivity. Keď sa však pozrieme do histórie, vidíme, že tento fakt nie je novým, naopak ide o kontinuum, ktoré vo väčších či menších vlnách trvá niekoľko desaťročí. Je to zrejme preto, že **vysoký tlak krvi je najdôležitejšou príčinou smrti** vo svete a **druhou najvýznamnejšou príčinou invalidity** (1, 2). Okrem toho, hypertenzia je výzvou pre celé ľudstvo, pretože v hodnotách krvného tlaku sa odráža spôsob života jednotlivcov i celých etnických skupín. A tak sa o zvládnutie životného štýlu pokúšajú mnohí jedinci i celé štáty.

## Súčasná situácia

Predsa len súčasná **explózia nových poznatkov** naznačuje, že v manažmente a liečbe hypertenzie sa teraz nachádzame vo veľmi tvorivom období. Optimálne hodnoty krvné-

**Obrázok 1.** Výsledky monitoringu Európskej kardiologickej spoločnosti EUROASPIRE – zmeny v životnom štýle.



ho tlaku sa posúvajú stále do nižších hodnôt, prudko sa mení prístrojová technika, od ortuti sa prechádza k digitalizácii a objavuje sa čoraz viac zariadení na vyšetrenie arteriálnej tuhosti (3). Súvisí to s celkovým trendom manažmentu a liečby hypertenzie, keď cieľom liečby nie je len dosiahnutie optimálneho tlaku krvi (TK), ale

aj zníženie celkového kardiovaskulárneho (KV) rizika, teda čo najlepšia ochrana cievnej steny a myokardu. **Pri stanovovaní KV rizika** a liečbe hypertenzie sa čoraz viac uplatňujú **metódy predklinickej diagnostiky aterosklerózy**, vyšetrenie klasických rizikových faktorov už nie je postačujúce.

Ďalším faktorom, ktorý veľmi intenzívne ovplyvňuje situáciu, je **nárast prevalence obezity a metabolického syndrómu** v populácii. S tým spojené metabolické dôsledky, vývoj aterogénneho lipoproteínového fenotypu, zhoršenej glukózovej tolerancie, či dokonca diabetu 2. typu, sa nemohli neprejavovať v manažmente a liečbe hypertenzie. Podľa výsledkov monitoringu (*surveys*) **Európskej kardiologickej spoločnosti** EUROASPIRE – zameranej na zmeny životného štýlu (*lifestyle*) po 5 rokoch – sa predpokladá, že nárast obezity zabraňuje zlepšovaniu parametrov liečby hypertenzie, ktoré by sa inak pri stále kvalitnejšej liečbe dalo očakávať (obrázok 1) (4).

### Zmeny v stratégii farmakoterapie

Keď vychádzame z uvedených faktov, je jasné, že tieto trendy sa veľmi intenzívne prejavujú na **stratégii farmakoterapie hypertenzie**. Z prvej línie ustupujú liekové skupiny, ktoré by mohli vyvolať nepriaznivé metabolické účinky alebo nie sú dosť účinné z hľadiska ochrany arteriálnej steny a myokardu. Vo všeobecnosti sa to týka beta-blokátorov a diuretík.

Ale situácia zďaleka nie je jednoznačná, prebieha **veľká diskusia**, názory a argumenty pre i proti sa denne objavujú v publikáciách i prednáškach.

### Európske odporúčania

Oficiálne európske odporúčania (5) ešte stále odporúčajú **beta-blokátory (BB)** ako **lieky prvej línie** v liečbe hypertenzie, ale s tým, že to **neplatí pre pacientov s metabolickým syndrómom** a že sa **nemajú kombinovať s diuretikami (D)**.

Menej priaznivé účinky BB a D sa prejavili aj pri porovnávaní zmien brachiálneho a centrálného aortálneho TK v štúdií hodnotenia funkcie konduktívnych artérií (CAFE) v rámci mílnikovej štúdie ASCOT (6). Ukázalo sa, že pri liečbe amlodipin + perindopril je redukcia centrálného systolického a pulzového tlaku väčšia ako pri liečebnom režime atenolol + tiazid, hoci pokles brachiálneho systolického a pulzového TK bol v oboch skupinách podobný. *Post hoc* analýza navyše ukázala, že centrálny pulzový tlak signifikantne koreloval s početnosťou KV príhod, vykonaných invazívnych procedúr a vývojom renálneho poškodenia. Liečba založená na kontrole brachiálneho TK môže nadhodnocovať efekt BB a podhodnocovať účinnosť ACE inhibítorov (ACEI) a Ca blokátorov (CaB). Okrem toho BB vo všeobecnosti vyvolávajú menšiu regresiu hypertrofie ľavej komory ako blokátory receptorov angiotenzínu (ARB) a ACEI (7, 8). Súvisí to zrejme aj s faktom, že kým pri liečbe rôz-

nymi inými hypotenzívami cirkulujúci BNP (*brain natriuretic peptide*) klesá, pri liečbe BB stúpa, čo signalizuje zvýšené napätie v stene ľavej komory (9). Metaanalýza 12 randomizovaných kontrolovaných štúdií s viac ako 112 000 pacientmi ukázala, že liečba hypertenzie BB nepriniesla prídavný benefit z hľadiska celkovej a kardiovaskulárnej mortality, ale zvýšila riziko mozgovo-cievnej príhody u starších pacientov o 19 % (10).

Na druhej strane sú názory a argumenty dokazujúce, že nepriaznivé účinky D (vrátane zhoršenia inzulínovej senzitivity) sú minimálne pri použití nízkych dávok (12,5 – 25 mg tiazidových D/deň, indapamid 1,5 mg/deň). A pri analýze cost-benefit prevládajú pozitívne aspekty ako nízka cena, dobrá tolerabilita, primeraná účinnosť. Tieto protichodné odporúčania možno v dnešnej dobe vyriešiť tak, že **D zostávajú v prvej línii liečby hypertenzie**, hlavne keď sa kombinujú s ACEI alebo ARB, avšak sú **nehodné**:

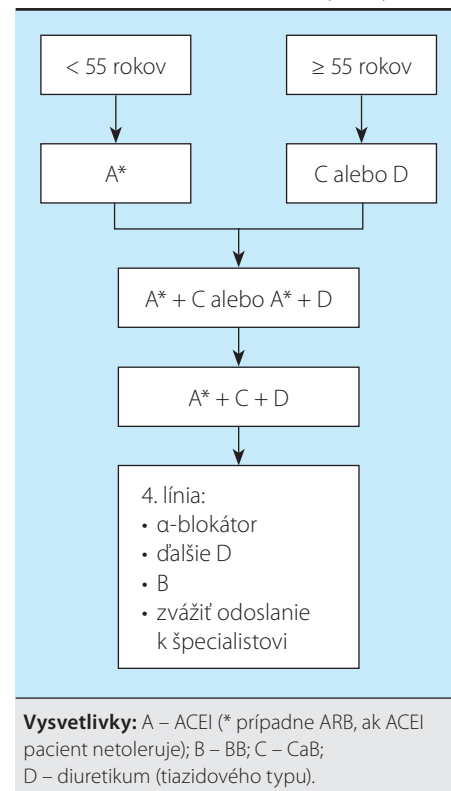
- **pri kombinovaní s BB u prediabetických a diabetických pacientov,**
- **na dlhodobé podávanie u mladších pacientov s metabolickým syndrómom.**

Osobitné postavenie má pri liečbe rezistentnej hypertenzie spironolaktón, tiež v nízkom dávkovaní, ktorý nielen že účinne znižuje TK (11), ale na srdce a cievy pôsobí aj protifibrózne.

### Nové betablokátory – potreba štúdií

Ešte komplikovanejšia situácia je pri BB. Obhajcovia tejto prvolíniovej liečby hypertenzie (tento článok sa netýka jasných indikácií liečby BB u pacientov s IM, srdcovým zlyhaním, niektorými dysrytmiami) argumentujú tým, že BB nie sú homogénna skupina, naopak, líšia sa podľa receptorovej selektivity, rozpustnosti v tukoch/vode, prídavných účinkov na cievnú stenu, atď. A z toho teda vyplýva, že inferioritu atenololu, ktorý bol väčšinou použitý na porovnávacie štúdie s liekmi iných skupín, nemožno generalizovať na všetky BB. Niektorí vyzdvihujú selektivitu beta 1 blokády, minimálne pôsobenie na beta 2 a 3 receptory, a tak zdôvodňujú aj minimálne metabolické účinky. Avšak nepriaznivá tendencia k vazokonstrikcii zostáva, aj z toho vyplývajúce možné nežiaduce účinky (únava, zimomravosť, poruchy potencie). Určitou nádejou v tomto smere sú tzv. „nové“ BB, karvedilol a nebivolol, ktoré majú vazodilatačné účinky. Jestvujú dôkazy, že karvedilol nezhoršuje hladiny metabolických rizikových faktorov, u pacientov s diabetom dokonca mierne poklesla hladina glukózy (12, 13). Vysvetľuje sa to tak, že súčasná selektívna blokáda alfa-1 receptorov vedie nielen k vazodilácii, ale aj

**Obrázok 2.** Britská schéma NICE (ABCD).



potláča nepriaznivé dôsledky blokády beta-2 receptorov na parametre glycidového a lipidového metabolizmu (karvedilol je neselektívny BB). Dôležitá je aj komorbitná terapia. Napr. Bakris a spol. zistili, že v prítomnosti aplikácie liekov blokujúcich renín-angiotenzínový systém bola liečba karvedilolom, pri porovnaní s liečbou metoprololom, spojená so zlepšením niektorých komponentov metabolického syndrómu a neovplyvnila kontrolu glykémie u pacientov s hypertenziou a diabetom (14). Zostáva ešte dokázať, či sa priaznivé účinky vazodilatačných BB prejavujú aj na zmenách centrálného systolického a pulzového tlaku (sčasti už preukázané pri nebivolole) a hlavne na výsledkoch dlhodobých morbi-mortalitných štúdií. To isté sa týka aj potvrdenia priaznivých účinkov rilmenidínu alebo aliskirénu pri liečbe hypertenzie u pacientov s metabolickým syndrómom alebo diabetom (15, 16, 17).

### Britská schéma s otáznikom

V kontexte uvedených faktov a v situácii jestvujúcich odporúčaní renomovaných inštitúcií pre voľbu praktického postupu liečby hypertenzie sa javí ako najodvážnejšia britská schéma NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), ktorá ako liek voľby pri pacientoch do 55 rokov odporúča ACEI alebo ARB a u starších ako 55 rokov CaB alebo D (obrázok 2). V ďalších dvoch krokoch ich vzájomné dvoj- alebo trojkombinácie a až v 4. kroku pridanie

alfa-blokátora, BB alebo ďalšiu diuretickú terapiu (18). Čas a ďalšie štúdie ukážu, či tento postup bude všeobecne akceptovaný, a či a kedy prídu ďalšie návrhy v zmysle „nikdy nekončiaceho príbehu“.

### Literatúra

- Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. *Eur Heart J* 2003; 24: 1719–1726.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757.
- Farský Š. Vyšetovanie arteriálnej tuhosti. *Via Pract* 2009; 2: v tlačí.
- Redwood H. Hypertension, society, and public policy. *Eur Heart J* 2007; 9: B13–18.
- Odporičania pre manažment artériovej hypertenzie 2007. *Cardiol* 2008; 17: 25–485.
- Williams B, Lacy PS, Thom MS et al CAFE investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
- Fagard R. Are all classes of drugs equally efficient? Antihypertensive treatment and LVH regressu: an update. *Current Congress Berlin, Hypertension*, June 17 2008: 4.
- De Luca N, Asmar RG, London GM et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623–1630.
- Deary AJ, Schuman AL, Murfet H et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci* 2002; 103: 493–499.
- Bangalore S, Wild D, Parkar S, et al. Beta-Blockers for Primary Prevention of Heart Failure in Patients With Hypertension: Insights From a Meta-Analysis *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1062–1072.
- Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of Low-dose Spironolactone in Subjects with Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925–930.
- Gajdoš M, Spustová V, Šmíd J et al. Carvedilol does not impair either insulin sensitivity or dyslipoproteinemia in essential hypertension. *Cor Vasa* 1999; 41: 11–15.
- Gajdoš M. Sledovanie tolerability, metabolickej bezpečnosti a účinnosti prípravku Talliton pri liečbe hypertenzie v bežnej klinickej ambulantnej praxi v SR. *Interná med* 2008; 8 (9): 481–485.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholl RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–2236.
- Farský Š, Šidlo R. SYNERGY: Strategická liečba hypertenzie a sympatikovej hyperaktivity. *Interná med* 2006, 6 (2): 95–100.
- Tassel VBW, Munger MA: Aliskiren for Renin Inhibition: A New Class of Antihypertensives. *Ann Pharmacother* 2007, 41 (5): 755–763.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 1–9.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in adults. Understanding NICE guidance. In: Ruylope L et al. *High Blood Pressure in Practice*. 2007 Oxford Pharmagenesis Ltd: 53.

### doc. MUDr. Štefan Farský, CSc., FESC

*Slovenská liga proti hypertenzii  
Dom srdca  
Zelená 3, 036 08 Martin  
farsky@za.psg.sk*



## 5. ROČNÍK MEDZINÁRODNEJ ZDRAVOTNÍCKEJ A FARMACEUTICKEJ VÝSTAVY

# 29. - 30. 4. 2009

EXPO CENTER a.s., Pod Sokolicami 43, 911 01 Trenčín  
tel./fax: +421 - 32 - 743 23 88, mobil: +421 - 905 - 55 11 27  
e-mail: petkova@expocenter.sk

[www.expocenter.sk](http://www.expocenter.sk)



Zdravotnícke noviny

SOLEN  
MEDICAL EDUCATION

SOCIÁLNI PÉČE  
ORGANIZÁCIA PRACOVNÍKOV SOCIÁLNYCH SLUŽIEB

mediálni partneri:

