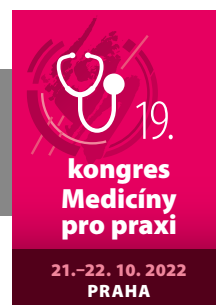


Časná kompenzace hypertenze aneb jak se dostat tam, odkud není cesty zpět

MUDr. Peter Wohlfahrt, Ph.D.

Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha



Na 19. kongresu Medicíny pro praxi zazněla 21. 10. 2022 přednáška zaměřená na význam včasného zahájení léčby hypertenze, a to zejména u pacientů mladšího věku. MUDr. Wohlfahrt na výsledcích řady studií ukázal, že neléčená nebo nedostatečně léčená hypertenze vede k poškození cílových orgánů a že při vzniku hypertenze v mladším věku působí tento kardiovaskulární rizikový faktor řadu let a navozuje ireverzibilní orgánové změny. Mezi cílové orgány hypertenze patří i mozek, který je ohrožen atrofií a dalšími změnami spojenými s poklesem kognitivních funkcí a rozvojem demence. Pro dosažení kompenzace krevního tlaku k cílovým hodnotám, navíc do 3 měsíců, jak uvádějí doporučení, je obvykle nutná nejméně dvojkombinace antihipertenziv. Pro intenzifikaci léčby lze využít fixní trojkombinaci s výhodou časného dosažení cílových hodnot, dobré tolerance a adherence, jakou prokázal např. Triplixam®.

Hypertenze v mladším věku

Hypertenze v mládí není benigní a její léčbu bychom neměli odkládat. Bývá odlišná od hypertenze rozvíjející se ve vyšším věku. Častěji je geneticky podmíněná, zatímco na rozvoji hypertenze ve vyšším věku se etiopatogeneticky podílí spíše životní styl. Podle Framinghamské studie je riziko rozvoje hypertenze u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou vyšší, pouze pokud se hypertenze u jednoho nebo obou rodičů objevila před 55. rokem věku (1).

Kompenzace krevního tlaku jako prevence poškození cílových orgánů od stanovení diagnózy hypertenze

Důvodem léčby hypertenze je prevence poškození cílových orgánů (srdce, mozek, oči, ledviny, cévní stěna), které je označováno jako HMOD (hypertension mediated organ damage). Nelze zapomínat, že HMOD se rozvíjí postupně od asymptomatického stadia, přes stadium symptomatické, polysymptomatické, až po konečné stadium onemocnění daného orgánu. Přítomnost HMOD je spojena s 2–3násobným zvýšením kardiovaskulárního rizika (KV). U pacientů s hypertenzí je

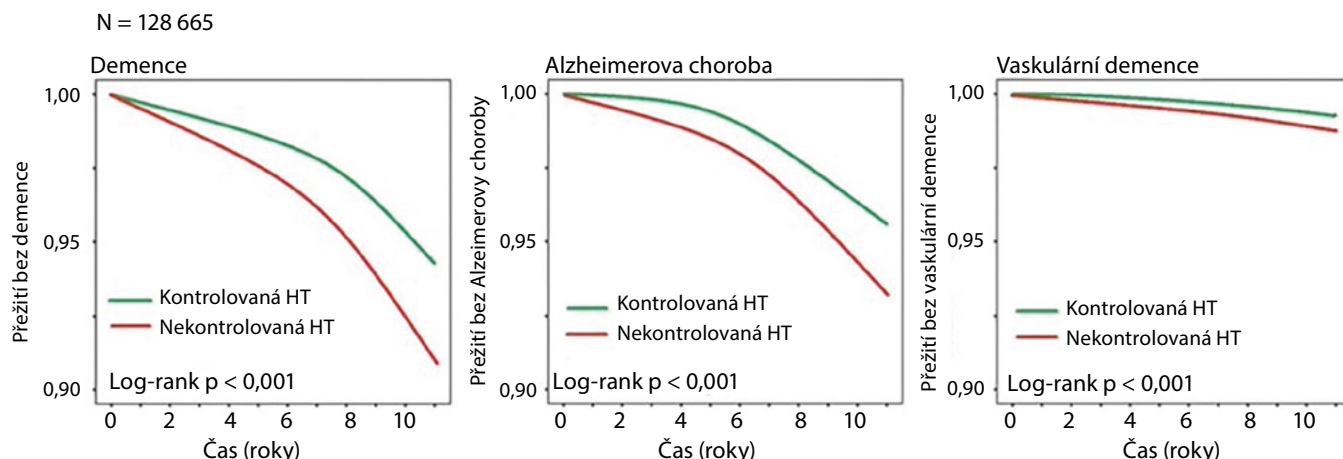
proto třeba rozvoj HMOD monitorovat. Pro základní screening postačí 12svodové EKG, které může zachytit hypertrofii levé komory, stanovení poměru albumin : kreatinin v moči (ACR) a sérového kreatininu pro záchyt renálního poškození a fundoskopie, zejm. u hypertenze 2. a 3. stupně, která umožní záchyt retinopatie. Vyšetření by mělo být provedeno u všech jedinců při záchytu hypertenze a dále v průběhu její léčby 1× za 2 roky, u pacientů s HMOD nebo neuspokojivou kompenzací hypertenze i častěji (2). Screening HMOD je důležitý i u mladších pacientů s hypertenzí. Studie CARDIA ukázala, že ve věku 50 let má polovina pacientů s hypertenzí poškozen nejméně 1 cílový orgán (3). Zde se projevuje efekt dlouhodobého působení hypertenze vznikající v mladším věku na cílové orgány. Ateroskleróza může být přítomna i u asymptomatických osob s nízkým KV rizikem. Jak ukázala studie PESA ve věku 40–54 let má aterosklerotický plát alespoň v 1 z hodnocených povodí (karotické tepny, koronární tepny, břišní aorta, femorální tepny) 71 % mužů a 48 % žen s nízkým KV rizikem (4). To je jedním z dů-

vodů, proč u pacientů s hypertenzí pátrat po HMOD i při absenci dalších rizikových faktorů.

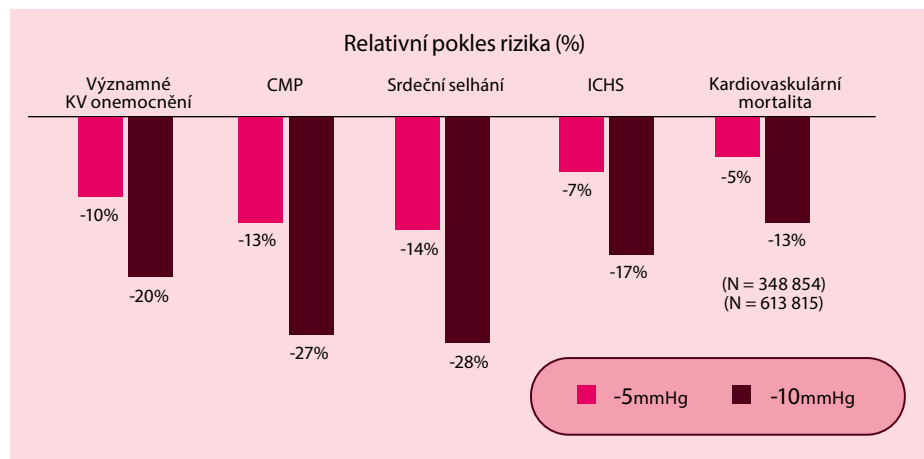
Léčba hypertenze v prevenci demence již u mladších pacientů

Jedním z cílových orgánů hypertenze je mozek. Nejedná se přitom pouze o riziko cévních mozkových příhod, ale také o poškození vedoucí k poklesu kognitivních funkcí. V současné době se stojíme zřejmě na prahu pandemie demence. Do roku 2050 se podle odhadů počet osob s demencí více než zdvojnásobí. Hypertenze je přitom jedním z 12 modifikovatelných rizikových faktorů pro vznik demence. Rizikové jsou i mírně zvýšené hodnoty krevního tlaku. U 423 zdravých dospělých ve věku 19–40 let bylo doloženo, že krevní tlak > 120/80 mm Hg je spojen se snížením objemu šedé hmoty ve frontálním laloku, parietálním laloku, thalamu, hippocampu a amygdale (5). Zvýšená arteriální tuhost, která provází hypertenzi, je u jedinců průměrného věku 46 let spojena s poruchou integrity bílé hmoty v corpus

Obr. 1. Významný vliv kompenzace krevního tlaku u pacientů s hypertenzí 1. stupně na snížení rizika rozvoje demence a jejích typů (11)



Obr. 2. Relativní riziko jednotlivých onemocnění v závislosti na poklesu systolického tlaku krve měřeného v ordinaci (14)



callosum a corona radiata a s atrofií šedé hmoty thalamu (6). Bylo doloženo, že hypertenze v mládí je spojena s poklesem kognitivních funkcí ve stáří. Čím dříve se hypertenze u pacientů ve studii CARDIA v průběhu života rozvinula, tím horší měli výsledky testů kognitivních funkcí, jako je Montrealský test, test substituce digitálních symbolů, Reyův auditorně-verbální test učení či Stroopův prostorový test (7). Analýza dat z UK Biobank ukázala, že hypertenze v mládí souvisí především s výskytem vaskulárního typu demence ve stáří. Riziko demence je přitom tím vyšší, čím je rozvoj hypertenze časnější (8).

Příznivou zprávou ale je, že kompenzace krevního tlaku je spojena s lepší kognitivní výkonností. U 3 511 osob starších 60 let znamenala kompenzace krevního tlaku v porovnání s nekompenzovanou nebo neléčenou hypertenzí významně lepší výsledky testu kognitivních funkcí MMSE v doméně orientace, jazyka a celkového skóre (9). I u pacientů

ve vysokém věku je kompenzace hypertenze přínosem z hlediska rozvoje demence. U 403 pacientů průměrného věku 74 let s hypertenzí a mírným kognitivním deficitem byla kompenzace krevního tlaku spojena s významně nižším rizikem progresu demence nebo úmrtí (10). A prokázán byl i význam kompenzace hypertenze 1. stupně. Studie zahrnující 128 655 pacientů s nízkým KV rizikem ukázala významně nižší riziko rozvoje demence, i jejích podtypů zahrnujících Alzheimerovu chorobu a vaskulární demenci, pokud byla hypertenze 1. stupně terapeuticky kompenzována (obr. 1) (11).

Doporučená kombinovaná léčba hypertenze k cílovým hodnotám

Doporučený postup léčby hypertenze zahrnuje kombinovanou léčbu již v 1. kroku. Doporučena je dvojkombinace ACEI/sartan + blokátor Ca kanálu (BKK)/diuretikum.

Monoterapie je vhodná pouze u pacientů s STK < 150 mm Hg s nízkým KV rizikem a u křehkých nemocných (2). Bylo prokázáno, že nasazení kombinace antihypertenziv od počátku léčby vede k rychlejšímu dosažení cílové hodnoty krevního tlaku. Po 6 měsících léčby bylo cílového tlaku krve dosaženo u 40,3 % pacientů s iniciální kombinovanou léčbou v porovnání s 32,6 % pacientů s postupným přidáváním antihypertenziv (12). Stejná studie ukázala, že pacienti, kteří byli od počátku léčeni kombinací antihypertenziv, měli méně KV příhod. Snížení rizika infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání dosáhlo při iniciální kombinované léčbě v porovnání s postupným nasazováním 34 % (12).

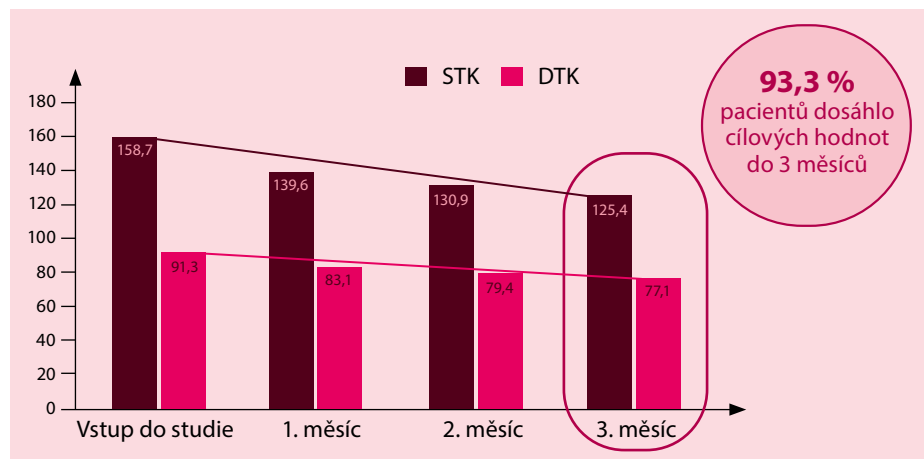
U kombinované léčby hypertenze je výhodné využít fixní kombinace více účinných látek v jedné tabletě. Retrospektivní studie, která využila elektronická data od 106 621 pacientů s hypertenzí v USA, ukázala, že iniciální léčba fixní kombinací vede k rychlejšímu dosažení kompenzace krevního tlaku v 1. roce terapie v porovnání s volnými kombinacemi antihypertenziv, a to o 28 % (13). Možným vysvětlením je lepší adherence k léčbě při užívání fixních kombinací.

Jak uvádějí oficiální doporučení, pacienty s hypertenzí je třeba léčit k cílovým hodnotám krevního tlaku. Je totiž doloženo, že na každých 5 mm Hg záleží. Studie, která byla nedávno publikována v Lancetu, ukázala, že i snížení krevního tlaku o 5 mm Hg je spojeno se snížením rizika významného KV onemocnění o 10 %, rizika CMP o 13 %, rizika srdečního selhání o 14 %, rizika ICHS o 7 % a KV

INZERCE

INZERCE

Obr. 3. Podíl pacientů s nekompenzovanou hypertenzí s dosažením cílových hodnot krevního tlaku při podávání fixní kombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu (Triplixam®) (24)



mortality o 5 % (obr. 2) (14). Největší přínos má dostatečné snížení TK právě u mladých osob. Důvodem je prevence ireverzibilních orgánových změn a HMOD.

Volba antihypertenzní terapie

Při výběru antihypertenziva již v 1. kroku volíme ACEI/sartan a BKK/diuretikum. Jak ukazují výsledky studií, i na volbě diuretika záleží. V porovnání s hydrochlorthiazidem (HCTZ) je při léčbě chlortalidonem dosaženo průměrně o 3,6 mm Hg a při léčbě indapamidem o 5,1 mm Hg většího snížení STK (15). Indapamid navíc vykazuje neutrální metabolický efekt – nevede ke zvýšení hladiny cholesterolu, kyseliny močové, ani ke změně sérové hladiny kalia.

Pokud volíme mezi ACEI a sartanem, je třeba mít na paměti, že metaanalýzy studií s těmito třídami antihypertenziv dokládají významné snížení mortality pouze při léčbě ACEI, nikoliv při podávání sartanů, a to u pacientů s hypertenzí, diabetem či ICHS (16–18). Evropská kardiologická společnost proto doporučuje upřednostnit ACEI u všech pacientů po infarktu myokardu a se srdečním selháním. Sartany by měly být podávány, pou-

ze pokud tito pacienti ACEI netolerují (19, 20). U 120 pacientů s hypertenzí a nadváhou/obezitou bylo při podávání 4 blokátorů systému renin-angiotenzin v nejvyšších dávkách (perindopril 10 mg/den, enalapril 20 mg/den, losartan 100 mg/den a telmisartan 80 mg/den) dosaženo největšího poklesu STK s perindopilem (21). Při porovnání jednotlivých ACEI perindopril navíc vykázal nejnižší výskyt suchého kašle (22). Rozdíl mezi ACEI a sartany lze vysvětlit mechanismem jejich účinku. Sartany blokádu AT1 receptorů významně zvyšují hladinu angiotenzinu II a vedou k nadměrné aktivaci AT2 a AT4. Chronická aktivace AT2 receptorů může při zvýšené hladině angiotenzinu II navozovat fibrózu srdce a cév a aktivace AT4 receptorů může přispívat k zánětu cévních stěn, což je rozhodující faktor rozvoje aterosklerózy. Naopak ACEI obnovují rovnováhu mezi angiotenzinem II, jehož hladinu snižují, a bradykininem, který zvyšují. Bradykinin potlačuje zánět, hypertrofii srdce a podporuje angiogenezi (23).

Cílem léčby hypertenze je podle stávajících doporučení dosažení cílové hodnoty krevního tlaku do 3 měsíců. Cílovou hodnotou je krevní tlak < 140/90 mm Hg, optimálně by měl být v roz-

mezí 120–130/70–80 mm Hg (u osob starších 65 let a při nefropatii 130–140/70–80 mm Hg). Pokud pro kompenzaci nestačí dvojkombinace antihypertenziv, je třeba včas intenzifikovat léčbu. V tomto kroku lze využít fixní trojkombinace. Jednou z možností je Triplixam® obsahující perindopril, indapamid a amlodipin. Ve studii TRICOLOR provedené u 1 247 pacientů s nekompenzovanou hypertenzí v běžné praxi prokázal vysokou antihypertenzní účinnost, dobrou toleranci i adherenci k léčbě. Cílové hodnoty krevního tlaku dosáhlo do 3 měsíců při jeho podávání 93,3 % pacientů (obr. 3) (24). Trojkombinace perindopril, amlodipin a indapamid vykázala ve studii Brishigella, ve které byla porovnávána s volnou trojkombinací ACEI, BKK a thiazidového diuretika, s trojkombinací sartanu, BKK a thiazidového diuretika a s jakoukoliv další trojkombinací antihypertenziv, lepší dlouhodobou kompenzaci krevního tlaku, méně častou potřebu zvýšení počtu podávaných antihypertenziv k dosažení kontroly krevního tlaku a lepší ochranu cílových orgánů (25).

Závěr

Jak vyplývá z klinických důkazů, přítomnost hypertenze je třeba zachytit včas a včas přistoupit k farmakoterapii, která prokazatelně předchází rozvoji ireverzibilního poškození orgánů včetně mozku. Léčbu je třeba vést rychle k cílovým hodnotám krevního tlaku za využití kombinací antihypertenziv, přičemž adherenci k léčbě lze podpořit preskripční fixních kombinací. Včas je také třeba léčbu intenzifikovat a dlouhodobě udržet cílovou hodnotu krevního tlaku v rozmezí 120–130/70–80 mm Hg u většiny nemocných. Čas je důležitým parametrem v léčbě pacientů s hypertenzí.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, et al. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2017;357:j1949.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
- Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Da-

- mage Already by MidLife. *Hypertension*. 2019 Jul 1; HYPER-TENSIONAHA11913069.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104–2113.
- Schaare HL, Kharabian Masouleh S, et al. Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology*. 2019;92(8):e758–e773.
- Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, et al. Effects of Arterial Sti-

- ffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016;47(4):1030–1036.
- Suvila K, Lima JAC, Yano Y, et al. Early-but Not Late-Onset Hypertension Is Related to Midlife Cognitive Function. *Hypertension*. 2021;77(3):972–979.
- Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension*. 2021;78(5):1463–1474.
- Xu L, Yang Y, Cui D. Association between blood pressure control status, visit-to-visit blood pressure variability, and cognitive function in elderly Chinese: A nationwide study.

Front Public Health. 2022;10:877192.

10. Deng Z, Jiang J, Wang J, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Angiotensin Receptor Blockers Are Associated With a Lower Risk of Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Hypertension*. 2022;79(10):2159-2169.

11. Lee CJ, Hwang J, Kang CY, et al. Protective effect of controlled blood pressure on risk of dementia in low-risk, grade 1 hypertension. *J Hypertens*. 2021;39(8):1662-1669.

12. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-318.

13. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-1131.

14. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet*. 2021;398(10305):1053-1064.

15. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and

chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015;65(5):1041-1046.

16. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2088-2097.

17. Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004136.

18. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):861-871.

19. Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.

20. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis

and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.

21. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013;33(8):553-561.

22. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med*. 2010;123(11):1016-30.

23. Lévy BI, Mourad JJ. Renin Angiotensin Blockers and Cardiac Protection: From Basis to Clinical Trials. *Am J Hypertens*. 2022;35(4):293-302.

24. Logunova N, Khomitskaya Y, Karpov Y, et al. Antihypertensive effectiveness and tolerability of perindopril/indapamide/amlodipine triple single-pill combination in the treatment of patients with arterial hypertension (TRICOLOR). *J Hypertens*. 2021;39:e373.

25. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brisighella Heart Study. *J Clin Med*. 2021;10(24):5921.