UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

katedra farmakologie a toxikologie

LÉČBA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

(diplomová práce)

Hradec Králové, 2008 **Michaela Mlčochová**

Poděkování

Děkuji Doc. MUDr. Ivanu Tilšerovi, CSc. za odborné vedení a všestrannou pomoc, kterou mi poskytl při vypracovávání diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat i MUDr. Josefu Bisovi za podnětné připomínky a cenné rady.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a řádně citovány.

. . . . . .

OBSAH

Obsah…… ..……..3
Seznam použitých zkratek……6
1. Úvod……..…..8
2. Co je to arteriální hypertenze – obecný úvod a definice……...…9
3. Prevalence a prognóza hypertenze……..10
4. Klasifikace hypertenze……12
   4.1. Klasifikace dle výše krevního tlaku……..12
   4.2. Etiopatogenetická klasifikace……..12
   4.3. Klasifikace podle vývojových stádií……13
5. Patofyziologie arteriální hypertenze…….……..14
   5.1. Faktory ovlivňující vznik hypertenze……..……14
6. Důsledky hypertenze – poškození cílových orgánů…….....17
   6.1. Hypertenze a cévy……...17
   6.2. Hypertenze a srdce……..18
   6.3. Hypertenze a ledviny……..……..18
   6.4. Hypertenze a mozek……19
7. Diagnostické postupy……20
   7.1. Krevní tlak a jeho měření……20
      7.1.1. Charakteristika krevního tlaku……20
      7.1.2. Měření krevního tlaku v ordinaci lékaře……..20
      7.1.3. Výběr manžety……...21
      7.1.4. Domácí měření krevního tlaku……..22
      7.1.5. Ambulantní měření krevního tlaku……...…22
   7.2. Anamnéza……..23
   7.3. Fyzikální vyšetření……..23
   7.4. Laboratorní vyšetření……...23
   7.5. Metody hodnocení orgánového poškození……...…..25
8. Léčba arteriální hypertenze……...…27
   8.1. Celkové kardiovaskulární riziko……27
   8.2. Cíle léčby hypertenze……30
   8.3. Nefarmakologická terapie hypertenze……30
   8.4. Farmakologická terapie hypertenze……..31
      8.4.1. Volba antihypertenziv……..…33
      8.4.2. Terapie hypertenze ve specifických situacích……34
      8.4.3. Nedostatky v léčbě hypertenze……..35
      8.4.4. Nové směry v léčbě hypertenze……..35
   8.5. Kombinační léčba hypertenze……36
9. Skupiny antihypertenziv……...…42
   9.1. Diuretika……..…42
      9.1.1. Thiazidy a jim příbuzná diuretika……..42
      9.1.2. Kličková diuretika……44
      9.1.3. Diuretika šetřící kalium……45
      9.1.4. Kombinovaná diuretika……..46
   9.2. Beta-blokátory……...47
      9.2.1. Mechanismus účinku……...47

9.2.2. Klasifikace……..48
9.2.3. Indikace……49
9.2.4. Nežádoucí účinky……52
9.2.5. Kontraindikace……..53
9.2.6. Lékové interakce……..53
9.3. Blokátory kalciových kanálů……53
9.3.1. Mechanismus účinku……..54
9.3.2. Klasifikace……..54
9.3.3. Indikace……56
9.3.4. Kombinace……58
9.3.5. Nežádoucí účinky a kontraindikace……58
9.3.6. Lékové interakce……59
9.4. Inhibitory ACE……60
9.4.1. Mechanismus účinku……..60
9.4.2. Klasifikace……..60
9.4.3. Indikace……61
9.4.4. Kombinace……63
9.4.5. Nežádoucí účinky……64
9.4.6. Kontraindikace……..65
9.4.7. Lékové interakce……..65
9.5. AT_1-blokátory (sartany)……65
9.5.1. Mechanismus účinku……..65
9.5.2. Klasifikace……..66
9.5.3. Indikace……66
9.5.4. Nežádoucí účinky, kontraindikace a lékové interakce……68
9.6. Inhibitor reninu – aliskiren……68
9.7. Alfa-blokátory……69
9.7.1. Mechanismus účinku……..69
9.7.2. Klasifikace……..69
9.7.3. Indikace……69
9.7.4. Kontraindikace a nežádoucí účinky……69
9.7.5. Charakteristika jednotlivých zástupců……..70
9.8. Centrálně působící antihypertenziva……70
9.8.1. Klasifikace……..71
9.8.2. Indikace……71
9.8.3. Nežádoucí účinky……72
9.8.4. Charakteristika jednotlivých zástupců……..72
9.9. Přímá vazodilatancia……..73
9.9.1. Charakteristika jednotlivých zástupců…….. 73
10. Hypertenzní krize……..74
10.1. Etiologie, patogeneze a klinické příznaky……..74
10.2. Léčba hypertenzní krize……75
10.2.1. Výběr antihypertenziv dle doprovodných chorobných stavů……..75
11. Rezistentní hypertenze……77

11.1. Diagnostický a léčebný postup u rezistentní hypertenze……..78
12. Sekundární hypertenze……..79
12.1. Renální parenchymatózní hypertenze……81
12.2. Renovaskulární hypertenze……81
12.2.1. Patogeneze……82
12.2.2. Terapie……82
12.3. Primární hyperaldosteronismus……..83
12.4. Hyperkortizolismus – Cushingův syndrom……84
12.5. Feochromocytom……..84
12.6. Iatrogenní hypertenze……..85
13. Hypolipidemická a protidestičková léčba……..87
14. Primární a sekundární prevence hypertenze……..87
15. Přehled nejčastěji používaných antihypertenzních léčiv……88
16. Závěr……92
17. Literatura……93
18. Test: Prověřte si své znalosti o arteriální hypertenzi……96
Abstrakt……98

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AII	angiotenzin
AIIA	antagonisté angiotenzinu II
ACE	angiotenzin konvertující enzym
ACEI	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACTH	adrenokortikotropní hormon
amp.	ampule
AS	aterosklerotický
ASA	kyselina acetylsalicylová
AT_1	receptor 1 pro angiotenzin
AV	atrioventrikulární (síňokomorový)
AVB	atrioventrikulární (síňokomorový) blok
BB	beta-blokátory
BKK	blokátory kalciových kanálů
CMP	cévní mozková příhoda
CNS	centrální nervový systém
cps.	kapsle
CRH	kortikotropin uvolňující hormon
CT	výpočetní tomografie
CYP 450	cytochrom P-450
D	diuretika
DHP	dihydropyridiny
DM	diabetes mellitus
ECHO	echokardiografie
EKG	elektrokardiografie
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
GF	glomerulární filtrace
GIT	gastrointestinální trakt
HDL	high density lipoproteins
HIV	virus lidské imunodeficience
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
inf.	infuzní podání
inj.	injekční podání
ISA	vnitřní sympatomimetická aktivita
i.v.	intravenózně (nitrožilně)
KV	kardiovaskulární
LDL	low density lipoproteins
LK	levá komora
MAO	monoaminooxidáza
MDMA	metyl-dioxy-metamfetamin
NMR	nukleární magnetická rezonance
NSAIDs	nesteroidní antiflogistika
NYHA	New York Heart Association

PTRA	perkutánní transluminální renální angioplastika
RAA	renin-angiotenzin-aldosteron
RAAS	systém renin-angiotenzin-aldosteron
s.c.	subkutáně (podkožně)
S-Kr	sérový kreatinin
SV	supraventrikulární
tbl.	tableta
TIA	přechodná mozková ischemie
TK	krevní tlak

1. ÚVOD

Tato práce se zabývá problematikou arteriální hypertenze a její terapie. Arteriální hypertenze představuje závažný zdravotní problém, a to i přes značný pokrok v posledních letech v prevenci, diagnostice a léčbě tohoto onemocnění. Vysoký krevní tlak má negativní dopad na kvalitu života a představuje významný rizikový faktor mnoha patologických stavů.

Podstatná část práce je zaměřená na současné léčebné metody a přístupy, a to jak farmakologické, tak i nefarmakologické. Přehledně popisuje jednotlivé skupiny antihypertenziv a možnosti jejich využití. Neopomíjí ani diagnostické postupy, které jsou nezbytné pro stanovení optimální terapie, s důrazem na správné měření krevního tlaku. Stále většího významu nabývá kombinační terapie, neboť jen menší část hypertoniků dosahuje cílových hodnot monoterapií. Část práce se také věnuje sekundární hypertenzi s bližším zaměřením na některé typy sekundární hypertenze.

Cíl práce. Jelikož se jedná se o velmi široké téma, o kterém pojednává nepřeberné množství literárních zdrojů, hlavním cílem této práce je podat přehled a shrnout soudobé poznatky o arteriální hypertenzi a o možnostech její léčby. Zaměřuje se také na nové trendy v léčbě hypertenze a zohledňuje nová doporučení ESH a ESC. Práci jsem v závěru doplnila krátkým znalostním testem.

2. CO JE TO ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE – OBECNÝ ÚVOD A DEFINICE

Arteriální hypertenze 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. (43)

Podle doporučení Evropské a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi z roku 2003 za arteriální hypertenzi považujeme (systolicko-diastolickou) u osob nad 18 let opakovaně zjišťované zvýšení TK na hodnoty **140/90 mmHg** nebo vyšší alespoň u dvou ze tří měření, pořízených při dvou různých návštěvách (23). Kromě této systolicko-diastolické hypertenze se vyskytuje zejména u starších osob izolovaná systolická hypertenze, charakterizována systolickým tlakem ≥ 140 mmHg a normálním diastolickým tlakem, tj. < 90 mmHg. (53)

3. PREVALENCE A PROGNÓZA HYPERTENZE

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). 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.

Výskyt arteriální hypertenze roste strmě s věkem, a to více u žen než u mužů. Ve věku do 44 let je hypertenze u žen méně častá, v dalších dvou dekádách se rozdíl vyrovnává a ve věku nad 65 let trpí hypertenzí podle amerických údajů 66 % žen a 59 % mužů. Ženy jsou do menopauzy v podstatě hormonálně chráněny estrogeny, které pozitivně ovlivňují výskyt kardiovaskulárních chorob. Po menopauze dochází k prudkému nárůstu výskytu hypertenze a ve věku kolem 65–70 let je už výskyt hypertenze a například i infarktu myokardu u obou pohlaví stejný. Bohužel, průběh a důsledky infarktu myokardu jsou v tomto věku pro ženy mnohem závažnější.

Z výsledků Framinghamské studie vyplývá, že systolický tlak roste kontinuálně s věkem. Naproti tomu průměrný diastolický TK roste zhruba do 55 let a poté spíše klesá. Proto se ve stáří zvyšuje výskyt izolované systolické hypertenze, která je v mladších věkových skupinách málo častá. Bylo ukázáno, že ve věkové skupině 65–89 let je nejčastější izolovaná systolická hypertenze, kterou má asi 60 % všech hypertoniků, asi 30 % hypertoniků této věkové skupiny má kombinovanou systolicko-diastolickou hypertenzi a 10 % izolovanou diastolickou hypertenzi. (10)

Arteriální hypertenze se vyskytuje u 20–60 % diabetiků v závislosti na věku, etnice nebo přítomnosti obezity, typu diabetu a délce jeho průběhu. Až v 80 % případů předchází esenciální hypertenze manifestaci diabetu 2. typu. Pacienti s hypertenzí mají 2,5× větší pravděpodobnost rozvoje diabetu mellitu 2. typu než normotenzní populace, u nemocných s diabetem 2. typu je hypertenze více než 2× častější než u nediabetiků. Dle studie UKPDS je hypertenze přítomná u 39 % případů nově zjištěného diabetu mellitu 2. typu a u těchto nemocných je častěji asociována s dalšími složkami metabolického syndromu: obezitou, hyperlipidemií a hyperinzulinizmem. Současná přítomnost hypertenze a diabetu 2. typu má závažné důsledky pro prognózu nemocného, mortalita na kardiovaskulární nemoci při současném výskytu nedůsledně léčené hypertenze a diabetu stoupá až 6×, při současně přítomné proteinurii až 35×. (16)

Prognóza závisí na mnoha faktorech - na výši TK, na poškození cílových orgánů a přítomnosti dalších rizikových faktorů. Pro prognózu onemocnění je rozhodující výše TK dosažená léčbou.

4. KLASIFIKACE HYPERTENZE

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 ≥ 180/ 110 mmHg (**závažná**). 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. Přehled uvádí tabulka 1. (14,15)

Tabulka 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 (mírná)	140-159	90-99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160-179	100-109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Pokud pacientův systolický a diastolický krevní tlak spadá do různých kategorií, pro odhad celkového kardiovaskulárního rizika se použije vyšší kategorie. Izolovaná systolická hypertenze může být také klasifikována do tří stupňů, stejně jako hypertenze systolicko – diastolická. (15)

4.2. Etiopatogenetická klasifikace

Z hlediska etiopatogenetického rozlišujeme hypertenzi **esenciální** (primární), kde není známa vlastní vyvolávající příčina, a hypertenzi **sekundární**, kde zvýšení TK je důsledkem jiného, přesně definovaného patologického stavu. Esenciální hypertenze postihuje asi 90 % hypertenzní populace, zatímco sekundární hypertenzí trpí 5 %. Vzájemné odlišení primární a sekundární hypertenze je důležité pro možnost

specifické léčby, která může vést u odstranitelných příčin v časných stádiích k vymizení hypertenze. Diagnózu esenciální hypertenze stanovujeme vyloučením příčiny sekundární hypertenze (tabulka 2). (4)

Tabulka 2: Příčiny sekundární hypertenze. (4)

renální	▪ parenchymatózní onemocnění (nefritidy, polycystóza, diabetická nefropatie, kolagenózy aj.) ▪ renovaskulární ▪ u tumorů produkujících renin
endokrinní	▪ adrenální: primární aldosteronismus, feochromocytom, Cushingův syndrom ▪ při terapii léky hormonální povahy
koarktace aorty	
neurogenní hypertenze	▪ při zvýšení intrakraniálního tlaku (intrakraniální tumory, encefalitida) ▪ při neuropatiích (porfyrie, polyneuritida)
jiné hypertenze	▪ při hyperkalcémii ▪ při hypovolémii

4.3. Klasifikace podle vývojových stádií

(evropská doporučení tuto klasifikaci neuvádí)

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). (38)

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 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 organizmus krátkodobě reagovat pomocí **baroreceptorů**. Trvá-li nadměrné podráždění baroreceptorů delší dobu, dojde ke zmenšení jejich citlivosti. Celý systém se nastaví na vyšší úroveň hodnot krevního tlaku, což je jeden z prvních kroků, ke kterému dochází při fixaci hypertenze. Dále se v regulaci TK uplatňuje vztah **vazokonstrikčních a vazodilatačních působků**. Jako poslední možnost účinné regulace je **regulace ledvinami**. Zvýšená stimulace sympatických receptorů v ledvinách vede ke zvýšenému uvolňování reninu, jehož výsledkem je mimo jiné vzestup hladiny angiotenzinu II a aldosteronu. Dochází k dalšímu prohloubení vazokonstrikce a k retenci tekutin. Porucha funkce ledvin pak znamená selhání nejdůležitějšího dlouhodobého regulačního faktoru, který udržuje přiměřené hodnoty TK a vznik hypertenze bez účinné intervence je nezvratný. (39)

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.

O **genetické dispozici** primární hypertenze není pochyb. Z klinické medicíny je dlouho známo, že hypertenzní choroba vykazuje často familiální výskyt. Bylo zjištěno, že děti hypertenzních rodičů mají průměrně vyšší hodnoty krevního tlaku, i když pod hranicí hodnot, než jejich stejně staří vrstevníci normotenzních rodičů. Jako pozitivní rodinnou anamnézu hodnotíme výskyt arteriální hypertenze, cévních mozkových příhod a náhlého úmrtí na kardiovaskulární příčiny u přímých příbuzných u mužů do 55 let a u žen do 65 let. (43)

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.

Kuchyňská sůl. Různé studie prokazují, že ve většině populací existuje lineární korelace mezi přívodem sodíku a střední výší krevního tlaku. U populací s denním příjmem soli pod 3g je průměrný krevní tlak velmi nízký. V průběhu života nedochází k jeho obvyklému vzestupu. Naproti tomu u populací s přívodem soli nad 6 g/den je vzestup krevního tlaku s věkem závislý na přívodu soli. (50)

Draslík. Zvýšený přívod draslíku má protektivní efekt především na vznik cévních mozkových příhod. Snižuje jak systolický, tak diastolický tlak. Tento efekt je výraznější u hypertoniků.

Tělesná hmotnost. Zvýšená tělesná hmotnost je uváděna jako jeden z faktorů, který se jeví nejvíce rizikový ve vztahu k tepenné hypertenzi. Zvýšený přívod živin vedoucí k obezitě je spojen s vyšší prevalencí hypertenze, která u obézních osob dosahuje až 50 %. Rozhodující je nejen celkové zvýšení hmotnosti, ale i distribuce tuku v těle.

Kouření. Jak zahraniční, tak i české epidemiologické studie neprokazují přímou souvislost mezi kouřením a vysokým krevním tlakem. Tyto studie však ukázaly, že mezi kuřáky cigaret je méně osob s hypertenzí než mezi nekuřáky. Vysvětlení je především v nižší tělesné hmotnosti kuřáků. O negativním vlivu kouření na ischemickou chorobu srdeční a bronchopulmonální systém, kde působí jako jeden z nejdůležitějších rizikových faktorů, však není pochyb. Stejně tak je prokázán bezprostřední vzestup krevního tlaku po vykouření cigarety, který trvá asi 30 minut. (43)

Alkohol. Řada epidemiologických studií prokázala pozitivní korelaci mezi příjmem alkoholu a hodnotami krevního tlaku. Vliv alkoholu na systémový krevní tlak je přičítán jednak objemovým účinkům, jednak aktivaci sympatického nervového systému.

Stres a socioekonomický status. Opakované stresové situace se mohou u osob geneticky predisponovaných podílet na klinické manifestaci hypertenze. Osoby pracující ve stresových podmínkách mají hypertenzi častěji než osoby žijící v klidném prostředí. Nižší socioekonomické postavení v průmyslově rozvinutých společenstvích je spojeno s vyšším výskytem hypertenze, její horší kontrolou a nižší adherencí k terapii. (50)

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, což vede 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, která hraje klíčovou úlohu i při vzniku předčasné ateroskleróz u hypertoniků, ICHS a dalších orgánových komplikací hypertenze.

Hypertenze, zvláště u obézních hypertoniků, bývá spojena s poruchou glukózové tolerance v důsledku inzulinorezistence. Důsledkem je hyperinzulinémie vedoucí řadou patogenetických mechanismů ke zvýšení krevního tlaku. (50)

6. DŮSLEDKY HYPERTENZE – POŠKOZENÍ CÍLOVÝCH ORGÁNŮ

Vyšší krevní tlak je predisponujícím faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin a srdečního selhání. Aterosklerotické komplikace se u hypertenze vyskytují 2-3krát častěji než u normotoniků srovnatelného věku.

Důsledky hypertenze lze dělit na **hypertenzní** a **aterosklerotické** (tabulka 3). (50)

Tabulka 3: Důsledky hypertenze. (50)

1) **Hypertenzní důsledky**	2) **Aterosklerotické důsledky**
▪ hypertrofie levé komory	▪ ICHS (angina pectoris, infarkt myokardu)
▪ srdeční selhání	▪ aterotrombotické mozkové příhody
▪ nitromozkové nebo subarachnoidální krvácení	▪ aneuryzma aorty
▪ ledvinné selhání	▪ onemocnění periferních tepen
▪ hypertenzní retinopatie	▪ stenóza renální arterie
▪ maligní hypertenze	
▪ hypertenzní krize nebo encefalopatie	
▪ disekující aneuryzma	

6.1. Hypertenze a cévy

Vysoký krevní tlak **poškozuje cévy**. U hypertenze se zvyšuje tlaková zátěž, tj. síla působená tlakovou vlnou. Zvyšuje se i tlaková zátěž podmíněná proudovou vlnou a působící podél cévy. Nastává trvalá přestavba cévní stěny, tzv. **remodelace**. Dochází při ní ke změnám medie, intimy a k poruše metabolismu cévních buněk. Důsledkem je nedostatečná produkce vazodilatačních substancí a vyšší tonus hladké svaloviny medie; zpomalený proud může mít také za následek snadnější usazování aterogenních substancí do cévní stěny. Jedná se tedy o urychlené stárnutí tepen. Cévy se postupně zužují v důsledku

aterosklerotického procesu, což má za následek **poruchy prokrvení** v postižených oblastech. V kombinaci s dalšími rizikovými faktory jako je obezita, kouření, diabetes mellitus, hyperlipoproteinémie atd. se urychluje proces aterosklerózy a zvyšuje se riziko kardiovaskulárních komplikací jako je náhlá smrt či infarkt myokardu. Dlouhodobě neléčená hypertenze pak vede k poškození srdce, mozku, očí či ledvin.

6.2. Hypertenze a srdce

Trvalejší zvýšení krevního tlaku má za následek vznik **hypertrofie** levé komory srdeční. Kromě hypertrofie myocytů dochází při hypertrofii levé komory srdeční k progresivní myofibróze. **Myofibróza** vede k poruše diastolické funkce levé komory srdeční. Postupně dochází i k poruše systolické funkce a k častějšímu výskytu komorových arytmií. Další progrese může vyústit v **srdeční selhání**. V současné době dochází k srdečnímu selhání jen u neléčené hypertenze nebo u hypertenze komplikované ischemickou chorobou srdeční.

Přítomnost hypertrofie levé komory srdeční radikálně mění prognózu. Z výsledků Framinghamské studie vyplývá, že hypertrofie zjištěná na EKG vyšetření značí výrazně vyšší riziko vzniku náhlé smrti, infarktu myokardu i srdečního selhání. Hypertrofie levé komory srdeční představuje **zcela zásadní rizikový faktor** náhlé smrti, ischemické choroby srdeční a srdečního selhání. (50)

6.3. Hypertenze a ledviny

Z velkých komunitních studií je zřejmé, že u osob s hypertenzí je ve srovnání s normotenzními jedinci větší tendence k poklesu funkce ledvin. Zpočátku jde o hemodynamické a později o morfologické změny ledvin různé závažnosti. Nejčastějším projevem ledvinového poškození hypertenzí je **benigní nefroangioskleróza**. Dalším projevem pak může být maligní nefroangioskleróza či aterosklerotické postižení renálních tepen, které se může projevit jak jednostranným, tak i oboustranným postižením. Při oboustranném stenotickém postižení renálních tepen dochází během bezpříznakově se snižujícího průtoku krve ke vzniku ischemické choroby ledvin, která se manifestuje výrazným zhoršováním funkce ledvin směřujícím k **selhání ledvin**. (24)

6.4. Hypertenze a mozek

Následky hypertenze pro mozek plynou z přirozeného způsobu jejího účinku na cévy. Ateromatózní změny nacházíme ve větších mozkových artériích až po větší penetrující artérie a v karotidách. V těchto tepnách dochází ke vzniku zúžených a nepravidelných cév, v nichž později může vzniknout trombóza a nakonec cévní uzávěr. Mikroaneuryzmata nebo malé artérie postižené lipohyalinními změnami mohou buď perforovat, čímž dojde k **mozkovému krvácení**, nebo progredovat v uzávěr, což vede k malému, hluboko ležícímu **mozkovému infarktu** nebo **lakuně**. Krvácení do mozku postihuje téměř výhradně nemocné s hypertenzí. Hypertenze představuje hlavní rizikový faktor cévních mozkových příhod. Uplatňuje se u všech typů cévních mozkových příhod. (50)

7. DIAGNOSTICKÉ POSTUPY

Mezi základní diagnostické postupy patří opakované měření krevního tlaku, odebrání anamnézy, fyzikální vyšetření a laboratorní a instrumentální vyšetření. (14)

7.1. Krevní tlak a jeho měření

7.1.1 Charakteristika krevního tlaku

Krevní tlak je síla, která působí na stěnu cév. Krevní tlak lze charakterizovat hodnotou systolického, diastolického a středního tlaku. Tlak **systolický** je tlak, který zjišťujeme ve velkých cévách při vypuzování krve do oběhu (ejekční fáze). Tlak **diastolický** je tlak, který naměříme v arteriálním řečišti při srdeční diastole. **Střední** tlak je efektivní tlak působící v arteriálním řečišti. Lze ho odhadnout z hodnot systolického a diastolického tlaku podle vztahu: střední tlak = diastolický tlak + (systolický – diastolický tlak)/3. (31)

Krevní tlak je dynamická hodnota, která se mění v závislosti na metabolických nárocích organizmu (31). **Pulzní** tlak (dříve označován jako tlaková amplituda) je vlna tlaku způsobená roztažením a pružným návratem stěny aorty, která rychle vhání krev do centrálního oběhu. Pulzní tlak charakterizuje nárazníkovou funkci centrálních tepen a lze ho definovat jako rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. (30)

7.1.2. Měření krevního tlaku v ordinaci lékaře

Krevní tlak se měří převážně v ordinaci lékaře. Tento naměřený tlak se označuje jako **kazuální** nebo příležitostný.

Při částečné okluzi brachiální arterie vznikají **Korotkovovy zvuky** v důsledku turbulentního proudění v radiální arterii. Těchto zvukových fenoménů využívá **auskultační metoda** měření krevního tlaku. Tlak se měří hlavně nepřímou metodou pomocí rtuťového sfygmomanometru. 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. Pacient má paži volně položenou ve výši srdce. Pokud je tlak v manžetě vyšší než v arterii, je průtok v arterii zastaven. Při pomalém odpouštění vzduchu z manžety tlak klesá a jsou slyšitelné Korotkovovy ozvy. Tlak, při kterém jsou ozvy poprvé slyšitelné, se označuje jako systolický tlak. Diastolický tlak se odečítá při vymizení ozev. U gravidních

žen a některých dětí zaznamenáme diastolický tlak při náhlém oslabení ozev, tj. ve 4. fázi Korotkovových fenoménů. U starších lidí a hypertoniků se objevuje tzv. auskultační gap neboli mezera. To znamená, že Korotkovovy ozvy přestávají být slyšitelné již ve II. nebo III. fázi a znovu se objeví při dalším snížení tlaku v manžetě. Krevní tlak měříme také vestoje z důvodu vyloučení ortostatické hypotenze. A to bezprostředně po postavení a pak po 2 minutách. (31)

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

7.1.3. Výběr manžety

Pro získání správných hodnot krevního tlaku je nezbytné vybrat **manžetu správné velikosti** (tabulka 4). Použijeme-li širokou manžetu na hubenou paži, naměříme falešně nižší TK. Jestliže budeme měřit TK nedostatečně širokou manžetou na objemné paži, získáme falešně vyšší hodnoty TK. Manžeta má být tak velká, aby šířka gumového vaku, který je uvnitř manžety, odpovídala 40 % obvodu paže, a délka gumového vaku by měla odpovídat 80 % obvodu paže u dospělého a 100 % obvodu u dětí. K dispozici jsou tři velikosti manžet pro děti a tři velikosti pro dospělé. Pro měření TK na dolních končetinách existuje manžeta stehenní. (26)

Tabulka 4: Rozměry gumového vaku pro různě objemné paže podle American Heart Associatin. (26)

Manžeta	**Šířka gumového vaku** (cm)	**Délka gumového vaku** (cm)	**Obvod paže** (cm)
Novorozenecká	3	6	< 6
Kojenecká	5	15	6-15
Dětská	8	21	16-21
Malá dospělá	10	24	22-26
Dospělá	13	30	27-34
Široká dospělá	16	38	35-44
Stehenní dospělá	20	42	45-52

7.1.4. Domácí měření krevního tlaku

Pro pacienty je výhodné používat pro domácí měření digitální **polautomatické** nebo **plně automatické** tonometry z důvodu snadné manipulace. Pacient si zjišťuje své hodnoty TK většinou dvakrát denně a to na konci dávkovacího období. Hodnoty **TK** >**135/85** mmHg naměřené v domácích podmínkách jsou považovány za zvýšené. Domácí měření TK umožňuje odhalit tzv. hypertenzi bílého pláště (přítomnost hypertenze v ordinaci, normální TK doma) a zamezit tak nadbytečné léčbě, a maskovanou hypertenzi (normální tlak v ordinaci, hypertenze doma). Pacienti s maskovanou hypertenzí mají podobné kardiovaskulární riziko jako ti, u nichž byla zjištěna hypertenze doma i v ambulanci lékaře (14). Dále je domácí měření vhodné pro pacienty s vysokým kolísáním hodnot TK při kazuálním měření, pro pacienty s rezistentní hypertenzí, ke kontrole TK na konci dávkovacího období, k vyloučení slábnoucího efektu antihypertenziva.

7.1.5. Ambulantní měření krevního tlaku

Jedná se o měření krevního tlaku po **dobu 24 nebo 48 hodin**. Pacient má po určenou dobu trvale na paži manžetu, která se v pravidelných intervalech nafukuje pomocí malého kompresoru. Toto vyšetření se využívá pro ověřování účinku nových antihypertenzních léků, při podezření na hypertenzi bílého pláště, u pacientů s kolapsovými stavy nebo hypotenzí, dále u pacientů s rezistentní hypertenzí, epizodickou hypertenzí atd.

Hodnoty TK při ambulantním monitorování jsou téměř vždy nižší oproti kazuálnímu krevnímu tlaku (38). Přehled prahových hodnot pro definici hypertenze při různých typech měření shrnuje tabulka 5. (14)

Tabulka 5: Prahové hodnoty TK používané k definici hypertenze při různých typech měření. (14)

	Systolický TK (mmHg)	**Diastolický TK** (mmHg)
TK naměřený v ambulanci/nemocnici	140	90
24hodinová monitorace TK	125-130	80
Průměrné denní hodnoty	130-135	85
Průměrné noční hodnoty	120	70
Domácí měření TK	130-135	85

7.2. Anamnéza

Vždy je třeba získat kompletní **rodinnou anamnézu**, se zvláštním zaměřením na přítomnost hypertenze, diabetu, dyslipidemie a manifestaci ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo renálního onemocnění v mladším věku. (11)

V **klinické anamnéze** se ptáme na životní styl (kouření, pohybová aktivita, příjem tuků, soli atd.), pátráme po příznacích postižení srdečně-cévního systému jako jsou dušnost, bolesti na hrudníku, otoky, klaudikace, dále centrálního nervového systému v podobě bolestí hlavy, závratí, motorického deficitu, zrakových poruch. Důležité je pátrat po možném postižení ledvin a endokrinním postižení (na prvním místě diabetes mellitus). Zajímá nás konzumace léků či jiných látek zvyšujících krevní tlak jako je lékořice, kokain, amfetamin, perorální kontraceptiva, kortikosteroidy, nesteroidní antiflogistika, erytropoetin a cyklosporin. Zaznamenává se i předchozí antihypertenzní léčba, její výsledky a trvání a předchozí hodnoty zvýšeného krevního tlaku.

7.3. Fyzikální vyšetření

Kromě měření krevního tlaku je nutné rovněž fyzikální vyšetření, zaměřené na pátrání po dalších rizikových faktorech (zejména abdominální obezitě, známkách sekundární hypertenze a přítomnosti orgánových postižení). Vyšetření má zahrnovat palpaci všech přístupných tepen. Poslechem se dají zjistit šelesty nad karotidami či femorálními tepnami. Tyto šelesty značí možnost aterosklerotické stenózy. Důležité je rovněž vyšetření břicha. Abdominální šelesty upozorňují na možnost renovaskulární hypertenze. Při vyšetření srdce se zaměřujeme na palpaci v oblasti hrotu: výrazně zvedavý úder hrotu je diagnosticky významný pro hypertrofii levé komory. (4)

7.4. Laboratorní vyšetření

Vzhledem k tomu, že hypertenze postihuje značnou část populace, musíme laboratorní vyšetření pečlivě zvažovat na základě anamnézy a klinického vyšetření. 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. (43)

Protože sekundární hypertenze není častá, jsou speciální vyšetření zaměřená k jejímu vyloučení, vhodná jenom u mladých nemocných, u

nemocných rezistentních k léčbě, u pacientů, kde došlo náhle k akceleraci předtím dobře kontrolované hypertenze a samozřejmě při důvodném podezření na sekundární hypertenzi. (4)

Rutinní laboratorní vyšetření by mělo zahrnovat biochemické vyšetření glykemie (nejlépe nalačno), celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, triglyceridů, kyseliny močové, kreatininu, sodíku, draslíku, hemoglobinu a hematokritu; rozbor moči (papírková metoda doplněná rozborem močového sedimentu, mikroalbuminurie) a EKG . Přehled laboratorních vyšetření podává tabulka 6. (11)

Mezi laboratorními vyšetřeními, která jsou doporučována jako rutinní, se nově objevuje **odhadovaná glomerulární filtrace**. Výpočet glomerulární filtrace umožňuje jednoduchým způsobem odhalit pacienty se sníženou funkcí ledvin a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, u kterých jsou hodnoty sérového kreatininu stále v mezích normy. (6)

Tabulka 6: Laboratorní vyšetření. (11)

Rutinní testy	▪ plazmatická koncentrace glukózy (nejlépe nalačno) ▪ sérová koncentrace celkového cholesterolu ▪ sérová koncentrace HDL-cholesterolu ▪ sérová koncentrace triglyceridů nalačno ▪ sérová koncentrace kyseliny močové ▪ kreatinin v séru, draslík v séru ▪ hemoglobin a hematokrit ▪ rozbor moči (papírkový test doplněný vyšetřením močového sedimentu) ▪ mikroalbuminurie (vyšetření zásadního významu u diabetiků) ▪ elektokardiogram
Doporučené testy	▪ echokardiogram ▪ ultrazvukové vyšetření karotid (a femorálních tepen) ▪ c-reaktivní protein ▪ kvantitativní proteinurie(v případě pozitivity papírkového testu) vyšetření očního pozadí (u těžké hypertenze)

Rozšířené hodnocení (v pravomoci specialistů)	▪ při komplikované hypertenzi: vyšetření mozkových, srdečních a ledvinných funkcí ▪ pátrání po sekundární hypertenzi: stanovení reninu, aldosteronu, kortikosteroidů, katecholaminů, arteriografie, ultrazvukové vyšetření ledvin a nadledvin, počítačová tomografie, vyšetření magnetickou rezonancí

7.5. Metody hodnocení orgánového poškození

Po známkách orgánového poškození je třeba aktivně pátrat. Pokud není provedeno ultrazvukové vyšetření pro hypertrofii levé komory srdeční a přítomnost ztluštění stěn karotid či aterosklerotických plátů, může být až 50% hypertoniků mylně klasifikováno jako osoby s nízkým či středně vysokým rizikem, ačkoliv ve skutečnosti je přítomnost srdečního i cévního poškození zařazuje do skupiny s nejvyšším rizikem. (11)

Elektrokardiografické vyšetření umožňuje zachytit přítomnost ischemie, poruch vedení a arytmií. Jeho senzitivita v detekci hypertrofie levé komory je však nízká. Mnohem citlivější je **echokardiografie**. Tato metoda umožňuje rozpoznat s dostatečnou přesností tloušťku zadní stěny levé komory a septa a posoudit nejen systolickou, ale i diastolickou funkci levé komory srdeční. Echokardiografie nalézá hypertrofii levé srdeční komory až desetkrát častěji než EKG (50). Nález hypertrofie levé srdeční komory svědčí pro významnou a déle trvající hypertenzi. Doplňkový charakter má rentgenové vyšetření plic a srdce. RTG snímek hrudníku umožňuje rozpoznat srdeční dilataci, nikoliv hypertenzi.

Jako doplněk echokardiografie k přesnější stratifikaci hypertoniků se také uplatňuje **ultrazvukové vyšetření karotid** s měřením tloušťky komplexu intima-medie a detekcí aterosklerotických plátů, což dokáže předpovědět výskyt jak cévní mozkové příhody, tak infarktu myokardu. (11)

Diagnóza renálního poškození v důsledku hypertenze je založena na nálezu zvýšené hodnoty kreatininu v séru, snížené (stanovené či odhadované) clearance kreatininu, nebo detekci zvýšené exkrece albuminu v moči pod či nad limitem metod obvykle užívaných k detekci proteinurie (mikroalbuminurie nebo makroalbuminurie).

Specifickou příčinu zvýšení krevního tlaku lze odhalit u menšiny (od méně než 5 do 7 %) dospělých hypertoniků. Jednoduchý **screening sekundárních forem** hypertenze může spočívat v odebrání anamnézy, fyzikálním vyšetření a provedení rutinních laboratorních testů. Pro

sekundární formy hypertenze svědčí též mimořádně závažná hypertenze, její náhlý začátek a špatná odpověď na antihypertenzní léčbu. V takových případech je vhodné použít specifické diagnostické metody. (11)

Důležité je vyloučit chirurgicky nebo invazivně léčitelné sekundární hypertenze jako je renovaskulární hypertenze, koarktace aorty, feochromocytom a Cushingův syndrom.

8. LÉČBA ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

8.1. Celkové kardiovaskulární riziko

Indikace k zahájení léčby vychází z výše systolického a diastolického krevního tlaku a z celkového kardiovaskulárního rizika. Léčba hypertenze je **individuální**, **komplexní** a měla by směřovat i k současnému ovlivnění všech rizikových faktorů a doprovodných patologických stavů.

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. (6)

Existuje několik metod pro odhad celkového kardiovaskulárního rizika. ESH/ESC Guidelines z roku 2007 (14) doporučují rozdělení celkového kardiovaskulárního rizika do čtyř kategorií – nízké, střední, vysoké a velmi vysoké přídatné riziko (obrázek 1). Jedná se o riziko výskytu fatální nebo nefatální kardiovaskulární příhody v následujících deseti letech.

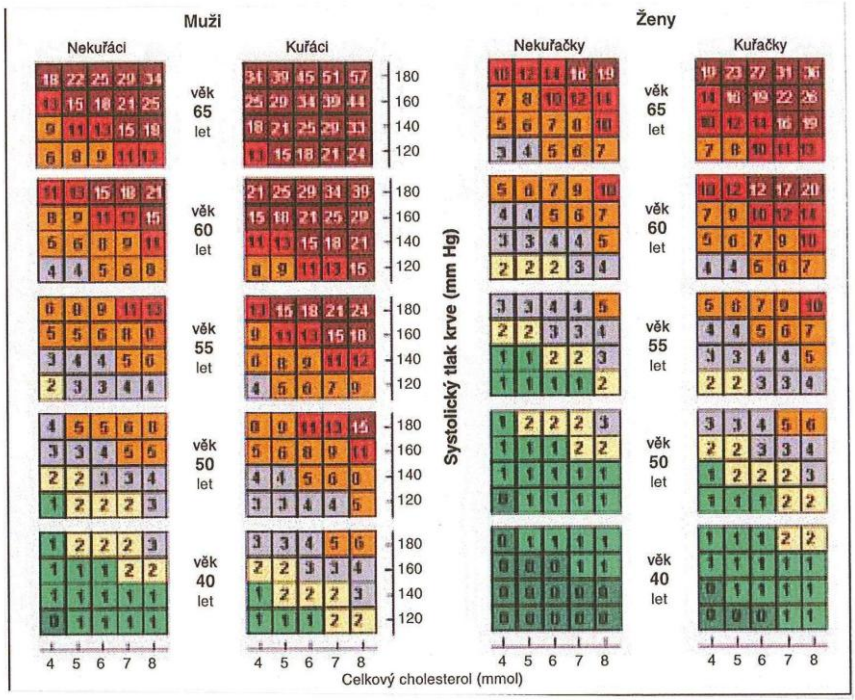
Obrázek 1: Stratifikace KV rizika do 4 kategorií. (6)

Stratifikace KV rizika do 4 kategorií

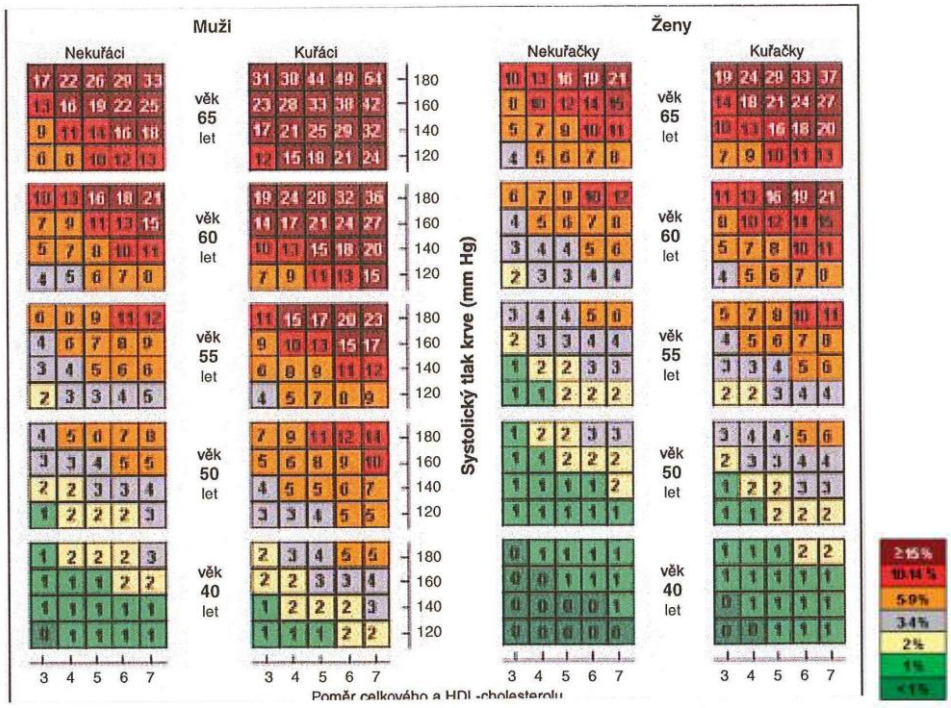
	Krevní tlak (mmHg)				
	Normální STK 120-129 nebo DTK 80-84	Vysoký normální STK 130-139 nebo DTK 85-89	Stupeň 1 HT STK 140-159 nebo DTK 90-99	Stupeň 2 HT STK 160-179 nebo DTK 100-109	Stupeň 3 HT STK ≥ 180 nebo DTK ≥ 110
Žádné RF	Průměrné riziko	Průměrné riziko	Nízké přídatné riziko	Střední přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko
1–2 RF	Nízké přídatné riziko	Nízké přídatné riziko	Střední přídatné riziko	Střední přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko
≥ 3 RF nebo MS nebo DM nebo subklinické orgánové poškození	Střední přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko	Vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko
Manifestní KV nebo renální onemocnění	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko	Velmi vysoké přídatné riziko

Pro určení celkového kardiovaskulárního rizika je také možné postupovat podle barevných **nomogramů** vycházejících z projektu **SCORE** (obrázek 2) (8), který provádí odhad rizika fatálních kardiovaskulárních příhod v následujících 10 letech. Za vysoké riziko je považována hodnota ≥ 5 % (tzn. pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech ≥ 5 %). Osoby s již manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo renálním onemocněním mají vysoké (≥ 5 %) nebo velmi vysoké (≥ 10 %) riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v následujících 10 letech. Diabetiky 1. typu s mikroalbuminurií a všechny diabetiky 2. typu považujeme automaticky za osoby s vysokým kardiovaskulárním rizikem (≥ 5 %) . Odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární onemocnění vychází z věku, pohlaví, kuřáckých zvyklostí, hodnot systolického TK a celkového cholesterolu nebo poměru celkového a HDL-cholesterolu, který má význam používat pouze u osob se sníženou koncentrací HDL-cholesterolu (< 1,0 mmol/l u mužů; < 1,2 mmol/l u žen). (8)

Obrázek 2: TABULKY SCORE . (8)



Desetileté riziko kardiovaskulárního onemocnění v české populaci. Tabulka je založená na plazmatické koncentraci celkového cholesterolu.



Desetileté riziko kardiovaskulárního onemocnění v české populaci. Tabulka je založená na plazmatické koncentraci celkového a HDL-cholesterolu.

8.2. Cíle léčby hypertenze

Cílem léčby hypertenze je nejenom **normalizace** hodnot krevního tlaku, ale také **zpomalení rozvoje** orgánových komplikací hypertenze, případně **dosažení regrese** těchto změn a tím i snížení cerebrovaskulární, kardiovaskulární a celkové morbidity a mortality.

V terapii se uplatňuje mimo terapie **farmakologické** terapie **nefarmakologická**, která představuje jakýsi první krok v léčbě. Pro prognózu hypertenze jsou důležitější hodnoty krevního tlaku dosažené při léčbě než výchozí krevní tlak před léčbou. (23)

Doporučené cílové hodnoty TK, které by měly být dosažené léčbou, ukazuje tabulka 7. (23, 38)

Tabulka 7: Doporučené cílové hodnoty krevního tlaku. (23, 38)

Střední věk a starší nemocní	TK pod 140/90 mmHg
Mladší hypertonici, diabetes mellitus, nefropatie, proteinurie < 1g/24h	TK pod 130/80 mmHg
Proteinurie > 1g/24 h	TK125/75 mmHg
Izolovaná systolická hypertenze	systolický TK pod 140 mmHg

8.3. Nefarmakologická terapie hypertenze

Nefarmakologická terapie hypertenze je nedílnou součástí léčby, která má za cíl nejen snížení TK, ale i ovlivnění dalších rizikových faktorů aterogenního procesu (23). Režimová opatření je nutné **doporučit všem pacientům** – a to jak osobám s vysokým normálním tlakem, tak i osobám vyžadujícím farmakoterapii. Ke změnám životního stylu, které prokazatelně přispívají ke snížení krevního tlaku a kardiovaskulárního rizika patří:

- **Zanechání kouření**. Nikotin stimuluje vyplavování katecholaminů, které se mohou nepříznivě uplatnit v patogenezi hypertenze, a to především při přítomnosti inzulinové rezistence. Bylo jasně prokázáno, že kouření zhoršuje citlivost tkání k vlastnímu inzulinu, a přispívá tak k rozvoji glukózové intolerance a inzulinorezistentní dyslipidemie. Je to jeden z důležitých mechanismů, kterým lze vysvětlit vliv kouření na rozvoj ateroskleróza a kardiovaskulárních komplikací. Kouření dále způsobuje endoteliální dysfunkci jednak svým přímým toxickým působením, jednak zvyšováním kyslíkových

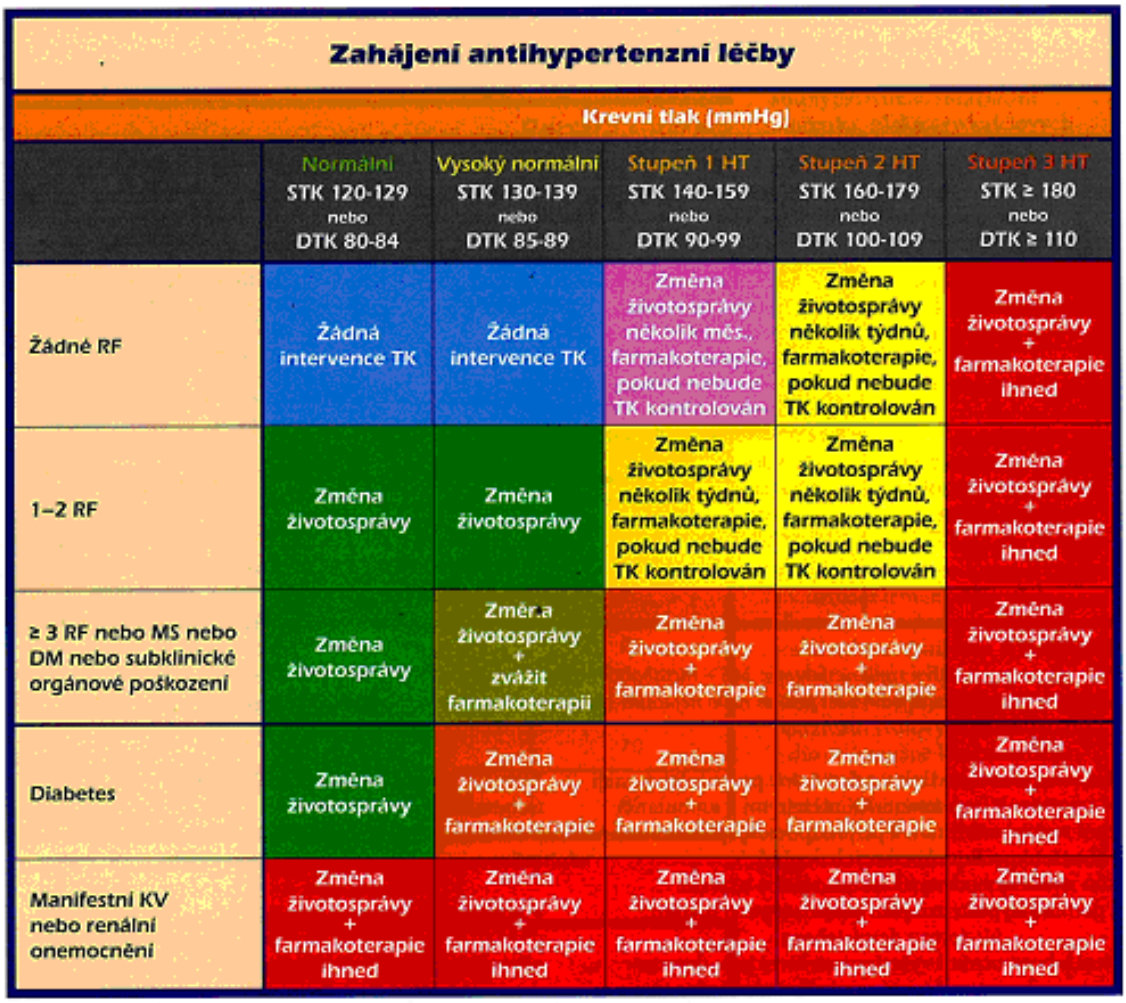
radikálů (33). Podle dostupných dat může kouření interferovat s pozitivními účinky některých antihypertenziv, jako jsou beta-blokátory, anebo negovat přínos intenzivnějšího snižování TK.

- **Snížení nadměrné konzumace alkoholu**. Vysoká spotřeba alkoholu je spojena se zvýšeným rizikem cévních mozkových příhod. Alkohol též snižuje účinky antihypertenziv. Hypertonikům je třeba doporučit omezení konzumace alkoholu maximálně 20-30 g etanolu/den u mužů a 10-20 g etanolu/ u žen.
- **Snižování tělesné hmotnosti**. Redukce tělesné hmotnosti u pacientů s nadváhou vede k poklesu TK a má příznivé účinky i na přidružené rizikové faktory. Redukce tělesné hmotnosti spolu se zvýšenou tělesnou aktivitou vedou také ke zlepšení inzulínové rezistence a ke snížení hodnot lipidů. Bylo opakovaně prokázáno, že snížení hmotnosti o 3 kg vede k poklesu systolického tlaku až o 7 mmHg a v případě diastolického tlaku je snížení asi 4 mmHg. (44)
- **Dostatečná tělesná aktivita**. Vhodná je aerobní aktivita jako je chůze, běh nebo plavání v přiměřené intenzitě, ale pravidelně (alespoň po dobu 30-45 minut třikrát až čtyřikrát týdně). Izometrických typů tělesné aktivity by se měl hypertonik vyvarovat.
- **Snížení příjmu soli**. Pacientům s hypertenzí je nutno doporučit nepřisolovat hotová jídla a vyloučit z jídelníčku nebo alespoň na minimum omezit konzumaci potravin s bohatým obsahem soli (uzeniny, konzervované potraviny).
- **Zvýšení konzumace ovoce a zeleniny a snížení celkového příjmu tuků**. Nemocný s hypertenzí by do svého jídelníčku měl zařadit hlavně rybí, krůtí, kuřecí a telecí maso, nízkotučné mléčné výrobky, celozrnné výrobky, luštěniny a obiloviny, nízkoenergetické nápoje a minerální vody s nízkým obsahem sodíku. (44)

8.4. Farmakologická terapie hypertenze

Farmakologická terapie je **základem léčby** hypertenze, protože nefarmakologická opatření vedou k dostatečné kontrole hypertenze pouze u menší části nemocných. Léčba má být zahajována **postupně** nízkými dávkami antihypertenziv buď **v monoterapii**, nebo **dvojkombinaci**. K dosažení cílových hodnot vyžaduje většina nemocných kombinační léčbu. Při rozhodování o farmakologické léčbě je nutné přihlédnout nejen k výši TK, ale i k faktorům ovlivňujícím prognózu nemocných, jako jsou kardiovaskulární rizikové faktory, poškození cílových orgánů, přítomnost diabetu mellitu a přidružených onemocnění. (23)

Obrázek 3: Zahájení antihypertenzní léčby. (6)



Zahájení antihypertenzní léčby					
	Krevní tlak (mmHg)				
	Normální STK 120-129 nebo DTK 80-84	Vysoký normální STK 130-139 nebo DTK 85-89	Stupeň 1 HT STK 140-159 nebo DTK 90-99	Stupeň 2 HT STK 160-179 nebo DTK 100-109	Stupeň 3 HT STK ≥ 180 nebo DTK ≥ 110
Žádné RF	Žádná intervence TK	Žádná intervence TK	Změna životosprávy několik měs., farmakoterapie, pokud nebude TK kontrolován	Změna životosprávy několik týdnů, farmakoterapie, pokud nebude TK kontrolován	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned
1–2 RF	Změna životosprávy	Změna životosprávy	Změna životosprávy několik týdnů, farmakoterapie, pokud nebude TK kontrolován	Změna životosprávy několik týdnů, farmakoterapie, pokud nebude TK kontrolován	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned
≥ 3 RF nebo MS nebo DM nebo subklinické orgánové poškození	Změna životosprávy	Změna životosprávy + zvážit farmakoterapii	Změna životosprávy + farmakoterapie	Změna životosprávy + farmakoterapie	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned
Diabetes	Změna životosprávy	Změna životosprávy + farmakoterapie	Změna životosprávy + farmakoterapie	Změna životosprávy + farmakoterapie	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned
Manifestní KV nebo renální onemocnění	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned	Změna životosprávy + farmakoterapie ihned

Všichni pacienti, kterým jsou opakovaně naměřeny hodnoty krevního tlaku odpovídající **2. a 3. stupni hypertenze** (≥ 160/100 mmHg), jsou indikováni pro zahájení antihypertenzní léčby. Důkazy pro profit z léčby hypertenze 1. stupně (140-159/90-99 mmHg) jsou podstatně slabší, ale **studie FEVER** ukázala, že z léčby mají přínos pacienti i jen se středním rizikem, u kterých dojde ke snížení hodnoty systolického krevního tlaku na hodnoty nižší než 140 mmHg. Je tedy nutné zvážit antihypertenzní léčbu i při hodnotách systolického krevního tlaku ≥ 140 mmHg. Pokud jsou počáteční hodnoty krevního tlaku v rozmezí vysokých normálních hodnot (130-139/85-89 mmHg), rozhodnutí o zahájení léčby závisí na celkovém kardiovaskulárním riziku. Randomizované klinické studie u diabetiků, pacientů po cévní mozkové příhodě a koronární příhodě nebo s ischemickou chorobou dolních končetin ukázaly, že antihypertenzní léčba je spojena se snížením fatálních a nefatálních kardiovaskulárních

příhod, i když snížení kardiovaskulárních příhod bylo pozorováno pouze tehdy, když se iniciální hodnoty TK pohybovaly v rozmezí hypertenze. U diabetiků se zvýšeným vylučováním proteinů v moči je snížení krevního tlaku na velmi nízké hodnoty (< 125/75 mmHg) spojeno se snížením mikroalbuminurie nebo proteinurie. Rovněž se zabrání progresi u osob s výraznější proteinurií. (6)

8.4.1 Volba antihypertenziv

Léčbu hypertenze je možno zahájit a udržovat následujícími skupinami antihypertenziv: **diuretika, blokátory kalciových kanálů, AT_1 – blokátory (sartany), inhibitory ACE a beta-blokátory**. Tato antihypertenziva se nazývají léky **první volby** a lze je použít jak pro monoterapii, tak pro kombinační léčbu. Příznivě ovlivňují kardiovaskulární mortalitu i morbiditu, což dokazuje řada studií. Další skupiny antihypertentziv – **alfa-blokátory, přímé vazodilatátory a centrálně působící látky** – jsou vhodné pouze v kombinaci.

Velký počet randomizovaných studií, ať už srovnávaly aktivní léčbu s placebem nebo aktivní léčbu různými přípravky , jednoznačně potvrdil, že největší prospěch antihypertenzní léčby vyplývá z vlastního snížení krevního tlaku, a to z velké části nezávisle na typu použitého antihypertenziva. Nicméně existují rovněž důkazy, že se některé skupiny antihypertenziv mohou navzájem lišit v některých účincích nebo u některých specifických skupin pacientů.

Volba léku z dnes dostupného spektra je ovlivňována **řadou faktorů**, včetně:

- předchozí – ať už pozitivní nebo negativní – zkušenosti konkrétního pacienta s příslušnou skupinou antihypertenziv,
- ceny léku, ať už ji hradí pacient nebo poskytovatel péče, i když ohled na cenu by neměl převažovat nad parametry účinnosti a tolerance u daného pacienta,
- kardiovaskulárního rizikového profilu konkrétního pacienta
- přítomnosti poškození cílového orgánu, nebo klinicky manifestního kardiovaskulárního onemocnění, postižení ledvin nebo diabetu,
- přidružených onemocnění, která mohou pozitivně či negativně ovlivňovat možnost užití určitých skupin antihypertenziv,
- možnosti interakcí s léky užívanými k léčbě dalších přidružených onemocnění u konkrétního pacienta. (11)

8.4.2. Terapie hypertenze ve specifických situacích

V **terapii starších osob** využíváme léky s 24hodinovou účinností a podáváním 1× denně. Zlepší se přístup k léčbě a sníží variabilita TK. V počátku terapie je vhodné kontrolovat některé laboratorní parametry (kreatinin, jaterní testy, draslík, glykemii) podle typu užívané medikace. Vyhýbáme se lékům působícím ortostatickou hypotenzi (periferní alfa$_1$-blokátory, přímé vazodilatátory, vysoké dávky diuretik) a lékům, které zhoršují kognitivní funkce (centrální alfa$_2$-agonisté). Léčbu tedy většinou zahajujeme monoterapií diuretiky, blokátory kalciových kanálů, ACE inhibitory nebo sartany. V případě závažnější hypertenze použijeme kombinační léčbu (D+ACEI, ACEI + BKK, . . .). (34)

U **diabetiků** jsou lékem volby ACEI a sartany, při přítomnosti diabetické nefropatie je výhodné je podat společně. Do kombinace jsou pro diabetiky výhodné zejména metabolicky neutrální BKK. Více než třetina hypertoniků má rovněž dyslipidémii. Volíme z metabolicky neutrálních antihypertenziv, tj. z ACEI, sartanů a BKK.

Velmi důležitá je léčba hypertenze **při renálním postižení**. Vysoký krevní tlak urychluje selhání renálních funkcí a jeho snížení představuje účinný prostředek ke zpomalení rozvoje poškození ledvin (49). Léky první volby jsou ACEI, sartany či jejich kombinace. Do kombinace s ACEI či se sartany preferujeme diuretika, při zachovaných renálních funkcích thiazidová, v pozdějších stádiích kličková (furosemid). Ve všech fázích postižení ledvin můžeme s výhodou podat též BKK.

Řada hypertoniků má manifestní či latentní **insuficienci levé srdeční komory**. Za této situace jsou výhodná antihypertenziva významně zlepšující prognózu těchto nemocných: beta-blokátory či lépe α,β-blokátor – karvedilol, inhibitory ACE a inhibitory aldosteronových receptorů (spironolakton, ev. eplerenon).

Důležitá je problematika léčby hypertenze v **těhotenství**. Z farmakologických postupů je klasickým lékem α-methyldopa. V těhotenství je možno bezpečně podat též BKK a beta-blokátory či α,β-blokátor - karvedilol. U těhotných žen s chronickou hypertenzí, které jsou dlouhodobě léčeny diuretiky, není nutno tuto léčbu přerušit. Při nově vzniklé hypertenzi však diuretika nenasazujeme. Do kombinace proto volíme především beta-blokátory a BKK (dihydropyridinové řady), event. v kombinaci s α-methyldopou.

Velkou skupinu tvoří nemocní s **orgánovým onemocněním na podkladě aterosklerózy**, tj. s ICHS, s postižením CNS či s ICHDK. U nemocných s anginou pectoris je výhodná kombinace beta-blokátoru s BKK, optimálně s amlodipinem. Pozitivní dopad na prognózu nemocných

s chronickými formami ICHS mají nejen beta-blokátory, ale i inhibitory ACE. Jako optimální volba antihypertenziv při ICHS se z tohoto hlediska jeví kombinace ACEI, beta-blokátor a BKK. U nemocných po iktu budou antihypertenzivem prvé volby ACEI (event. sartany), zpravidla v kombinaci s BKK či s thiazidovými diuretiky, na rozdíl od ICHS beta-blokátory volíme až do multikombinace antihypertenziv. Také u nemocných s klaudikacemi dáváme přednost vazodilatačně působícím BKK, ACEI a sartanům. Diuretika a beta-blokátory volíme opět až do multikombinací. (20)

8.4.3. Nedostatky v léčbě hypertenze

Doporučených cílových hodnot krevního tlaku **dosahuje zhruba 20 procent** našich hypertoniků. Je ovšem třeba říci, že až třetina lidí se neléčí proto, že o své hypertenzi neví. Navíc z těch, kteří jsou léčeni, je velká část léčena nedostatečně agresivně, a tudíž nedosahuje cílových hodnot.

Často dochází k tomu, že lékař podává pacientovi **nesprávné kombinace léků**. To má za následek nedostatečné snížení krevního tlaku, které může imitovat rezistentní hypertenzi. Další chybou bývá podávání látek se střednědobým účinkem jednou denně. A to i přes to, že farmakokinetika těchto látek vyžaduje podávání ve dvou denních dávkách. V některých případech se stává, že pacient dostává dva různé preparáty ze stejné skupiny antihypertenziv, jeden ráno a jeden večer (ACEI, BKK). Také dochází k situacím, kdy pacient, u kterého dostatečně nezabralo jedno antihypertenzivum, dostane jiný lék místo toho, aby mu byl přidán preparát z jiné třídy antihypertenziv do kombinace k původnímu léku. Dalším nedostatkem je poddávkování u některých pacientů .

Pokud se praktickému lékaři nepodaří dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku do půl roku, měl by být pacient předán **do péče specialisty** na hypertenzi, protože pro prognózu není tolik rozhodující TK před zahájením léčby, ale jeho výše dosažená při terapii. (7, 28)

8.4.4 Nové směry v léčbě hypertenze

Vysoká prevalence hypertenze a nízký počet nemocných, jejichž krevní tlak je dobře kontrolován, vedou k tomu, že se neustále hledají nové způsoby léčby hypertenze. Jedním z perspektivních způsobů léčby je **podání vakcíny**, která by vedla k dlouhodobému snížení krevního tlaku. V roce 2007 byl publikován souhrn prací ze Švýcarska o zcela nové

vakcíně. Její aplikace vede k tvorbě protilátek, které se váží specificky s karboxylovým koncem angiotenzinu II, a tak je znemožněno, aby se angiotenzin II navázal na receptor typu AT 1. (12)

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)

Novou možností ovlivnění rezistentní hypertenze se může stát **elektrická stimulace oblasti bifurkace karotid**. První dostupná data (probíhající studie RHEOS a DEBuT-HT) ukazují dlouhodobý efekt této metody na snížení krevního tlaku. (5)

8.5. Kombinační léčba hypertenze

Kombinovaná terapie hypertenze je v současné době považována za **jediné řešení nedostatečné kontroly hypertenze**. Pouze 20 % všech hypertoniků dosahuje léčbou cílových hodnot TK < 140/90 mmHg. Je známo, že monoterapie je účinná pouze u necelé třetiny hypertoniků. K účinné kontrole krevního tlaku je třeba **kombinace dvou a více antihypertenziv**. Kombinací dvou antihypertenziv podávaných v nižších dávkách je možné podle současných doporučení zahájit farmakologickou léčbu hypertenze. (32)

V současné době máme tři strategie zahájení a vedení léčby hypertenze (obrázek 4).

Strategie INCREASE (zvyšování). Tato strategie byla populární v 70. a 80. letech a je založena na výběru vhodné skupiny léčiv. Konkrétní přípravek je nejprve podáván v malé až střední dávce a podle hodnot krevního tlaku je titrován do dávky maximální. Teprve potom je přidáno druhé léčivo, které je postupně titrováno.

Strategie SWITCH (záměny). Byla populární především v Evropě v 90. letech. Pokud se malá či střední dávka jedné skupiny antihypertenziv neosvědčila, je zaměněna za jinou skupinu. Tato záměna se doporučuje 1-2x, pak se přistupuje k titraci dávek a teprve třetím krokem je kombinace antihypertenziv.

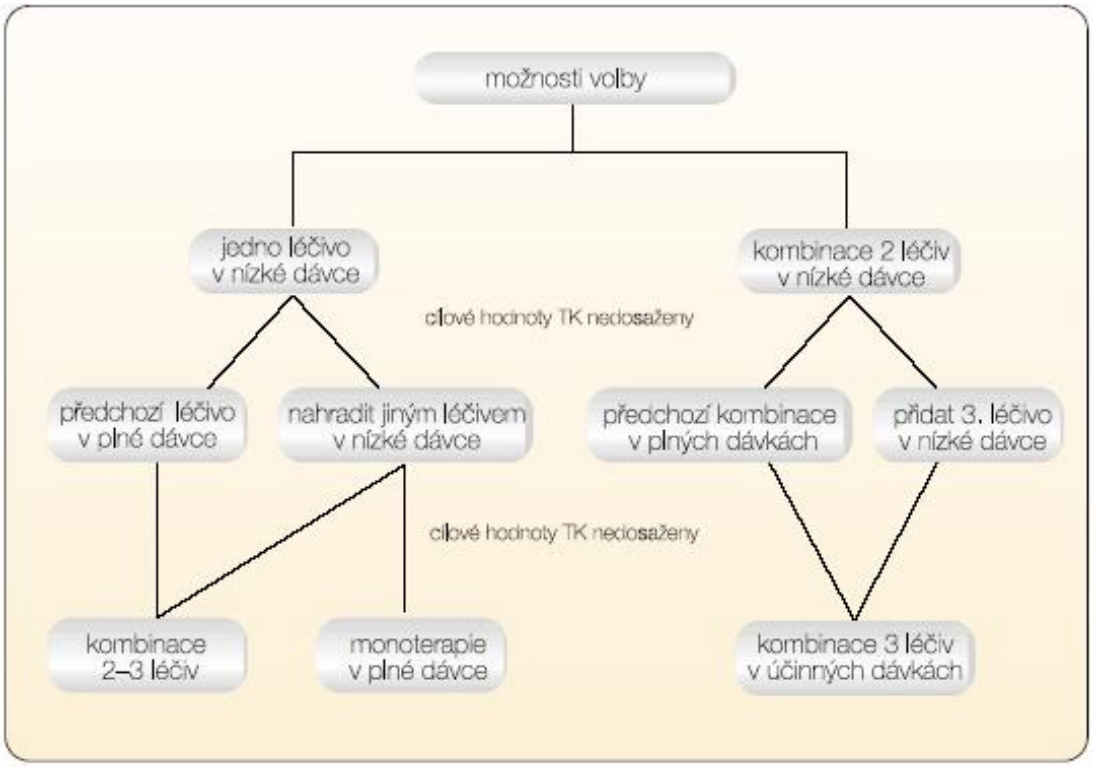
Strategie COMBINATION (kombinace dvou a více antihypertenziv). Objevuje se na začátku 21. století a má dvě základní varianty.

- **Varianta 1** – léčbu zahajujeme malou až střední dávkou antihypertenziva, při nedostatečné kontrole se přidá další léková skupina. Nezajistí-li léčba dvojkombinací dostatečnou kontrolu krevního tlaku, můžeme dávky titrovat nebo přidat třetí lékovou

skupinu. Základem kombinační léčby by měla být malá až střední dávka diuretika (thiazid nebo indapamid). Tato varianta je vhodná pro 1. stupeň hypertenze.

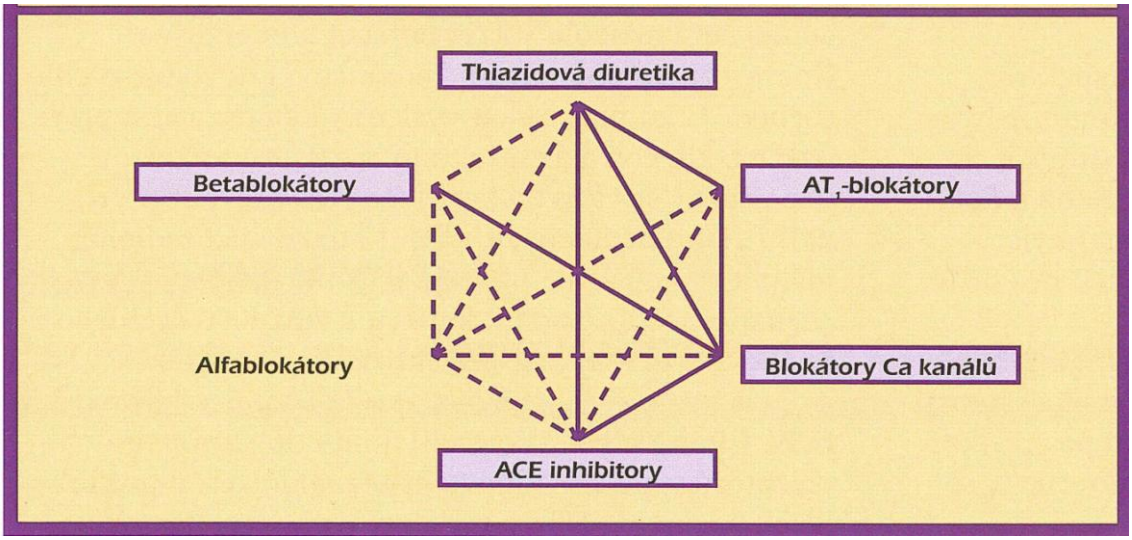
- **Varianta 2** – léčbu zahajujeme ihned podáváním dvojkombinace malých až středních dávek. Tato varianta je vhodná pro 2. a 3. stupeň hypertenze.(46)

Obrázek 4: Volba mezi monoterapií a kombinační terapií. (46)



Obrázek 5 znázorňuje možné kombinace pěti základních skupin antihypertenziv, alfa-blokátory uvedené na obrázku představují skupinu vhodnou pouze do kombinace. Plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace, přerušovanou čarou kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem (ACEI či AT_1-blokátory + beta-blokátory) anebo s vyšším rizikem nežádoucích metabolických účinků (thiazidová diuretika + beta-blokátory). Dvojkombinace ACEI + AT_1-blokátory je vhodná u nemocných s renální dysfunkcí a významnou proteinurií. (8)

Obrázek 5: Kombinace antihypertenziv (46).



Zcela zřejmou **nevýhodou zahajování léčby kombinací** dvou léků, a to dokonce i v nízkých dávkách, je potenciální vystavování pacienta působení možná nikoli nezbytného léku; na druhé straně však stojí hned **několik předností**:

- pokud se použije kombinace dvou antihypertenziv s odlišným mechanismem účinku, je pravděpodobnější, že se skutečně podaří dostat krevní tlak a komplikace související s jeho zvýšením pod kontrolu, (3)
- při užití kombinace lze oba léky podávat v nižších dávkách než v monoterapii, čímž se sníží riziko nežádoucích účinků,
- v evropských i v některých dalších zemích jsou k dispozici některé fixní kombinace v nízkých dávkách, které dovolují podávání kombinační terapie v jediné tabletě, což dále zvyšuje compliance pacientů. (11)

Každá léková skupina i každá kombinace má svou jasnou **indikaci**, jasnou a možnou **kontraindikaci**, což znázorňuje tabulka 8 a 9. (52)

Tabulka 8: Indikace a kontraindikace základních lékových skupin. (52)

Léková skupina	**Indikace**	**Kontraindikace**	
		jasná	**možná**
Diuretika (thiazidová)	srdeční selhání starší nemocní izolovaná systolická hypertenze	dna	gravidita
Diuretika (kličková)	renální selhání srdeční selhání		
Diuretika (antagonisté aldosteronu)	srdeční selhání po infarktu myokardu	renální selhání hyperkalemie	
Beta-blokátory	angina pectoris po infarktu myokardu srdeční selhání tachyarytmie	astma bronchiale chronická obstrukční plicní nemoc AVB II.-III.stupně	periferní cévní onemocnění glukózová intolerance sportovci
Blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)	starší nemocní izolovaná systolická hypertenze periferní cévní onemocnění stenózy karotid gravidita		tachyarytmie srdeční selhání
Blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem)	angina pectoris stenózy karotid SV tachykardie	AVB II.-III. stupně srdeční selhání	
ACE inhibitory	srdeční selhání dysfunkce levé komory po infarktu myokardu DM 1. typu proteinurie	gravidita hyperkalemie oboustranná stenóza renálních tepen	
AT_1 – blokátory (sartany)	DM 2. typu diabetická mikroalbuminure proteinurie kašel po ACEI	gravidita hyperkalemie oboustranná stenóza renálních tepen	

Stále větší oblibu získavají **fixní kombinace antihypertenziv**. Na českém trhu jsou k dispozici především kombinace blokátorů RAAS a diuretik, dále kombinace diuretikum – beta-blokátor a ACEI – blokátor vápníku. **Výhodou** takových fixních kombinací **je**, že snižují počet tablet užívaných nemocnými a že obsahují často nižší dávky jednotlivých antihypertenziv. Na druhou stranu je obtížné posouzení nežádoucích účinků a hrozí nebezpečí velkého poklesu TK při zahájení léčby. (52)

Důležité výsledky přinesla **studie ASCOT-BPLA** (9). 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.

Závěrem lze říci, že **kombinaci antihypertenziv je v současné době dávána přednost před titrací do vysoké dávky**. Základem kombinační léčby by měl být ACEI nebo AIIA, nejúčinnější se zdá být jejich kombinace s thiazidovým diuretikem, u nemocných s ICHS s beta-blokátorem a u metabolického syndromu s blokátorem vápníku (52). Při krevním tlaku > 160/110 mmHg je možné léčbu zahajovat ihned dvojkombinací. (27)

Kombinování různých skupin léků, jejichž účinek se potencuje, umožní snížit dávku jednotlivých léků, vede k lepší toleranci, k výraznějšímu snížení tlaku, ke snížení nákladů na léčbu a zmenšení výskytu nežádoucích účinků. (40)

Tabulka 9: Léčba hypertenze podle přidruženého onemocnění. (52)

Nemoc nebo stav	Lék volby	Kombinace volby	Nevhodný lék
Diabetes mellitus I. typu	ACEI, AIIA, BKK	ACEI + BKK AIIA + BKK	diuretika
Diabetes mellitus II. typu	AIIA, ACEI, BKK	AIIA + BKK ACEI + BKK	diuretika
Hyperlipidemie	BKK, ACEI, AIIA	ACEI + BKK AIIA + BKK	diuretika, beta-blokátory
Hyperurikemie	AIIA, ACEI, BKK	AIIA + BKK ACEI + BKK	diuretika, beta-blokátory
Renální insuficience	ACEI, AIIA, BKK	AIIA + BKK ACEI + BKK	beta-blokátory
Stenóza renální tepny	BKK		ACEI, AIIA
Stáří	DHP, diuretika	DHP + diuretika	ACEI, AIIA
Izolovaná systolická hypertenze	DHP, diuretika	DHP + diuretika	ACEI, AIIA
ICHS	ACEI, beta-blokátory	ACEI + beta-blokátory	diuretika
Srdeční selhání	ACEI, AIIA, beta-blokátory, diuretika	ACEI + beta-blokátory AIIA + beta-blokátory	verapamil
Angina pectoris	beta-blokátory, BKK, ACEI	beta-blokátory + DHP beta-blokátory + ACEI	diuretika
Arytmie	beta-blokátory,verapamil	beta-blokátory + ACEI verapamil + ACEI	diuretika
Bronchitida, astma bronchiale	BKK, AIIA	BKK+ AIIA	beta-blokátory
Hepatopatie	diuretika	diuretika + ACEI	
Cévní onemocnění včetně TIA	ACEI, BKK	ACEI + BKK	beta-blokátory, diuretika
ICHDK	ACEI, BKK	ACEI + BKK	beta-blokátory
Těhotenství	beta-blokátory, metyldopa	beta-blokátory + metyldopa	diuretika ACEI
Depresivní stavy	ACEI, BKK	ACEI + BKK	beta-blokátory
Vředová choroba	BKK, ACEI	ACEI + BKK	
Obezita	ACEI, BKK	ACEI + BKK	beta-blokátory, diuretika
Plicní hypertenze	BKK, ACEI	ACEI + BKK	beta-blokátory
Mladí pacienti	ACEI, BKK, beta-blokátory	ACEI + BKK	diuretika
Poruchy erekce	ACEI, BKK	ACEI + BKK	beta-blokátor, diuretika

9. SKUPINY ANTIHYPERTENZIV

9.1. Diuretika

Diuretika jsou stále velmi účinnými látkami pro monoterapii i kombinační léčbu hypertenze. Velké klinické studie (MRC, SHEP, STOP) jednoznačně prokázaly jejich příznivý vliv na pokles kardiovaskulární morbidity i mortality a na snížení orgánových komplikací hypertenze. Diuretika mají **velkou terapeutickou šíři a dlouhodobý účinek**, umožňující podávání jednou za den. Jsou dobře tolerována a při správném dávkování s podáváním co nejnižších dávek mají minimální počet závažných nežádoucích účinků.

Hlavními výhodami diuretik jsou možnost kombinace se všemi ostatními antihypertenzivy, potenciace účinku jiných antihypertenziv, neovlivnění aktivity centrálního nervového systému a v porovnání s většinou dalších látek nízká cena.

V počátečních fázích terapie je jejich účinek dán především snížením extracelulárního objemu, později vyvolávají pokles periferní cévní rezistence a při dlouhodobém podávaní se uplatňují oba tyto mechanismy. (23)

Společnou vlastností diuretik je **snížení tubulární resorpce sodíku a sekundárně vody**. Jednotlivé skupiny diuretik se liší místem svého působení v nefronu a s ním spojeným vlivem na resorpci dalších elektrolytů, intenzitou svého účinku a dobou jeho trvání. Diuretika se dostávají do tubulární tekutiny sekrecí v proximálním tubulu a v místě svého působení inhibují transportní mechanismy na luminální straně membrány. (51)

V léčbě hypertenze se používají diuretika, která můžeme **rozdělit do pěti skupin**:

- thiazidová a příbuzná diuretika – hydrochlorothiazid, chlorthalidon,
- diuretika se slabším diuretickým a převažujícím vazodilatačním účinkem – indapamid, metipamid,
- kličková diuretika – furosemid, torasemid,
- diuretika šetřící kalium – spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren,
- kombinovaná diuretika – hydrochlorothiatid + amilorid, chlorthalidon + amilorid. (23)

9.1.1. Thiazidy a jim příbuzná diuretika

Thiazidová diuretika jsou v léčbě hypertenze **nejvíce používanou**

skupinou diuretik. Na rozdíl od dřívějších let se v současné době podávají podstatně nižší dávky. Toto doporučované nízké dávkování (do 25 mg/den) se opírá o zjištění, že jejich antihypertenzní účinek stoupá jen do dávky 25 mg/den a při dalším zvyšování narůstá jen výskyt a závažnost nežádoucích účinků, které mohou limitovat přínos diuretika. (51)

Mechanismus účinku. Nejdůležitější účinek benzothiadiazinových derivátů je inhibice resorpce natria a chloridů převážně na začátku distálního stočeného kanálku. Je dána porušením kotransportu Na^+ a Cl^- v luminální membráně tubulárních buněk, možná na základě interakce thiazidů s vazebným místem pro Cl^- na transportním proteinu. Antihypertenzní účinek těchto látek se vykládá převážně zvýšeným vylučováním natria. (21)

Zahájení léčby thiazidy (hydrochlorothiazid, chlorthalidon) je provázeno hemodynamickými změnami. Po snížení TK se nejprve snižuje plazmatický volum a minutový srdeční výdej, glomerulární filtrace a přetrvává vazokonstrikce. Ve druhé fázi svého účinku se minutový srdeční výdej a glomerulární filtrace vrací k výchozím hodnotám, plazmatický volum zůstává mírně snížený a vazokonstrikce ustupuje a přechází ve vazodilataci.

Účinkem thiazidů se ve zvýšené míře vylučuje kalium a resorbuje kalcium a magnezium. Mají vliv na rozvoj metabolické hypochloremické a/nebo hypokalemické alkalózy (51). Vedoucí látkou je **hydrochlorothiazid**. **Chlorthalidon** a jiné analogy thiazidů, jako **klopamid**, **indapamid**, **metipamid**, obsahují v molekule tytéž účinné funkční skupiny jako hydrochlorothiazid (neobsahují však již benzothiadiazepinové jádro) a mají kvalitativně podobné účinky. (21)

Thiazidy se ze střeva dobře resorbují. Všechny látky této skupiny se vylučují glomerulární filtrací a aktivní sekrecí v proximálním tubulu. Proto se v blízkosti buněk tubulárního epitelu vyskytují ve vysoké koncentraci, což vysvětluje jejich přednostní působení v nefronu. Po perorálním podání se diuretický účinek hydrochlorothiazidu dostaví do 2 hodin, maxima dosáhne po 3-6 hodinách a setrvává 6-12 hodin. Hypotenzivní účinek se vyvíjí teprve **po 3-4 dnech terapie**. Ke snížení krevního tlaku se používají dávky **12,5-25 mg** denně. Chlorthalidon se váže na erytrocyty a albumin, tím je sníženo jeho vylučování a účinek jediné dávky tak přetrvává zhruba dva dny. (21)

Indapamid a **metipamid** vyvolávají přímým působením na stěnu cévní vazodilataci. Jejich účinek není provázen hemodynamickými změnami. Ve srovnání s hydrochlorothiazidem a chlorthalidonem nezasahují metipamid a indapamid do glukózové tolerance a do metabolismu lipidů. (51)

Indikace. Hlavní indikací thiazidů je **léčba arteriální hypertenze**, jak systolicko-diastolické, tak i izolované systolické hypertenze. Jejich předností je dobrá tolerance, jednoduché podávání a ekonomická nenáročnost. S výhodou se využívají v léčbě starších hypertoniků. Další indikací je insuficience myokardu, kdy thiazidy snižují předtížení a v menší míře i dotížení. Jejich účinku na zvýšenou tubulární resopci kalcia se využívá v léčbě hyperkalciurií, nefrolithiázy a stavů s nedostatkem vápníku v organismu (osteoporóza). Hydrocholorothiazid a chlorthalidon jsou také indikovány k léčbě diabetes insipidus. (50)

Thiazidy si zachovávají významné postavení v léčbě hypertenze v monoterapii, pokud přidružená onemocnění nebo jiné kontraindikace a interakce s jinými léčivy nejsou důvodem pro prvou volbu léku z jiné skupiny antihypertenziv. Často se využívají v kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a s jinými antihypertenzivy. (50)

Kontraindikace. Kontaindikací k podávání thiazidových diuretik je přecitlivělost na lék, poruchy vodní a elektrolytové rovnováhy (dehydratace, hyponatrémie, hypokalémie, hyperkalcémie) a metabolická alkalóza. Kontraindikací k léčbě thiazidy je pokles glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s, jaterní koma nebo prekoma, gravidita, laktace a dna. Zvýšenou opatrnost je třeba zachovat u porfyrie. (53)

Interakce. Thiazidy mohou snižovat účinek perorálních antidiabetik a inzulinu a zvyšovat riziko nefrotoxicity aminoglykosidů. Současné podávání srdečních glykosidů zvyšuje riziko arytmií. Nesteroidní antirevmatika mohou snižovat účinek thiazidů. (53)

Nežádoucí účinky. Významný nežádoucí účinek je **hypokalémie**. V extrémních případech je spojena s metabolickou alkalózou. Toto nebezpečí se dá zmírnit dietou bohatou na kalium. Thiazidy mohou snížit glukózovou toleranci a tak zhoršit prediabetické stavy nebo diabetes. Nízké dávky však snižují krevní tlak s minimálními metabolickými účinky (37). Na začátku déle trvající terapie se mohou zvýšit hladiny krevních lipidů. Toto zvýšení je při pokračující terapii opět ustupuje. Občas je třeba počítat s hyponatrémií a hypomagnezemií. Vážné projevy jako purpura, agranulocytóza jsou mimořádně vzácné. (21)

9.1.2. Kličková diuretika

Jedná se o diuretika, která působí v tlusté části vzestupného raménka Henleovy kličky. Vedoucí látkou skupiny je **furosemid**. V léčbě hypertenze je užíván jen při poklesu glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s. Dalšími zástupci této skupiny diuretik jsou **bumetanid**, **torasemid** a nesulfonamidové diuretikum **kyselina etakrynová**, která se pro větší

výskyt nežádoucích účinků užívá jen málo. Jedná se o silná saluretika s kratší dobou trvání účinku, který stoupá se zvyšující se dávkou. (51)

Mechanismus účinku. Kličková diuretika inhibují kotransport $Na^+ + K^+ + Cl^-$ v silném úseku vzestupného raménka Henleovy kličky – pravděpodobně proto, že se navážou na vazebné místo pro Cl^- na molekule transportního proteinu. Účinek kličkových diuretik se dostavuje rychle a dosahuje intenzity, které nelze docílit jinými diuretiky. Na rozdíl od thiazidů zvyšují kličková diuretika eliminaci Ca^{2+} ledvinami. Kličková diuretika mají přímý vliv na kapacitní a renální cévy, které bezprostředně po intravenózní aplikaci dilatují. (21)

Indikace. 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. (53)

Kontraindikace. 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. (51)

Interakce. Furosemid zvyšuje riziko nefrotoxicity při léčbě některými antibiotiky (aminoglykosidy, cefalosporiny). Nesteroidní antirevmatika snižují sekreci furosemidu v proximálním tubulu a mají tak nepříznivý vliv na účinek kličkových diuretik. (50)

Nežádoucí účinky. Kličková diuretika způsobují významné ztráty draslíku. Zvýšené vylučování kalcia a magnézia může vést k rozvoji hypokalcémie a hypomagnezémie. Dále může dojít k poruchám sluchu spojených se změnami elektrolytového složení endolymfy (pozor při podávání ototoxických antibiotik!), hypovolémii, hypotenzi, hyperurikémii a rozvoji hypochloremické alkalózy. Vlivem kličkových diuretik se zahušťuje krev, zvyšuje se viskozita krve a tím i odpor kladený proudění krve. To zvyšuje i sklon ke vzniku trombóz. (21)

9.1.3. Diuretika šetřící kalium

Ve sběrných kanálcích působí dvě třídy kalium šetřících diuretik – **amilorid** a blokátory aldosteronu, **spironolakton** a **eplerenon**. Jsou to antihypertenziva se slabým natriuretickým účinkem a jejich významnou vlastností je omezení sekrece kalia. (51)

Amilorid. Toto diuretikum zabraňuje vstupu Na^+ natriovým kanálem do buňky tubulárního epitelu a zpomaluje tak výměnu kationtů. Účinek je

nezávislý na aldosteronu. Jeho účinky se projeví již první den podávání (21). Využívá se hlavně k léčbě hypertenze s hyperaldosteronismem, k prevenci nebo léčbě hypokalémie indukované thiazidy. Svým účinkem na acidobazickou rovnováhu kompenzuje metabolickou alkalózu. Kontraindikací je hyperkalémie a pokles glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s. (51)

Antagonisté aldosteronu – spironolakton a eplerenon. Tyto látky inhibují vazbu mineralokortikoidů na cytoplazmatiký receptor v buňkách distálního tubulu a biosyntézu aldosteronu v nadledvinkách. **Spironolakton** je nespecifický blokátor, protože částečně blokuje též receptor androgenu a progesteronu. Z tohoto důvodu je specifickým nežádoucím účinkem spironolaktonu gynekomastie a poruchy potence u mužů a poruchy menstruace u žen.

Eplerenon je selektivní blokátor aldosteronu. Perorálně podávaný eplerenon je schválen pro léčbu nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory a známkami srdečního selhání po infarktu myokardu ve většině zemí Evropské unie včetně České republiky. (41)

Předností blokátorů aldosteronu je jejich **kardio- a renoprotektivní účinek**. Indikace v léčbě hypertenze a nežádoucí účinky spironolaktonu, tj. hyperkalémie a metabolická acidóza, jsou až na některé výjimky shodné s amiloridem. (53)

9.1.4. Kombinovaná diuretika

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

Využívají se hlavně **kombinace thiazidů s kalium šetřícími diuretiky**. Hlavní výhodou této kombinace je kompenzace zvýšených ztrát kalia močí s rizikem hypokalémie podmíněné thiazidy. Tato kombinace také přispívá k vyrovnání acidobazické rovnováhy, kdy metabolická alkalóza při léčbě thiazidy je kompezována metabolickou acidózou, která provází účinek kalium šetřících diuretik. Velmi často se využívají **fixní kombinace thiazidů s amiloridem**. Místo amiloridu lze použít blokátor aldosteronu v nízkých dávkách. Diuretika se také kombinují s jinými skupinami antihypertenziv. Nejčastěji se užívají v kombinaci s beta-blokátory, inhibitory ACE, centrálními sympatolytiky nebo antagonisty angiotenzinu II. Léčba má být zahájena nízkými dávkami, aby bylo zabráněno hypotenzi. (51)

Thiazidová diuretika jsou nenahraditelnými antihypertenzivy, nejvhodnějšími do kombinace jako třetí léčivo. Svým účinkem na vylučování sodíku a následně vody snižují významně krevní volum a potencují účinky jiných antihypertenziv (nejvíce inhibitorů renin-angiotenzinového systému). (32)

Tabulka 10: Přehled nežádoucích účinků diuretik. (23)

Nežádoucí účinky diuretik
▪ deplece sodíku, snížení volumu, diluční hyponatrémie
▪ hypokalémie (kromě kalium šetřících diuretik) s možnými důsledky včetně arytmií
▪ hyperkalémie (kalium šetřící diuretika), hypomagnezémie, metabolická alkalóza
▪ hyperkalcémie (hydrochlothiazid), hyperurikémie, porucha tolerance glukózy
▪ přechodně mírné zvýšení cholesterolu, triglyceridů (často do 1 roku zmizí)
▪ aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron
▪ sulfonamidová diuretika – leukopenie, trombocytopenie, alergie
▪ spironolakton – hyperkalémie, gynekomastie, poruchy menstruace, dyspepsie
▪ amilorid – dyspepsie, hyperkalémie
▪ furosemid - ototoxicita

9.2. Beta-blokátory

Beta-blokátory představují jedinou lékovou skupinu, která je schopna výrazně (až o 46 %) **snížit riziko náhlé smrti**, jakož i snížit výskyt reinfarktů u nemocných po infarktu myokardu. Beta-blokátory jsou účinné v léčbě hypertenze nejen u mladých hypertoniků, ale i u těch starších, u nichž je prokázán příznivý vliv na životní prognózu. (51)

Beta-blokátory byly vyvinuty Blackem původně jako léky anginy pectoris, v roce 1964 však byla demonstrována jejich antihypertenzní účinnost. Na počátku 70. let se pak beta-blokátory staly jednou z možností, jak zahájit léčbu hypertenze. (51)

9.2.1. Mechanismus účinku

Beta-blokátory **reagují jak s β_1-receptory**, tak i s **β_2-receptory**. Jejich

farmakologický účinek a tím i terapeutické využití jsou dány vyřazením přednostně receptorů β_1. Naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán blokádou β_2-receptorů. β_1-receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Pro beta-blokátory s vyšší afinitou k β_1-receptorům se používá označení „kardioselektivní beta-blokátory". Není to ovšem pojem úplně přesný, protože při vyšších koncentracích se blokují i β_2-receptory. β_2-receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. Některá β-sympatolytika mají i určitý stupeň adrenomimetického účinku, který se označuje jako **„intrinsic sympathomimetic activity"** (ISA). (45)

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. (45)

9.2.2. Klasifikace

Beta-blokátory dělíme podle jejich afinity a vazby k β_1- a β_2-receptorům na **neselektivní** a **kardioselektivní**. Podle vnitřní sympatomimetické aktivity je dělíme na látky, které tuto aktivitu mají a které ji nemají. Některé beta-blokátory mohou mít i vazodilatační efekt, který bývá zprostředkován nejčastěji současnou blokádou alfa-receptorů.

Lipofilní BB se metabolizují v játrech, proto mají kratší poločas účinku. Dobře pronikají buněčnými membránami včetně buněk CNS. Délka jejich účinku tedy více závisí na afinitě a trvání vazby k receptoru než na biologickém poločasu. Mají stabilizační vliv na membrány buněk (antiarytmická aktivita) a protistresový účinek v CNS. U pacientů se závažně porušenou funkcí jater je nutno redukovat dávky. U citlivých jedinců mohou mít i nežádoucí účinky v CNS (poruchy spánku, únava). Mezi vysoce lipofilní beta-blokátory patří **pindolol** a **propranolol**. **Střední lipofilitu** vykazují např. **acebutolol**, **betaxolol** a **bisoprolol**.

Hydrofilní BB mají pomalejší a menší resorpci z gastrointestinálního traktu, málo se váží na bílkoviny plazmy (jsou odstranitelné dialýzou). V játrech se nemetabolizují, vylučují se v nezměněné formě ledvinami (nutná redukce dávky při významném snížení funkce ledvin) a nepronikají do CNS. Trvání účinku je tedy více závislé na jejich biologickém poločasu v plazmě. Do této skupiny patří **atenolol**, **labetalol** a **timolol**. (35)

Podle afinity a vazby k β_1- a β_2-receptorům a přítomnosti či nepřítomnosti ISA se beta-blokátory dělí na:

- **Neselektivní BB bez ISA aktivity.**

Působí na β_1- i β_2-receptory. Mezi zástupce této skupiny patří metipranolol, propranolol, sotalol, timolol, nadolol.

- **Neselektivní BB s ISA aktivitou.**

Mají současně i vlastní agonistickou aktivitu na receptory β_1 nebo β_2, nebo oba typy β-receptorů. Tato vlastnost způsobuje menší pokles klidové srdeční frekvence i minutového srdečního výdeje ve srovnání s beta-blokátory bez ISA, srdeční frekvence je však snížena stejně jako u beta-blokátorů bez ISA . Beta-blokátory se silně vyjádřenou ISA mají malý kardioprotektivní účinek a nejsou vhodné pro nemocné s ICHS (pindolol, oxprenolol). Bopindolol má slabě vyjádřenou ISA. (23)

- **Kardioselektivní BB bez ISA aktivity.**

Působí převážně na β_1-receptory. Ve vyšších dávkách však blokují i β_2-receptory. Zástupci jsou: atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol.

- **Kardioselektivní BB s ISA aktivitou.**

Kombinují vlastnosti selektivních beta-blokátorů spolu s agonistickým účinkem a jsou někdy řazeny mezi beta-blokátory s vazodilatačními vlastnostmi. Patří sem acebutolol, celiprolol.

- **BB se současnou alfa blokádou.**

Působí nejenom na beta, ale částečně i na alfa-receptory. Představitelé jsou labetalol, bucindolol a karvedilol. (45)

9.2.3. Indikace

Hypertenze. Beta-blokátory jsou jedním ze základních léků v terapii hypertenze. Jsou vhodné jak pro monoterapii, tak i pro kombinační léčbu hypertenze. Volba určitého přípravku závisí na typu hypertenze a také na přidružených onemocnění (přehled uvádí tabulka 11). (23)

Tabulka 11: Volba jednotlivých beta-blokátorů v konkrétních situacích. (23)

Indikace	**Typ beta-blokátoru**
Hypertenze mladšího věku	kardioselektivní BB, kardioselektivní BB s ISA
Hypertenze staršího věku	kardioselektivní BB
ICHS, stav po IM	BB lékem volby, s výjimkou BB se silnou ISA
ICHS, angina pectoris (ne vazospastická)	BB
Snížená funkce LK, chronické srdeční selhání	karvedilol, bisoprolol, retardovaný metoprolol sukcinát
Dyslipidémie	BB s ISA
Supraventrikulární a ventrikulární arytmie	BB bez ISA
Diabetes mellitus	kardioselektivní BB, BB s ISA
ICHDK	kardioselektivní BB s ISA
Ledvinné selhání	BB s ISA, kardioselektivní BB, redukované dávky podle způsobu eliminace a GF
Deprese	BB s ISA, BB s nízkou lipofilitou
Migréna	BB bez ISA
Pooperační hypertenze	esmolol i.v.
Pooperační supraventrikulární tachykardie	esmolol i.v.
Gravidita	kardioselektivní BB

Beta-blokátory vedou k poklesu krevního tlaku již během prvních dnů léčby, plného účinku je však dosaženo **až po 2-3 týdnech podávání**. Pokles tlaku je stejný vleže i vestoje, proto nevyvolávají posturální hypotenzi. Terapeutická odpověď i vedlejší účinky beta-blokátorů bývají individuální a nemusí být přímo závislé na dávce. Je proto výhodné zahájit léčbu **menšími dávkami**, které podle odpovědi zvyšujeme v průběhu 3-4 týdnů. (23)

Beta-blokátory mají současně také **antiarytmický** a **antianginózní** účinek. Jelikož lidé s vysokým krevním tlakem často trpí ischemickou chorobou, lze tento účinek plně využít v léčbě anginy pectoris nebo některých arytmií, které jsou spojeny s hypertenzí. Prospěch z léčby beta-blokátory byl prokázán u nemocných s chronickým srdečním selháním

všech stupňů s i bez hypertenze. (45)

Kombinace beta-blokátorů s dalšími antihypertenzivy. Nejvýhodnější je kombinace beta-blokátorů s diuretiky nebo s ACE inhibitory či AT_1-blokátory. Výhodná je i kombinace s alfa-adrenergními látkami. Beta-blokátory lze účinně kombinovat s dlouhodobě působícími blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Nevhodné jsou kombinace léků s různě dlouhou dobou účinku.(51)

Kombinace alfa- a beta-adrenergní blokády. Využívá se labetalol a karvedilol. Labetalol je neselektivní. Je indikován k léčbě těhotenské hypertenze, injekční forma je vhodná k léčbě hypertenzní krize. Karvedilol je neselektivní beta-blokátor. Současně blokuje i alfa-receptory. Používá se především v léčbě chronického srdečního selhání.

Chronické srdeční selhání. 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** a významně snižují celkovou mortalitu nemocných s chronickým srdečním selháním, což bylo dokázáno řadou studií (studie COPERNICUS 2002, CIBIS II 1999, MERIT-HF 1999). Beta-blokátory mají negativně inotropní účinek a byly proto dlouhou dobu kontraindikovány v léčbě chronického srdečního selhání. Tento negativní účinek se však projevuje pouze na začátku léčby, a během několika týdnů převládne dlouhodobý příznivý účinek, který vede ke zvýšení ejekční frakce levé komory. (53)

Beta-blokátory jsou účinné **i u pokročilých stádií srdečního selhání**. Dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie COPERNICUS jasně prokázala příznivý efekt karvedilolu na mortalitu a morbiditu nemocných s těžkým stupněm srdečního selhání. (48)

Dnes jsou v léčbě chronického srdečního selhání doporučeny tyto beta-blokátory: **bisoprolol**, **karvedilol** a retardovaný **metoprolol** ve formě ZOK. (45)

Ischemická choroba srdeční. K hlavním výhodám beta-blokátorů patří jejich **kardioprotektivní účinek**, který se projevuje hlavně u nemocných s ischemickou chorobou srdeční. Tento účinek byl demonstrován celou řadou studií především u nemocných po infarktu myokardu (např. studie CAPRICORN 2001).

Kardioprotektivní účinek je způsoben antiarytmickým působením. Beta-blokátory zvyšují totiž fibrilační práh. Důležitý je i jejich **antiischemický účinek**. Ten je způsobený zpomalením tepové frekvence, poklesem krevního tlaku a snížením srdeční kontraktility. Významný je i bradykardizující vliv vedoucí k prodloužení diastolické doby plnění.

Beta-blokátory snižují u nemocných po infarktu myokardu nejen výskyt náhlé smrti, ale také výskyt reinfarktů (53). Podávání beta-blokátorů je základní léčbou v sekundární prevenci po IM.

Beta-blokátory se používají jak u bolestivé, tak u nebolestivé formy ischemické choroby srdeční. Dávky preparátů jsou srovnatelné s dávkami u hypertenze, měly by však být rozděleny do kratších časových intervalů. (45)

Další indikace. Na léčbu beta-blokátory dobře odpovídají následující arytmie:

- sinusová tachykardie,
- síňové extrasystoly u pacientů s ICHS,
- supraventrikulární tachykardie, včetně fibrilace a flutteru síní,
- komorové arytmie reagují dobře na beta-blokátory, je-li jejich příčina ve vysoké sympatické tonizaci srdce, především během psychické či fyzické námahy,
- arytmie při hypertyreóze a intoxikaci digitalisem (ne u těžší bradyarytmie). (45)

9.2.4. Nežádoucí účinky

Nejčastěji se objevuje únava, poruchy spánku, bronchospasmus a pocit chladu v končetinách. Jako další nežádoucí příznaky se mohou objevit závratě, svalové slabosti, klaudikace, parestézie, suchost v ústech, nauzea. Muži středního věku udávají někdy snížení potence. Občas se vyskytuje AV-blok nebo arytmie.

- **Metabolické účinky**.

Podávání beta-blokátorů bez ISA vede obvykle k mírnému zvýšení koncentrace triacyglycerolů a snížení koncentrace zejména HDL-2 cholesterolu. Podávání beta-blokátorů s ISA koncentrace lipidů neovlivňuje, a je proto výhodné u nemocných s dyslipidémií.

Neselektivní beta-blokátory nejsou vhodné pro diabetiky, protože blokují glykogenolytický účinek katecholaminů a také tlumí klinické příznaky hypoglykemie. Naproti tomu diabetici obzvláště profitují prodloužením života účinkem kardioselektivních beta-blokátorů bez ISA.

- **Rebound fenomén.**

Je způsoben **náhlým přerušením** léčby beta-blokátory. Při léčbě beta-blokátory bez ISA dochází k up-regulaci srdečních beta-receptorů a ty jsou pak po přerušení léčby snadno dostupné pro cirkulující endogenní katecholaminy. Následkem toho dochází k palpitacím a úzkostným stavům, může dojít i ke zhoršení anginy pectoris a k akutní koronární příhodě. U beta-blokátorů s ISA rebound fenomén nehrozí.

9.2.5. Kontraindikace

Beta-blokátory všech typů mohou vést k bronchospasmu a jsou proto kontraindikovány u všech nemocných s astma bronchiale a významnější obstrukční plicní nemocí. Kardioselektivní BB lze opatrně podávat v malých dávkách u nemocných s mírnějšími formami chronické obstrukční plicní nemoci za předpokladu současné léčby β_2-agonisty. BB jsou kontraindikovány při sinusové bradykardii (srdeční frekvence méně než 50 tepů/min), sinoatriálním bloku a při atrioventrikulární blokádě II. nebo III. stupně. Další kontraindikací je vazospastická forma anginy pectoris a myasthenia gravis. (23)

9.2.6. Lékové interakce

Přehled lékových interakcí znázorňuje tabulka 12. (45)

Tabulka 12: Interakce beta-blokátorů. (45)

▪ BB mohou zvýšit účinek: inzulinu, perorálních antidiabetik, antihypertenziv a fenytoinu
▪ verapamil, diltiazem: zvýšení kardiodepresivního účinku (na převodní systém i kontraktilitu)
▪ snížení účinku beta-sympatomimetik
▪ NSAIDs a kyselina acetylsalicylová mohou snižovat účinek BB
▪ současné podávání inhibitorů MAO, chinidinu, flekainidu nebo klonidinu může vést k závažným arytmiím (AV blokády, bradykardie) či exacerbaci srdeční nedostatečnosti
▪ současné podávaní nepřímých sympatomimetik může vést ke zvýšení krevního tlaku, bradykardii až srdeční blokádě
▪ interakce na CYP-450 2D6: karvedilol, metiprolol, timolol, propranolol s inhibitory tohoto enzymu (amiodaron, kokain, doxorubicin, cimetidin, methadon) => může dojít ke zvýšení hladin BB a známkám předávkování

9.3. Blokátory kalciových kanálů

První údaje o tom, že blokátory kalciových kanálů snižují krevní tlak, byly zaznamenány již v 60. letech 20. století. Do kardiovaskulární terapie

však byly zavedeny až v 70. letech, nejprve v léčbě anginy pectoris a teprve v 80. letech do léčby arteriální hypertenze.

Blokátory kalciových kanálů jsou počítány mezi pět základních tříd antihypertenziv. Mají převážně vazodilatační účinek. Jejich užití u hypertenze je **výhodné z řady důvodů**. Vykazují neutrální metabolický efekt, neovlivňují sodíkovou a vodní rovnováhu, nepůsobí bronchokonstrikci, ortostatickou hypotenzi, vedou k regresi hypertrofie levé srdeční komory, příznivě ovlivňují průtok krve ledvinami a periferním cévním řečištěm a neovlivňují plazmatickou reninovou aktivitu. U dihydropyridinů 2. a 3. generace k tomu přistupuje ještě výrazná cévní selektivita, malé ovlivnění tepové frekvence a potlačení negativního vlivu na sinoatriální a atrioventrikulární uzel. (51)

9.3.1. Mechanismus účinku

Blokátory kalciových kanálů jsou heterogenní skupinou látek, blokujících průnik Ca^{2+} do buněk hladkého svalstva cév a myokardu. Platí pro ně, že mění kinetiku otevírání a zavírání kalciových kanálů (především typu L) buněčných membrán. Tento mechanismus vede k dilataci v systémovém i koronárním řečišti a k poklesu periferní cévní rezistence s následným poklesem krevního tlaku. Vedle toho v různé míře působí na myokard a převodní srdeční systém, kde verapamil a diltiazem vedou ke snížení stažlivosti a zpomalení šíření vzruchu. (23)

9.3.2. Klasifikace

Podle chemické struktury, jejich vazby na vápníkové kanály, lipofility a specifického účinku, blokátory vápníkových kanálů dělíme do tří hlavních tříd – na **dihydropyridiny**, **fenylalkylaminy** a **benzotiazepiny**. Přehled uvádí tabulka 13. (45)

Podle délky působení, rychlosti nástupu účinku a biologické dostupnosti se někdy BKK dělí na látky první, druhé a třetí generace. **Látky první generace** nejsou vhodné pro léčbu hypertenze, protože zvyšují kardiovaskulární mortalitu a morbiditu (23). Jejich společnými nevýhodami jsou: krátký biologický poločas, podmiňující podávání přípravku několikrát denně, nevyrovnaná plazmatická koncentrace léku, nízká tkáňová selektivita a relativně častý výskyt nežádoucích účinků. Jako **přípravky druhé generace** označujeme blokátory kalciových kanálů, kde prodloužení účinku bylo dosaženo buď pozvolnějším uvolňováním v GITu, nebo jejichž dlouhodobější účinek je již zakódován přímo v molekule přípravku. Dlouhodobý biologický poločas umožňuje

podávání 1x denně. Do **třetí generace** patří látky s velmi pomalým nástupem účinku a vyhasínáním účinku. Jejich antihypertenzní účinek přetrvává ještě i po většinu druhého dne. V léčbě hypertenze se využívají pouze blokátory kalciových kanálů 2. a 3. generace. (51)

Tabulka 13: Blokátory kalciových kanálů. (48)

Dihydropyridiny	I.generace	nifedipin
	II.generace	felodipin, isradipin, lercanidipin, nifedipin retard, nifedipin GITS, nilvadipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin
	III.generace	amlodipin, barnidipin, lacidipin
Fenylalkylaminy	I.generace	verapamil
	II.generace	verapamil SR
Benzotiazepiny	I.generace	diltiazem
	II.generace	diltiazem retard

Charakteristika některých látek.

- DIHYDROPYRIDINY - **NIFEDIPIN**. Patří do I. generace dihydropyridinů s krátkým biologickým poločasem. Nifedipin má přednostní účinek na cévy a je pro něj charakteristický rychlý nástup účinku a rychlá eliminace. Dochází tak k výrazným výkyvům koncentrace látky v krvi, což vede k prudkým poklesům krevního tlaku a ke kompenzační tachykardii. Neretardovaný nifedipin není vhodný pro léčbu hypertenze ani ICHS.
- FENYLALKYLAMINY - **VERAPAMIL**. Verapamil omezuje vstup vápníku do buněk hladkého svalstva cév, do myocytů a do srdečního vodivého systému. V srdečním svalu inhibuje depolarizaci sinusového uzlu a AV-uzlu, která je rovněž závislá na kalciu. Proto se verapamil dá využít i jako antiarytmikum. (45)
- BENZOTIAZEPINY - **DILTIAZEM**. Z hlediska poměru mezi účinkem na cévy a na srdce, stojí uprostřed mezi nifedipinem a verapamilem. Jeho kardioprotektivní účinek spočívá ve zlepšení kyslíkové bilance myokardu a současně má i malý antiagregační vliv. Diltiazem působí pokles krevního tlaku a zpomaluje srdeční frekvenci. (45)

9.3.3. Indikace

Blokátory kalciových kanálů nacházejí v kardiologii široké uplatnění. Jejich možnosti terapeutického využití znázorňuje tabulka 14. (51)

Tabulka 14: Kardiovaskulární indikace BKK. (51)

▪ ischemická choroba srdeční (vazospastická forma anginy pectoris)
▪ cerebrální ischemie, subarachnoidální krvácení
▪ poruchy periferního oběhu (Raynaudův syndrom, ICHDK)
▪ arteriální hypertenze
▪ hypertrofická kardiomyopatie (verapamil)
▪ supraventrikulární arytmie (verapamil, diltiazem)
▪ plicní hypertenze

Účinnost a bezpečnost léčby hypertenze blokátory kalciových kanálů byla prokázána řadou klinických studií. Studie **STOP hypertension 2** (isradipin, felodipin), **NORDIL** (retardovaný diltizem), **INSIGHT** (nifedipin GITS) prokázala stejnou účinnost dlouhodobě působících blokátorů kalciových kanálů jako diuretik nebo beta-blokátorů v léčbě hypertenze. Tyto studie prokázaly i vliv BKK na snížení fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod a tím i na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Velká studie **INVEST** porovnávala léčebnou strategii založenou na verapamilu SR (často v kombinaci s trandolaprilem, event. diuretikem) s klasickou léčbou beta-blokátorem (event. v kombinaci s diuretikem). Obě varianty vykazovaly shodný vliv na sledované primární cíle (celková mortalita, riziko vzniku nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Navíc se u skupiny randomizované pro léčbu verapamilem SR významně snížilo riziko vzniku nového diabetu. (51)

Indikace a kontraindikace BKK u hypertenze znázorňuje tabulka 15 (11). Blokátory kalciových kanálů jsou indikovány zejména u nemocných s hypertenzí a následujícími přidruženými chorobami: hyperlipidémie, diabetes mellitus, ischemická choroba tepen dolních končetin, cévní onemocnění mozku, chronická obstrukční choroba bronchopulmonální, renální postižení, hypertrofie levé srdeční komory. (45)

Tabulka 15: Indikace a kontraindikace BKK. (11)

	Stavy podporující užití	**Relativní KI**	**Absolutní KI**
Dihydropyridiny	pacienti ve vyšším věku, AP, izolovaná systolická hypertenze, ICHDK, AS postižení karotických tepen, těhotenství	chronické srdeční selhání, tachyarytmie	0
Verapamil, diltiazem	angina pectoris, postižení karotických tepen, SV tachyarytmie	0	AV blok (2. a 3. stupeň), chronické srdeční selhání

U hypertoniků s ICHS, zvláště po akutním infarktu myokardu nebo námahovou anginou pectoris, se upřednostňuje podávání beta-blokátorů a inhibitorů ACE před blokátory kalciových kanálů, vzhledem k jejich supresivnímu vlivu na myokard. Pokud nejsou beta-blokátory tolerovány , lze v této situaci podat BKK s protahovaným účinkem. 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. Verapamil, diltiazem a neretardovaný nifedipin jsou nevhodné pro nemocné s chronickým srdečním selháním. Amlodipin a felodipin mají neutrální účinek na myokard a lze je tedy použít k léčbě anginy pectoris a hypertenze i u nemocných s chronickým srdečním selháním. (51)

Dobrou účinnost vykazují BKK v léčbě chronické stabilní námahové anginy pectoris a němé myokardiální ischemie, kde se často kombinují s beta-blokátory. **Studie PREVENT** prokázala účinek amlodipinu na zpomalení progrese ateroskleózy karotických tepen. Léčba amlodipinem snížila výskyt nestabilní anginy pectoris a nutnost koronární revaskularizace.

Mezi **další indikace** patří především diabetická i hypertenzní nefropatie s proteinurií, kde dihydropyridiny II. a III. generace snižují proteinurii, zvyšují natriurézu a zvyšují průtok krve ledvinami a glomerulární filtraci. (45)

9.3.4. Kombinace

Jednotlivé blokátory kalciových kanálů užíváme v léčbě hypertenze buď jako monoterapii, nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Nejvhodnější se jeví kombinace dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů **s inhibitory ACE**. S těmi lze kombinovat všechny blokátory kalciových kanálů. Beta-blokátory nekombinujeme s verapamilem nebo diltiazemem pro možnost prodloužení AV převodu, excesivní bradykardii a zhoršení funkce levé srdeční komory. (53)

9.3.5. Nežádoucí účinky a kontraindikace

Mezi obecné nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů patří zarudnutí a pocit tepla v obličeji v důsledku výraznější vazodilatace, dále otoky a prosáknutí podkoží, především kolem kotníků, dané změnou Starlingovy rovnováhy a propustnosti kapilár. Vzácné jsou alergické reakce, svalové křeče a myalgie. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky verapamilu a diltiazemu je bradykardie a atrioventrikulární blokáda. Verapamil někdy vyvolává u starších osob zácpu. (23)

Přehled kontraindikací blokátorů kalciových kanálů uvádí tabulka 16. (45)

Tabulka 16: Kontraindikace blokátorů kalciových kanálů. (45)

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

+ kontraindikace 0 neovlivňuje

9.3.6. Lékové interakce

Následující tabulka 17 uvádí přehled interakcí blokátorů kalciových kanálů podle van Zwietena a Farsanga (2003). (53)

Tabulka 17: Interakce blokátorů kalciových kanálů. (53)

	Interakce	**Mechanismus**	**Účinek**
Verapamil, diltiazem	beta-blokátory	aditivní účinek	porucha AV vedení, riziko AV blokády
Verapamil, diltiazem	digoxin	vylučování digoxinu ledvinami	možná akumulace digoxinu, arytmogenní účinek
Verapamil, diltiazem	inhibitory proteáz (léčba HIV)	inhibice degradace v játrech	akumulace verapamilu nebo diltiazemu
Verapamil, diltiazem	cimetidin	inhibice degradace v játrech	kumulace verapamilu nebo diltiazemu
Verapamil, diltiazem	karbamazepin	snížený metabolismus karbamazepinu	neurotoxicita
Verapamil, diltiazem	imipramin	snížený metabolismus imipraminu	toxická koncentrace imipraminu
Verapamil	fluoxetin	snížený metabolismus	toxická koncentrace verapamilu
DHP blokátory kalciových kanálů	beta-blokátory	blokáda beta-receptorů	potlačení reflexní tachykardie (příznivé)
Nifedipin	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	snížený metabolismus nifedipinu	toxické koncentrace nifedipinu
Nifedipin	nortriptylin	nepotvrzený	↓ účinnost nortriptylinu
Felodipin	grapefruitová šťáva	enzymatická inhibice (systém Cyt. 450)	akumulace felodipinu

9.3. Inhibitory ACE

9.3.1. Mechanismus účinku

ACE je angiotenzin konvertující enzym, který je zodpovědný za přeměnu angiotenzinu I na angiotenzin II a současně za štěpení vazodilatačně účinného bradykininu na neúčinné fragmenty. ACE se vyskytuje v celém organismu, nejvyšší koncentrace je však v endotelu plicních cév. Dominantním účinkem angiotenzinu II je vazokonstrikce.

Angiotenzin II existuje jednak **cirkulující**, který krátkodobým účinkem vede k vazokonstrikci a tím ke zvýšení periferního cévního odporu. Dále ale existuje i angiotenzin II **tkáňový**, který má dlouhodobé vazoaktivní, mitogenní a růst podporující účinky. Angiotenzin II má i přímý renální účinek, vede k retenci vody a soli a stimuluje tvorbu prostaglandinů, podporuje i uvolňování katecholaminů z nervových zakončení. Dlouhodobě je angiotenzin II protoonkogenem a stimuluje růst hladkého svalstva. Podporuje hypertrofii normálních myocytů i myocytů komory po infarktu myokardu. (53)

Mechanismus účinku inhibitorů ACE je komplexní. Inhibice ACE brání přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II a také zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů (bradykininu). Příznivé účinky bradykininu souvisí se stimulací tvorby endoteliálního NO a prostacyklinu, zlepšení endoteliální funkce a příznivým působením na arteriální remodelaci. Vlivem inhibice se výdej aldosteronu kůrou nadledvin sníží. V léčbě hypertenze i jiných kardiovaskulárních onemocnění příznivě ACEI působí tím, že kromě cirkulujícího angiotenzinu II, sníží také vliv tkáňového angiotenzinu II, hlavně v cévní stěně a sníží uvolňování noradrenalinu z terminálních neuronů. Snížení angiotenzinu II dále vede k poklesu tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu a působí změnu utváření kolagenu v cévní stěně a v myokardu. (45)

9.4.2 Klasifikace

Inhibitory ACE můžeme dělit podle:

- **<u>chemické charakteristiky ligandu</u>**, kterým se inhibitor váže na konvertující enzym na:
  - thiolová skupina – kaptopril
  - karboxylová skupina – cilazapril,enalapril, imidapril, lisinopril, perindopril, ramipril, trandolapril
  - fosfinoylová skupina – fosinopril,
- **<u>farmakokinetických vlastností</u>** ACEI na:

- aktivní léky – absorbuje se aktivní lék, který se sice ještě dále v plazmě metabolizuje, ale obě složky jsou aktivní a jsou vylučovány ledvinami (kaptopril),
- neaktivní léky – musí být v játrech metabolizovány na aktivní složku (enalapril-enalaprilát, ramipril-ramiprilát,...)
- hydrofilní – přímo aktivní, nemetabolizující se látka (lisinopril), (45)

❖ **<u>biologického času eliminace</u>** na :

- krátkodobě působící – kaptopril (podávání 3x denně)
- střednědobě působící – enalapril, benazepril (podávání 2x denně)
- dlouhodobě působící – cilazapril, lisinopril, perindopril, ramipril (podávání 1x denně). (51)

9.4.3. Indikace

<u>Inhibitory ACE a hypertenze</u>. Inhibitory ACE zaujímají mezi antihypertenzivy významné místo. Tyto látky mají řadu výhod:

- ❖ způsobují pokles periferní cévní rezistence bez reflexního zvýšení srdeční frekvence a srdečního výdeje,
- ❖ významně ovlivňují regresi srdeční hypertrofie včetně regrese vaziva v hypertrofickém myokardu a regrese cévní hypertrofie,
- ❖ prevence vzniku srdeční dilatace a remodelace,
- ❖ zlepšují prognózu u nemocných se srdečním selháním,
- ❖ renoprotektivní účinky – zvýšením průtoku ledvinami, snížením hyperfiltrace a proteinurie,
- ❖ postrádají nežádoucí vliv na glycidový a lipidový metabolismus,
- ❖ potenciálně zlepšují inzulínovou senzivititu a snižují riziko vzniku diabetu mellitu. (23)

Indikace inhibitorů ACE v léčbě hypertenze shrnuje tabulka 18. (51)

Tabulka 18: Indikace inhibitorů ACE v léčbě hypertenze. (51)

Léky volby ▪ hypertenze + chronické srdeční selhání ▪ hypertenze + echokardiograficky dokázaná systolická dysfunkce levé srdeční komory i bez klinických známek srdečního selhání (ejekční frakce < 40 %) ▪ hypertenze u akutního infarktu myokardu se systolickou dysfunkcí levé komory (ejekční frakce < 40 %) ▪ hypertenze při diabetu mellitu 1. i 2. typu s nefropatií včetně nemocných, u nichž je přítomna pouze mikroalbuminurie ▪ hypertenze + ICHS (perindopril 8 mg nebo ramipril 10 mg) ▪ hypertenze a diabetes mellitus (při chybění známek nefropatie) ▪ hypertenze + chronické renální selhání (menší dávky a delší intervaly mezi dávkami)
Vhodné léky ▪ hypertenze rezistentní na běžnou léčbu ▪ hypertenze provázená hypertrofií levé komory srdeční ▪ hypertenzní krize (vhodný je kaptopril) ▪ hypertenze spojená s hyperlipoproteinémií a poruchou glukózové tolerance ▪ renovaskulární hypertenze

ACEI mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy, korelace antihypertenzního účinku s plazmatickou hladinou reninu není přímá, ale volná. Studie **ALLHAT** prokázala srovnatelný antihypertenzní efekt lisinoprilu s chlorthalidonem i amlodipinem a taktéž počty úmrtí, cévních mozkových příhod či infarktů myokardu byly ve všech skupinách srovnatelné (45). Studie **CAPPP** porovnávala účinnost konvenční léčby hypertenze diuretiky a beta-blokátory s léčbou kaptoprilem. Kaptopril ve srovnání s konvenční léčbou hypertenze beta-blokátorem a diuretiky nebyl celkově v populaci studie účinnější v prevenci kardiovaskulární mortality a morbidity. Naopak u nemocných s diabetem mellitem byl kaptopril účinnější ve srovnání s konvenční léčbou ve snížení mortality a kardiovaskulární morbidity. (48)

Inhibitory ACE u nemocných s chronickým srdečním selháním. Inhibitory ACE jsou **základním lékem volby**, který prodlužuje život nemocných s chronickým srdečním selháním. Výrazně snižují úmrtnost u nemocných s manifestními projevy srdečního selhání a sníženou ejekční frakcí, což dokazuje řada studií (studie CONSENSUS, V-HEFT II, SOLVD – léčebná část, TRACE). Výrazně snižují úmrtnost u nemocných

s manifestními projevy srdečního selhání 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. (45)

ACEI a infarkt myokardu. Inhibitory ACE se ukázaly jako **velmi účinné** u pacientů s akutním infarktem myokardu a systolickou dysfunkcí. Snižují totiž celkovou mortalitu, zmenšují morbiditu a snižují i kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Snížení remodelace levé srdeční komory a inhibice neurohumorální aktivity jsou patrně hlavní faktory, které se uplatňují na příznivém efektu inhibitorů ACE u nemocných s akutním infarktem myokardu. Inhibitory ACE snižují navíc výskyt recidiv ischemie a infarktu myokardu, jak to naznačily výsledky studie HOPE 2000. (51)

ACEI a ischemická choroba srdeční. Z výsledků studií HOPE a EUROPA se jeví inhibitory ACE jako **lék volby trvale u všech nemocných po infarktu myokardu**. Obecně se doporučuje podávat perindopril (10 mg) nebo ramipril (8mg). Studie HOPE prokázala na souboru 9297 vysoce rizikových nemocných, že léčba vysokou dávkou inhibitoru ACE ramiprilu může snížit výskyt infarktu myokardu či jiných aterosklerotických komplikací u nemocných s klinickými známkami ICHS nebo jiných aterosklerotických onemocnění o 20 – 26 %. Příznivý účinek inhibitoru ACE ramiprilu byl ve studii HOPE přítomen i u nemocných s normální systolickou funkcí levé srdeční komory. Studie EUROPA pak zjistila příznivý vliv velké dávky dlouhodobě působícího inhibitoru ACE perindoprilu oproti placebu (dávka 8 mg denně). Tato léčba byla přidána k dosavadní léčbě. Na rozdíl od studie HOPE se jednalo ve studii EUROPA o méně rizikové nemocné. Léčba perindoprilem zaznamenala významné snížení výskytu nefatálních infarktů myokardu o 22%. (53)

Další indikace. ACE inhibitory **zpomalují** progresi diabetické nefropatie a **oddalují** vznik ledvinného selhání, což bylo dokázáno nejprve u nemocných s diabetem I. typu. 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. (53)

9.4.4. Kombinace

Nejběžnější účinná kombinace v léčbě hypertenze je **kombinace inhibitoru ACE s diuretikem**. Neméně účinná je i kombinace inhibitorů ACE s dlouhodobě působícími blokátory kalciových kanálů nebo s beta-

blokátory. Kombinace s diuretiky je velmi častá u srdečního selhání s retencí tekutin nebo u hypertenze. Diuretika zvyšují účinnost ACEI.

Dlouhodobá léčba beta-blokátory, které jsou přidávány k ACEI zpomaluje zhoršování funkce levé komory a symptomů srdečního selhání. Beta-blokátory potlačují sekreci reninu a tím mohou podporovat schopnost ACE inhibitorů dlouhodobě ovlivňovat plazmatickou i tkáňovou koncentraci angiotenzinu II. (45)

9.4.5. Nežádoucí účinky inhibitorů ACE

- **Hypotenze po použití první dávky.**

Inhibitory ACE mohou vést ke vzniku hypotenze po užití první dávky. To hrozí především u hypertoniků starších 75 let a u nemocných se známkami volumové deplece. Léčbu zahajujeme malou dávkou inhibitoru ACE. Při ambulantním zahajování léčby podáme raději perindopril, který nevede k hypotenzi po užití první dávky.

- **Zhoršení ledvinných funkcí**.

V klinické praxi se snížení ledvinné funkce při léčbě inhibitory ACE nachází především u nemocných s chronickou ledvinnou nedostatečností a s chronickým srdečním selháním, kteří jsou léčeni inhibitory ACE. Nepřesahuje-li vzestup S-Kr 20-30 % výchozí hodnoty, a nemění-li se při dalším sledování, není kontraindikací intenzivní kontroly krevního tlaku či další léčby inhibitory ACE. Počáteční zvýšení S-Kr > 30% výchozí hodnoty narůstající při dalším sledování vyžaduje přerušení léčby inhibitory ACE a patrání po příčinách renální dysfunkce. Akutní selhání ledvin u osob léčených ACEI se může vyskytnout u některých nemocných se závažným stenotickým onemocněním ledvinných tepen, hypertenzní nefrosklerózou, diabetem a u chronického srdečního selhání.

- **Suchý kašel**.

U 5-10 % nemocných může dojít ke vzniku suchého kašle. Dráždění ke kašli je způsobeno inhibicí dekompozice kininů v bronchiální sliznici.

- **Hyperkalémie.**

Blokáda účinků angiotenzinu II inhibitory ACE snižuje tvorbu aldosteronu, který je hlavním hormonálním stimulem močové exkrece draslíku. K závažnější hyperkalémii může dojít u nemocných s ledvinnou nedostatečností, při současné léčbě kalium-šetřícími diuretiky nebo nesteroidními antirevmatiky. Přesáhne-li sérová koncentrace kalia 5,6 mmol/l, je nutné nahradit inhibitory ACE jinými antihypertenzivy.

- **Angioneurotický edém**.
- **Jiné.**

Inhibitory ACE mohou vyvolat vznik kožního exantému. Mezi další nežádoucí účinky patří závratě, pruritus, únavnost, slabost. Ojediněle dysgeuzie, ageuzie, nauzea a zvracení. (53)

9.4.6. Kontraindikace

Mezi kontraindikace patří **oboustranná stenóza** renálních arterií a při jediné ledvině jednostranná stenóza renální arterie. V těchto případech je vysoký tlak v renálních cévách pro dostatečnou perfuzi ledvin nutný. Pokles systémového tlaku by vedl ke snížení renálního perfuzního tlaku (za stenózou). Další kontraindikací jsou stenóza aorty, angioneurotický edém, primární hyperaldosteronismus, těžká insuficience ledvin, 2. a 3. trimestr těhotenství a kojení. (21)

9.4.7. Lékové interakce

Přehled interakcí inhibitorů ACE podle van Zwietena a Farsanga (2003) udává tabulka 19. (51)

Tabulka 19: Hlavní interakce inhibitorů ACE. (51)

Interakce	**Mechanismus**	**Účinek**
Thiazidová diuretika	aditivní účinek	silný antihypertenzní účinek
Kalium šetřící diuretika	snížení renálního vylučování K^+	hyperkalémie
NSAIDs včetně vysokých dávek ASA, antacida	retence Na^+ a H_2O	snížený antihypertenzní účinek
Ionty lithia	snížené vylučování iontů lithia	akumulace iontů lithia

9.5. AT_1-blokátory (sartany)

9.5.1. Mechanismus účinku

Existují **dva typy receptorů** pro angiotenzin II – AT_1 a AT_2. **Stimulace receptorů AT_1** se projevuje vazokonstrikcí, stimulací sekrece aldosteronu, má proliferativní vliv, účastní se vzniku remodelace a podporuje vznik hypertrofie myokardu. **Stimulace receptorů AT_2** vede naopak

k vazodilataci, má antiproliferativní účinek a natriuretický účinek. Antagonisté receptorů angiotenzinu II typ AT_I blokádou AT_1 receptorů zabraňují vazokonstrikci, snižují tvorbu aldosteronu, brání retenci vody a soli a vedou k regresi srdeční hypertrofie. Na rozdíl od inhibitorů ACE však nevede blokáda AT_1 receptorů k inhibici kininázy a tím ke zvýšení hladiny bradykininu. (53)

9.5.2. Klasifikace

Losartan a **valsartan** představují 1. generaci antagonistů receptorů angiotenzinu II typu 1, **candesartan**, **irbesartan**, **eprosartan**, **tasosartan** a **telmisartan** jsou řazeny k 2. generaci. Novější AT_1-blokátory jako je candesartan, irbesartan, telmisartan a olmesartan vykazují stejný účinek jako amlodipin (např. studie IDNT s irbesartanem) a jsou účinnější než látky 1. generace (2). AT_1-blokátory lze též dělit **podle** jejich **struktury** na (45):

- bifenylové tetrazoly: losartan, candesartan, irbesartan,
- tetrazoly, které nejsou bifenylové povahy: eprosartan,
- nikoli heterocyklické: valsartan.

9.5.3. Indikace

Léčba hypertenze. V léčbě hypertenze mají AT_1-blokátory výhodu v tom, že patří mezi antihypertenziva s nejlepší snášenlivostí. Indikace jsou shodné s indikacemi inhibitorů ACE. Užívají se hlavně u pacientů vyžadujících léčbu ACE inhibitory, kterou špatně snášejí, např. pro kašel. (51)

Indikace a kontraindikace AT_1-blokátorů u hypertenze dle ESH/ESC guidelines 2003 ukazuje tabulka 20. (45)

Tabulka 20: Indikace a kontraindikace AT_1-blokátorů. (45)

Stavy podporující užití	nefropatie u diabetiků 2.typu diabetická mikroalbuminurie proteinurie hypertrofie levé komory, kašel po ACEI
Relativní kontraindikace	není
Absolutní kontraindikace	těhotenství, hyperkalémie oboustranná stenóza renálních tepen

AT_1-blokátory mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy. Bylo prokázáno (studie LIFE, SCOPE), že AII antagonisté jsou účinná a bezpečná antihypertenziva s výrazným efektem na snížení cévních mozkových příhod a na snížení vzniku nového diabetu mellitu. AII antagonisté se tak stávají **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. AT_1-blokátory jsou vhodné do kombinace především s hydrochlorothiazidem, který potencuje jejich účinek. (45)

AT_1-blokátory a chronické srdeční selhání. První mortalitní studie srovnávající ACEI a AT_1-blokátory je studie ELITE II. Studie porovnávala losartan a kaptopril. Z pohledu úmrtnosti anebo hospitalizací nebyl losartan lepší než kaptopril, naopak byl naznačen trend ve prospěch kaptoprilu. Studie CHARM-Preserved je první ukončenou mortalitní studií u nemocných se srdečním selháním a zachovalou systolickou funkcí – ejekční frakcí >40 %. Tato studie neprokázala příznivý vliv candesartanu na prognózu nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí. Candesartan ani jiné sartany **nejsou** v současné době **indikovány** k léčbě diastolického srdečního selhání.(45)

Inhibitory ACE zůstavají zlatým standardem léčby chronického srdečního selhání. AT_1-blokátory jsou indikovány u nemocných netolerujících ACEI pro suchý kašel.

Kombinace AT_1-blokátoru a inhibitoru ACE. Vykazuje rozdíl v účinnosti oproti samotné monoterapii. V léčbě chronického srdečního selhání znamenala kombinace AT_1-blokátoru s inhibitorem ACE zvýšení léčebného účinku, jak to prokázala studie CHARM-Added pro candesartan a studie Val-HeFT pro valsartan. (51)

AT_1-blokátory a ICHS – infarkt myokardu. Mortalitní studie OPTIMAAL s AII antagonisty po infarktu myokardu nepřinesla potvrzení z většího prospěchu léčby losartanem než kaptoprilem. Výsledky studie byly potvrzeny i další mortalitní studií VALIANT. AT_1-blokátory se doporučují těm nemocným po infarktu myokardu, u kterých je indikováno podávání ACE inhibitorů, nemocný je však netoleruje pro suchý kašel. Jejich kombinace nepřináší větší prospěch nemocným pouze více nežádoucích účinků. (45)

Nefroprotektivní působení AT_1-blokátorů u diabetické nefropatie při diabetu 2. typu . Touto problematikou se zabývala řada studií. Ve studii MARVAL byla porovnávána účinnost valsartanu s amlodipinem. Při obdobném snížení krevního tlaku v obou skupinách vedl valsartan ke zmenšení mikroalbuminurie o 44 %, naproti tomu amlodipin snížil

mikroalbuminurii jen o 8 %. Studie **MARVAL** prokázala, že při stejném snížení krevního tlaku je valsartan významně účinnější ve snižování mikroalbuminurie u pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií. Výsledky studie **RENAAL** ukázaly, že léčba losartanem oproti placebu, vedla ke sníženému výskytu terminálního selhání ledvin a k celkovému poklesu proteinurie. Prokázané účinky losartanu nebyly závislé na jeho antihypertenzním působení. Studie **IDNT** potvrdila renoprotektivní účinek irbesartanu. (53)

Závěrem lze říci, že studie RENAAL a IRMA prokázaly, že AT_1-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. (45)

9.5.4. Nežádoucí účinky, kontraindikace a interakce

Mezi **nežádoucí účinky** patří jen závratě, nauzea a ojediněle kašel. AT_1-blokátory vedou ale ke kašli daleko méně často než inhibitory ACE. AT_1-blokátory představují **nejlépe tolerovaná** antihypertenziva.

Interakce AT_1-blokátorů jsou shodné s interakcemi inhibitorů ACE. **Kontraindikací** je gravidita pro možnost malformace nebo úmrtí plodu. (53)

9.6. Inhibitor reninu - aliskiren

Aliskiren je první, po perorálním podání účinný inhibitor reninu. Má dlouhý biologický poločas (23-36 h), což umožňuje podávání jednou denně. V USA byl schválen jak pro monoterapii, tak i pro kombinační léčbu. Aliskiren vykazuje stejně silný antihypertenzivní účinek jako běžné dávky AT_1-blokátorů (irbesartan, losartan, valsartan), inhibitorů ACE (ramipril, lisinopril) nebo dlouhodobě působící blokátor kalciových kanálů amlodipin. V krátkém časovém intervalu (1-3 měsíce) byl antihypertenzivní účinek aliskirenu (150 -300 mg v jedné denní dávce) znatelně vyšší než u hydrochlorothiazidu (12,5-25 mg v jedné denní dávce). Aliskiren je vhodný do kombinace především s ramiprilem, valsartanem, hydrochlothiazidem a amlodipinem. Uplatnění nachází především v léčbě mírné až středně závažné hypertenze. Studie hodnotící renoprotektivní účinky a účinky na kardiovaskulární systém právě probíhají nebo jsou v plánu. (54,13)

9.7. Alfa-blokátory

9.7.1. Mechanismus účinku

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**. Vzniklá vazodilatace vede jen k mírné reflexní stimulaci srdeční frekvence a minutového srdečního výdeje. (51)

9.7.2. Klasifikace

Alfa-blokátory můžeme rozdělit na neselektivní blokátory a selektivní blokátory receptorů α. Mezi neselektivní blokátory patří **fenylamin** a **fenoxybenzamin**. Tyto látky již u nás nejsou registrovány. Do skupiny selektivních blokátorů řadíme **prazosin**, **doxazisin**, **metazosin** a **terazosin**. Tyto látky selektivně blokují postsynaptické receptory α_1 a mají oproti neselektivním preparátům nižší profil vedlejších účinků. (23)

9.7.3. Indikace

Podle první mortalitní studie s alfa-blokátory (studie ALLHAT) při hypertenzi vedlo dlouhodobé podávání doxazosinu ve srovnání s diuretikem ke zvýšení rizika srdečního selhání. S ohledem na tyto výsledky a relativně častý výskyt nežádoucích účinků by alfa-blokátory měly být podávány v naprosté většině případů pouze v kombinační terapii, a nikoliv jako antihypertenziva první volby.

Vhodné indikace tvoří: hypertenze a hypertrofie prostaty, kombinační terapie u těžších forem hypertenze, zejména při současném výskytu hypertenze a dyslipidemie či porušené glukózové tolerance. U feochromocytomu zahajujeme léčbu vždy samotnými alfa-blokátory a teprve později (asi za 24 h) přidáváme beta-blokátory. (23)

9.7.4. Kontraindikace a nežádoucí účinky

Mezi **kontraindikace** patří hypotenze a srdeční selhání.

K hlavním **nežádoucím účinkům** patří vznik ortostatické hypotenze až synkopy, které jsou častější u alfa-blokátorů s rychlým nástupem účinku (prazosin). Další nežádoucí účinky jsou méně časté a zahrnují precipitaci acinózních potíží, inkontinenci moče, sexuální poruchy, bolesti hlavy, palpitace, nauzeu, únavu, nazální kongesci, průjem a kožní

eflorescence. Alfa-blokátory nejsou proto vhodné u starších osob s koronární a cerebrální aterosklerózou. (51)

9.7.5. Charakteristika jednotlivých zástupců

❖ **PRAZOSIN**. Je vhodný v léčbě hypertenze provázené hyperlipoproteinémií. Příznivým aspektem prazosinu je mírný pokles celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu. Rovněž hladiny glykemie a inzulinu nalačno nejsou léčbou prazosinem ovlivněny.

Antihypertenzní účinek prazosinu zvyšují současně podávaná diuretika a beta-blokátory. V kombinaci s těmito látkami bývá pokles krevního tlaku u pacientů ve vzpřímené poloze výraznější. Prazosin lze použít i u hypertenze provázené poruchou ledvin, poněvadž nezhoršuje ledvinné funkce. (53, 45)

Při zahájení léčby prazosinem může dojít k vážnější **ortostatické hypotenzi** spojené až s krátkodobou ztrátou vědomí. Tento tzv. fenomén první dávky je závislý na její výši a byl pozorován za 30 až 90 minut po podání 2 mg prazosinu.

❖ **METAZOSIN**. Metazosin je derivát prazosinu. Má výrazně delší biologický poločas (53).

❖ **DOXAZOSIN**. Působí po dobu 24 hodin a proto se podává v jedné denní dávce. Výskyt ortostatické hypotenze je ojedinělý. Nevzniká na něj tolerance. Příznivě ovlivňuje lipidy a zlepšuje citlivost na inzulin. Vede k relaxaci hladkého svalstva hrdla močového měchýře a zmírňuje příznaky benigní hyperplazie prostaty. V léčbě se používá v kombinaci s beta-blokátory, diuretiky a inhibitory ACE. (51)

Podle jedné z menších japonských studií (17) je podávání doxazosinu na noc účinnou součástí kombinační terapie u pacientů trpících ranní hypertenzí a metabolickým syndromem.

❖ **TERAZOSIN**. Podobně jako doxazosin snižuje i tonus hladkého svalstva hrdla močového měchýře i pouzdra prostaty a ulehčuje tak spouštění moči při benigní hyperplazii prostaty u starších mužů. (45)

9.8. Centrálně působící antihypertenziva

U centrálně působících antihypertenziv je antihypertenzní účinek způsoben aktivací centrálních adrenergních receptorů α_2 a/nebo imidazolinových receptorů v kardiovaskulárních řídících centrech prodloužené míchy. Zatím nejsou údaje o případném ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidity u hypertoniků. (45)

Tato antihypertenziva jsou výhodná tím, že neovlivňují negativně lipidový a glycidový metabolismus. Zaujímají důležité místo v kombinační terapii hypertenze.

9.8.1. Klasifikace

Rozeznáváme tři skupiny alfa-adrenergních látek.

- **<u>látky s převážně centrálním účinkem</u>** – centrální alfa-adrenergní agonisté – alfa-metyldopa, klonidin, guanfacin
- **<u>látky s kombinovaným centrálním a periferním antagonistickým účinkem</u>** – urapidil

Látky z těchto dvou skupin jsou pro svůj sedativní účinek vhodné k léčbě hypertenzí spojených s psychickou tenzí, dále pro léčbu renálních hypertenzí, hypertenzí s metabolickými odchylkami a u hypertenze doprovázené diabetem mellitem.

- **<u>látky s agonistickým působením na centrální I_1 receptory</u>** – agonisté imidazolinových receptorů (centrálně působící látky II. generace) – rimenidin, moxonidin (51, 53)

Tyto látky mají **duální antihypertenzivní účinnost**. Váží se na receptory v mozkovém kmeni a to má za následek rychle nastupující pokles krevního tlaku mechanismem centrálně zprostředkované inhibice sympatiku. Jejich vazba na I_1-imidazolinové receptory v tubulárních epiteliích ledvin má za následek natriurézu a diuretické působení, což je druhá složka jejich antihypertenzní účinnosti. Mají méně nežádoucích účinků a při náhlém vysazení nenavozují rebound fenomén. Podávají se v jedné denní dávce. Jsou metabolicky neutrální a tudíž jsou perspektivní skupinou pro terapii nemocných s metabolickým syndromem a pro léčbu hypertenze u nemocných s diabetem mellitem 2.typu. (39)

9.8.2. Indikace

Centrálně působící látky se s ohledem na absenci mortalitních studií a relativně vyšší výskyt vedlejších účinků nepoužívají v monoterapii hypertenze. Jedinou výjimkou je metyldopa v léčbě těhotenské hypertenze.

Hlavní indikaci tvoří kombinační terapie středně těžké a těžké hypertenze a výše zmíněná léčba hypertenze v těhotenství. Preferují se látky 2. generace, které mají nižší výskyt nežádoucích účinků.

Pro sklon k retenci tekutin je výhodná kombinace s diuretiky. Aditivní antihypertenzní účinek je i u kombinace s blokátory kalciových kanálů a inhibitory ACE.

9.8.3. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky vyplývají ze sympatické blokády a jsou zejména u látek 1. generace relativně časté a závislé na dávce. Zahrnují útlum, spavost, sucho v ústech, sexuální poruchy, retenci tekutin a posturální hypotenzi. (23)

9.8.4. Charakteristika jednotlivých zástupců

- **ALFA-METYLDOPA**. Působí jako falešný neurotransmiter. Využívá se k léčbě těhotenské hypertenze. V poloze vleže snižuje tlak jen mírně, vestoje je však pokles krevního tlaku výrazný. Specifickými nežádoucími účinky jsou jaterní poškození, hypertermie, pozitivita Coombsova testu, autoimunitní hemolytická anémie a trombocytopenie.
- **KLONIDIN**. Klonidin je vhodný u renální hypertenze (renální průtok a glomerulární filtrace nejsou klonidinem výrazně narušovány) a dále u hypertenze provázené diabetem mellitem či hyperlipoproteinémií. Závažná nežádoucí reakce může nastat při náhlém vysazení léčby. U nemocných pak může dojít k prudkému vzestupu tlaku až hypertenzní krizi.
- **GUANFACIN**. Indikován je především u diabetiků, protože neovlivňuje glukózovou toleranci. Neovlivňuje ani glomerulární filtraci, takže je použitelný u nemocných s poruchou funkce ledvin. Mezi další výhody guanfacinu patří i chybějící rebound fenomén a nenarušuje přirozené ortostatické mechanismy.
- **URAPIDIL**. Neovlivňuje glycidový metabolismus. Je vhodný u hypertenze provázené diabetem mellitem a hyperlipoproteinémií. Parenterální forma je vhodná k léčbě hypertenzní krize. Nejčastěji se podává v kombinaci s beta-blokátory nebo v trojkombinaci s beta-blokátory a diuretiky. Nežádoucí účinky jsou vzácné.
- **MOXONIDIN**. Je nevhodný v léčbě nemocných se srdečním selháním nebo se systolickou dysfunkcí levé srdeční komory. Neovlivňuje glycidový a lipidový metabolismus. Při náhlém přerušení léčby se objevuje rebound fenomén. (51)
- **RILMENIDIN**. Jeho podávání vede k poklesu tonu sympatiku, aniž by docházelo ke změně minutového srdečního výdeje a srdeční kontraktility. Rilmenidin nezhoršuje metabolismus lipidů ani glykemii a u

hypertenze diabetiků má schopnost snižovat inzulínovou rezistenci. U diabetické nefropatie byla prokázána jeho nefroprotektivní účinnost a jeho dlouhodobé podávání mělo za následek zmenšení hmoty hypertrofické levé komory srdeční i pokles plazmatické hladiny atriálního natriuretického peptidu spolu s plazmatickou reninovou aktivitou. (39)

Je vhodný pro kombinační léčbu středně těžké a těžké hypertenze. Může být kombinován se všemi ostatními antihypertenzivy.

9.9. Přímá vazodilatancia

Jejich antihypertenzní účinek je zprostředkován poklesem periferní cévní rezistence. Používají se v léčbě esenciální hypertenze jen jako součást kombinační léčby. Vzhledem k časté reflexní tachykardii a zvýšeným metabolickým nárokům na myokard je výhradně kombinujeme s beta-blokátory, popř. ještě s diuretiky. U nemocných s ICHS nejsou vhodná bez kombinace s bradykardizujícími látkami (beta-blokátory, verapamil, diltiazem). (53)

9.9.1. Charakteristika jednotlivých zástupců

- **DIHYDRALAZIN.** Hydralaziny zlepšují prokrvení a funkci ledvin, takže jejich podávání je zvláště vítané u hypertenze provázené těžkou funkční poruchou ledvin. Dále jsou vhodné pro léčbu těžké těhotenské hypertenze (v kombinaci s metyldopou). Parenterální podání nachází využití v léčbě hypertenzní krize. Mezi nežádoucí účinky patří tachykardie a palpitace, bolesti hlavy vyvolané dilatací cév v hlavě a dihydralazinový lupus syndrom. Dále se může objevit též překrvení spojivek, nazální kongesce, nauzea, závratě a urtikarie. Kontraindikací je pylorostenóza a alergie na hydralaziny.
- **ENDRALAZIN**. Vhodný je zejména u diastolické hypertenze, vzdorující léčbě beta-blokátory či beta-blokátory + diuretika. V monoterapii vede k tachykardii a retenci tekutin. Nevede k ortostatickým reakcím. Výskyt nežádoucích účinků je nízký.
- **MINOXIDIL**. Minoxidil nezpůsobuje ortostatickou hypotenzi, je považován za nejsilnější vazodilatační látku, vhodnou k léčbě nejtěžších hypertenzí rezistentních na ostatní antihypertenzní léčbu. Jeho problémem je však vysoký výskyt nežádoucích účinků. Minoxidil vždy podáváme v kombinaci s diuretikem a beta-blokátorem. Nepříjemnou komplikací léčby minoxidilem je hypertrichóza. Mezi další nežádoucí účinky patří vznik pleurálního a perikardiálního výpotku a vznik negativních T-vln na EKG. (51)

10. HYPERTENZNÍ KRIZE

Hypertenzní krize je akutní, život ohrožující stav spojený s náhlým zvýšením krevního tlaku.

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. Emergentní situace vyžadují hospitalizace na jednotkách intenzivní péče nebo koronárních jednotkách s monitorováním životních funkcí. (6)

Pokud jsou obtíže nemocných dané jen vysokým krevním tlakem (bez orgánového poškození) jde o **urgentní situaci**. Patří sem akcelerovaná nebo maligní hypertenze, postoperační hypertenze a hypertenze u chronického srdečního selhání. Urgentní situace lze léčit na běžném oddělení nebo i ambulantně při zajištění pravidelné klinické kontroly. (6)

10.1. Etiologie, patogeneze a klinické příznaky

Hypertenzní krize vzniká nejčastěji jako komplikace neléčené nebo nedostatečně léčené dlouhotrvající hypertenze, event. po přerušení její léčby. Přehled příčin hypertenzních krizí ukazuje tabulka 21. (53)

Tabulka 21: Přehled příčin hypertenzních krizí. (53)

Esenciální hypertenze (chybějící léčba, nedostatečná léčba, přerušení léčby)
Sekundární hypertenze (zejména renovaskulární, nefrogenní – při akutní glomerulonefritidě, při vaskulitidách) ▪ náhlé přerušení vedoucí k rebound fenoménu – klonidin, metyldopa ▪ eklampsie ▪ hyperadrenergní stavy (feochromocytomová krize, látky se sympatomimetickým působením – kokain, amfetamin, blokátory monoaminooxidázy + tyramin) ▪ mozková traumata, tumory, krvácení, ischemické poškození ▪ akutní intermitentní porfyrie ▪ hypertenze provázející infarkt myokardu ▪ perioperační hypertenze (zvláště po kardiochirurgických výkonech) ▪ syndrom Guillana-Barrého

Při náhlém zvýšení krevního tlaku u hypertenzní krize dochází k překonání autoregulačních schopností mozkového cévního řečiště a k následné vazodilataci, hyperperfuzi mozku pod vysokým tlakem, edému mozku a klinické manifestaci hypertenzní encefalopatie.

Pro vznik hypertenzní krize je rozhodující jak absolutní hodnota zvýšení krevního tlaku, tak i rychlost vzestupu a předchozí hodnoty krevního tlaku.

Klinicky se hypertenzní krize manifestuje mozkovými, kardiovaskulárními a renálními příznaky.

- **Mozkové příznaky** – projevy hypertenzní encefalopatie, která se vyznačuje bolestmi hlavy, zmateností, poruchami vědomí až komatem; někdy se objevuje nauzea, zvracení a křeče; časté jsou zrakové poruchy při změnách na očním pozadí; dále se může vyskytnout mozkové nebo subarachnoidální krvácení.
- **Kardiovaskulární příznaky** – levostranné srdeční selhání, na EKG bývají známky zbytnění a zatížení levé srdeční komory, hrozí možnost vzniku disekce aorty nebo akutního infarktu myokardu.
- **Renální příznaky** – dochází k rozvoji akutního ledvinného selhání s oligurií až anurií.

Pokud není hypertenzní krize řádně a včas léčena, nemocní rychle umírají na cévní mozkové příhody nebo důsledkem srdečního či ledvinného selhání. (51)

10.2. Léčba hypertenzní krize

Základním léčebným postupem je u hypertenzní krize snížení krevního tlaku, které musí být šetrné a výběr antihypertenziva i rychlost poklesu krevního tlaku závisí na komplikujících onemocnění a stavech. U emergentních situací používáme většinou parenterální antihypertenziva, u urgentních situací často vystačíme jen s vystupňováním a zintenzivněním perorální antihypertenzní léčby. (42)

10.2.1. Výběr antihypertenziv dle doprovodných chorobných stavů

- **Ischemická cévní mozková příhoda**. Pokud nejsou hodnoty krevního tlaku enormně vysoké (>200/120 mmHg), nebo pokud není CMP provázená dalšími závažnými stavy, raději s antihypertenzní léčbou vyčkáváme. Příliš intenzivní snížení TK může být škodlivé pro porušení autoregulační rovnováhy a pro snížení průtoku krve v okolí ischemického ložiska. V případě nutnosti jsou indikovány parenterálně urapidil, labetalol, esmolol a enalaprilát.

- **Hypertenzní encefalopatie**. Indikován je parenterálně labetalol, esmolol nebo enalaprilát. Nevhodná jsou antihypertenziva s vazodilatačním účinkem pro možnost zhoršování mozkového edému.
- **Levostranné srdeční selhání**. Používají se parenterální nitráty (nitroglycerin, izosorbitdinitrát), popř. v kombinaci s furosemidem či enalaprilátem.
- **Akutní koronární syndromy**. Jsou indikací pro léčbu parenterálními nitráty v kombinaci s urapidilem nebo esmololem.
- **Disekce aorty**. Vyžaduje urychlené snížení TK nejčastěji kombinací parenterálních nitrátů s beta-blokátory. Jinou alternativu představují labetalol, esmolol a urapidil.
- **Renální insuficience**. Podáváme urapidil nebo klonidin, při hyperhydrataci vyšší dávky furosemidu event. použijeme extrakorporální eliminační metody.
- **Feochromocytom**. Léčíme urapidilem, poté esmololem. Možné je i parenterální podání nitrátů.
- **Mozkové krvácení**. TK snižujeme již od hodnot 160/110 mmHg. Z léků jsou indikovány urapidil a eventuálně izosorbitdinitrát v infuzi. Také se může podat nicardipin v i.v. infuzi nebo nimodipin . (23)

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

U urgentních stavů, jako jsou např. akcelerovaná nebo maligní hypertenze, vystačíme s méně razantním a pozvolnějším snižováním v časovém horizontu několika hodin až dvou dnů. Ke snížení TK většinou vystačíme s intenzivnější léčbou perorálními antihypertenzivy. V případě neúspěchu využíváme parenterálních antihypertenziv podobně jako u emergentní krize. Jako první pomoc v ambulantní praxi se osvědčilo podání krátce působícího kaptoprilu (12,5 – 50 mg) ev. s diuretikem. (42)

11. REZISTENTNÍ HYPERTENZE

Pojmem rezistentní hypertenze se označují stavy, kdy hodnoty krevního tlaku při troj- a vícekombinační léčbě (s využitím diuretik) neklesají pod 140/90 mmHg nebo pod 14O mmHg v případě izolované systolické hypertenze.

Prevalence rezistentní hypertenze se pohybuje mezi 2,6-29 % v závislosti na výběru zkoumané hypertenzní populace. Rezistentní hypertenze se častěji vyskytuje u starších osob, u nemocných s rozsáhlejším postižením cílových orgánů (zbytnění levé srdeční komory, ztluštění tepenných stěn a nefroskleróza), diabetem mellitem a u osob obézních. (29)

Důvody, proč u některých pacientů s léčenou hypertenzí chybí očekávaná odpověď na léčbu jsou různé – od nesprávné techniky měření krevního tlaku přes neochotu pacientů akceptovat doporučenou antihypertenzní léčbu až k nerozpoznaným případům sekundární hypertenze. Jednou z nejčastějších příčin rezistentní hypertenze je nevhodná farmakoterapie hypertenze, která je přítomná u více než poloviny nemocných s rezistentní hypertenzí. Nedostatečnou adherenci nemocných k léčbě spolu s neadekvátním režimem léčby hypertenze je možné zjistit až u 70% nemocných s hypertenzí nedostatečně odpovídající na léčbu. Příčiny rezistentní hypertenze shrnuje tabulka 21. (25)

Tabulka 21: Příčiny rezistentní hypertenze. (25)

▪ 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, inzulínová rezistence nebo hyperinzulinemie, nadměrná konzumace alkoholu, intenzivní vazokonstrikce (Raynaudův fenomén, arteritis)
▪ expanze objemu extracelulární tekutiny – nadbytek NaCl, nedostatečná diuretická léčba, progredující pokles filtrační funkce ledvin (nefroskleróza)

11.1. Diagnostický a léčebný postup u rezistentní hypertenze

- **Kontrola dodržení zásad správného měření krevního tlaku**.

Chybu v diagnóze může způsobit nedostatečně široká manžeta u obézních osob, špatná technika měření krevního tlaku nebo nekvalitní tonometr.

- **Pseudohypertenze**. Vyskytuje se hlavně u starších osob v důsledku kalcifikace brachiální tepny, která je pak obtížně komprimovatelná. Pseudohypertenze lze zjistit jednoduchým manévrem podle Oslera: tep na arteria radialis nemizí ani při nafouknutí manžety sfygmomanometrem nad 250 mmHg.
- **Špatná adherence k léčbě**. Pacienti doporučené léky neužívají nebo je užívají nepravidelně. Dochází k tomu např. v důsledku nežádoucích účinků antihypertenziv, vysokých nákladů na léčbu, malé motivace nemocných či neporozumění doporučením lékaře. Je nutné pátrat po výskytu kašle u nemocných ACEI, perimaleolárních otoků dolních končetin při léčbě blokátory kalciových kanálů a sexuální dysfunkce u mužů v souvislosti s podáváním beta-blokátorů a diuretik.
- **Interakce s léky**. Vyloučíme možnost, zda se nejedná o interakci s léky které, zvyšují krevní tlak a v některých případech navíc interferují s účinkem antihypertenziv.
- **Fenomén bílého pláště**. Krevní tlak je zvýšený jenom v ambulanci lékaře. Zde pomůže ambulantní 24hodinové měření krevního tlaku. (25, 53)

U všech pacientů s rezistentní hypertenzí by měl být pravidlem rozbor antihypertenzní kombinační terapie. Pečlivá analýza může odhalit nevhodnou skladbu antihypertenziv nebo lékové interakce.

Všechny nemocné, u kterých je potřeba podávat troj- či čtyřkombinaci antihypertenziv, je vhodné podrobně vyšetřit k vyloučení možnosti sekundární etiologie hypertenze ve specializovaných centrech. Nezbytné je provedení 24hodinového monitorování krevního tlaku. Léčbu rezistentní hypertenze provádí odborný lékař. (53)

12. 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 (53). Přehled sekundárních forem hypertenze a jejich diagnostiku uvádí tabulka 22. (36)

Tabulka 22: Příčiny sekundární hypertenze. (36)

Typ hypertenze	Podtyp	Diagnostika
Renální	parenchymová	patologický nález v moči + sedimentu zvýšený kreatinin sonografie ledvin
	renovaskulární	šelest v břiše duplexní sonografie tepen CT angiografie tepen
Endokrinní	hyperaldosteronismus	hypokalémie PA/PRA > 30 CT, NMR nadledvin
	feochromocytom	záchvatovitá hypertenze k. vanilmandlová > 50 μmol/l moči normetanefrin > 360 μg/24 hodin v moči metanefrin > 300 μg/24 hodin v moči CT, NMR břicha a hrudníku 131I-metajodbenzylguanidin
	Cushingův syndrom	typická obezita, strie kortizol v moči > 600 nmol/24 hodin CT, NMR hypofýzy a nadledvin
	další endokrinní	thyreotoxikóza, akromegalie, primární hyperparathyreóza, vrozené poruchy
Koarktace aorty		šelest mezi lopatkami, věk pod 30 let TK na HKK o ≥ 20 mmHg vyšší než na DKK ECHO srdce a descendentní aorty
Léky, chemikálie, potraviny	objemová hypertenze	antacida, lékořice, estrogeny, adiuretin, nesteroidní antirevmatika, kortikoidy
	stimulace sympatiku	kokain, nikotin, fenylefrin, ketamin, naloxon, ergotamin, bromokryptin, metoklopramid, tyramin (sýry)
	kombinované + jiné	cyklosporin, erytropoetin, těžké kovy, lithium
Gestační hypertenze		hypertenze – TK ≥ 140/90 mmHg nebo vzestup TK o ≥ 25/15 mmHg oproti 1. trimestru těhotenství proteinurie > 300 mg/24 hodin
Neurogenní	zvýšení intrakraniálního TK	bolesti hlavy, zvracení oční pozadí, CT, NMR mozku
	syndrom spánkové apnoe	únava, nevyspání, usínání během dne, chrápání
Akutní stresová		operace, hypoglykémie, psychogenní hyperventilace, po resuscitaci, abstinenční alkoholová

12.1. Renální parenchymatózní hypertenze

Renální parenchymatózní hypertenze představuje heterogenní skupinu chorob nejrůznější geneze, projevující se **unilaterálním** nebo **bilaterálním postižením ledvin**.

Mezi nejčastější oboustranná postižení ledvin vedoucí k hypertenzi patří primární glomerulonefritidy, sekundární glomerulopatie (diabetická nefropatie, renální vaskulitidy), chronické tubointersticiální nefritidy, polycystická choroba ledvin. Jednostranná postižení ledvin vedoucí k hypertenzi zahrnují chronickou pyelonefritidu, refluxovou nefropatii, vrozené abnormality (jednostranná ageneze), tumory ledvin, hydronefrózu.

Terapie. Účinná antihypertenzní léčba s poklesem jak systémového, tak i glomerulárního tlaku zpomaluje nebo zcela zabraňuje progresi renálního poškození. Cílem léčby je dosažení hodnot TK ≤ 130/80 mmHg při proteinurii pod 1g/24 hod nebo TK ≤125/75 mmHg při proteinurii nad 1g/24 hod. Léčba je komplexní a zahrnuje nefarmakologické a farmakologické přístupy, invazivní radiologické či chirurgické zákroky a hemoeliminační léčbu.

Doporučuje se pravidelná tělesná aktivita, normalizace tělesné hmotnosti, abstinence kouření, omezení spotřeby alkoholu a snížení příjmu soli. Farmakoterapii zahajujeme inhibitory ACE, u diabetické nefropatie a hypertenze u diabetu 2. typu preferujeme AT_1-blokátory. Pokud jsou inhibitory ACE nebo sartany nedostatečně účinné a/nebo při retenci Na^+/vody, volíme diuretika (furosemid). Jestliže jsou předchozí antihypertenziva málo účinná, lze použít kombinaci s dlouhodobě působícím blokátorem kalciových kanálů. U těžších forem hypertenze lze přidat beta-blokátory a/nebo centrálně působící látky – rilmenidin, moxonidin. (53)

12.2. Renovaskulární hypertenze

Renovaskulární hypertenze je definována jako zvýšení krevního tlaku v důsledku hemodynamicky významné stenózy renální tepny nebo tepen. Příčinou bývá nejčastěji aterogenní postižení, případně fibromuskulární změny. Renovaskulární hypertenze patří mezi nejčastější formy sekundární hypertenze s udávanou prevalencí kolem 3% všech forem vysokého krevního tlaku.

12.2.1. Patogeneze

Hemodynamicky významná stenóza (více než 75% zúžení cévního lumen nebo více než 50% zúžení cévního lumen s poststenotickou dilatací) renální tepny vede ke snížení průtoku plazmy ledvinou a ke snížení GF. Důsledkem je zvýšená sekrece reninu, aktivace sympatiku a systému renin-angiotenzin-aldosteron s vystupňovanou retencí sodíku a vody. V ischemické ledvině převažuje intersticiální fibróza, v druhostranné ledvině hypertenzní nefropatie . Při déletrvajícím zvýšení TK jsou tyto změny již nevratné a ani odstranění stenózy renální angioplastikou nebo operací nevede k normalizaci TK.

Klinické příznaky. K důležitým klinickým příznakům patří:

- náhlý vznik nebo zhoršení hypertenze, především u jedinců mladších než 30 let a starších 55 let,
- hypertonická krize nebo maligní zvrat hypertenze s retinopatií III.-IV.stupně,
- hypertenze rezistentní na antihypertenzní léčbu,
- celková ateroskleróza s postižením extrarenálních periferních tepen (ICHS, ICHDK),
- recidivující plicní edémy, šelesty v epigastriu nebo v bederní krajině,
- z jiných příčin nevysvětlitelný pokles glomerulární filtrace. (36, 51, 53)

12.2.2. Terapie

Cílem léčby renovaskulární hypertenze je normalizace hypertenze či alespoň zlepšení její kontroly, zachování renálních funkcí a prevence jejich poškození.

Používají se **tři léčebné přístupy** – farmakologický, perkutánní transluminální renální angioplastika (PTRA) a chirurgická léčba.

- **Medikamentózní léčba**.

Medikamentózní léčbě hypertenze je dávána přednost především u starších jedinců s aterosklerotickou stenózou renální arterie. Důvodem je přetrvávající hypertenze po PTRA z jiných příčin, než je renovaskulární a také při celkové ateroskleróze zvýšené riziko invazivního výkonu.

Nedílnou součástí léčby musí být snaha o ovlivnění rizikových faktorů aterosklerózy. Volba antihypertenziv se řídí zásadami obecně platnými v léčbě hypertenze. Vhodné jsou inhibitory ACE nebo AT_1-blokátory. Je nutné zahájit léčbu nízkými dávkami a v prvních týdnech sledovat

hladiny sérového kreatininu. Při rezistentní hypertenzi lze doporučit jejich kombinaci s diuretikem. Při normální renální funkci nebo jen mírné renální insuficienci připadá v úvahu též léčba spironolaktonem nebo eplerenonem v nízkých dávkách. Tyto látky mají renoprotektivní účinek.

- **Chirurgická léčba**.

Chirurgická léčba spočívá nejčastěji v provedení aortorenálního bypassu, méně často se používá hepatorenální nebo splenorenální přemostění. Randomizované studie srovnávající PTRA a chirurgickou léčbu dospěly k závěru, že mezi oběma variantami nejsou výrazné rozdíly.

- **Perkutánní trasluminální renální angioplastika (PTRA)**.

Tato technika je považována za metodu volby s ohledem na technické zdokonalení s následným snížením počtu restenóz při použití stentů. Základní indikací pro zavedení stentu je přítomnost ostiální léze aterosklerotické etiologie nevhodné k chirurgickému řešení. Stenty jsou rovněž implantovány při technickém neúspěchu prováděné PTRA se vznikem restenózy. Komplikacemi PTRA jsou následující stavy: přechodný vzestup sérového kreatininu, vznik renálního hematomu, hematom v místě vpichu či arteriovenózní píštěl, cholesterolová embolizace, trombóza renální žíly a vzácně ruptura renální tepny. (36, 51, 53)

12.3. Primární hyperaldosteronismus

Je nejčastější formou endokrinně podmíněné hypertenze. Jedná se o chorobu neznámé etiologie , která má **několik hlavních forem** :

- adenom produkující aldosteron (Connův syndrom) – příčinou autonomní nadprodukce aldosteronu je adenom kůry nadledvin,
- bilaterální hyperplazie nadledvin (idiopatický hyper-aldosteronismus),
- karcinom produkující aldosteron,
- dexametazon-supresibilní hyperaldosteronismus.

Klinický obraz je charakterizován hypertenzí (v důsledku zadržování sodíku a vody), dále se mohou objevovat neuromuskulární poruchy, únavový syndrom a hypokalémie.

Léčba. Chirurgická léčba spočívá v přímé nebo laparoskopické adrenalektomii v případě jednostranného aldosteron produkujícího adenomu. Farmakoterapie se využívá u oboustranných forem nebo u kontraindikace operace. Podává se spironolakton 25–150 mg/denně, amilorid 10–20 mg/denně nebo blokátory kalciových kanálů. V zahraničí je k dispozici blokátor aldosteronu s minimálními nežádoucími účinky

eplerenon. U dexametazon supresibilního hyperaldosteronismu podáváme dexametazon v dávce 0,5–1 mg/denně. (19, 36)

12.4. Hyperkortizolismus – Cushingův syndrom

Hyperkortizolismus je onemocnění charakterizované autonomní nadprodukcí kortizolu v důsledku různých poruch osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny. Zvýšení kortizolu v plazmě způsobí retenci sodíku a zvýšení citlivosti cévní stěny na ostatní presorické působky.

Rozeznáváme čtyři základní typy hyperkortizolismu.

- **Centrální typ** (Cushingova choroba). Vzniká na podkladě adenomu nebo hyperplazie hypofýzy s následnou hypersekrecí ACTH. Zvýšená sekrece ACTH vede k hyperplazii obou nadledvin s následnou hypersekrecí kortizolu a androgenů.
- **Periferní typ**. V důsledku adenomu nebo karcinomu kůry nadledvin dochází k nadprodukci kortizolu a potlačení ACTH.
- **Paraneoplastický typ**. Je způsobený ektopickou sekrecí ACTH či hormonu uvolňujícího ACTH (CRH) ze zhoubných nádorů.
- **Iatrogenní typ**. Je způsobený dlouhodobým podáváním glukokortikoidů.

Klinický obraz je u všech typů onemocnění podobný. Mezi klinické projevy Cushingova syndromu patří obezita centrálního typu s tenčími končetinami, hypertenze, hirzutismus, měsíčkový obličej, svalová slabost, osteoporóza, strie, otoky, ztenčení kůže, bolesti hlavy.

Léčba. Chirurgická léčba je metodou volby. Provádí se chirurgická resekce hypofýzy nebo nadledvin, u inoperabilních stavů radiace hypofýzy. Farmakologická léčba je vyhrazena pro inoperabilní případy, má však sporný efekt a používané léky mají velké množství nežádoucích účinků (mitotane, metyrapone, aminogluthetimid, ketokonazol). (19, 36, 53)

12.5. Feochromocytom

Feochromocytom je choroba vyvolaná nádory chromafinních buněk sympatoadrenálního systému s trvalou nebo paroxysmální hypersekrecí katecholaminů. Nejčastěji jde o nádory dřeně nadledvin, méně často o extraadrenální feochromocytomy (paragangliomy). **Hypertenze je důsledkem autonomní nadprodukce katecholaminů**, nejčastěji noradrenalinu. U některých forem nemusí být přítomna. Sekrece katecholaminů je u feochromocytomu velmi variabilní. Kontinuální

sekrece vede k trvalé hypertenzi, zatímco záchvatovité vyplavování způsobuje hypertenzi paroxysmální. Charakter hypertenze závisí rovněž na typu produkovaných katecholaminů. V případě norepinefrinu je pozorována alfa-receptory zprostředkovaná vazokonstrikce se vzestupem periferní cévní rezistence a s diastolickou hypertenzí. Nadprodukce epinefrinu vede ke zvýšené aktivaci beta-receptorů s převažující systolickou hypertenzí, tachykardií, pocením a tremorem.

Klinické příznaky bývají velmi rozmanité. Pro feochromocytom jsou především typické záchvatovité příznaky: vzestup krevního tlaku, tachykardie, subjektivně bolesti hlavy, palpitace, pocení, zblednutí a následné zčervenání. Dále se může objevit třes, nauzea, zvracení, poruchy zraku, dušnost a bolesti v břiše. Hypertenze u pacientů s feochromocytomem bývá dále charakterizována absencí poklesu nočního krevního tlaku, opačným příznakem je pak i ortostatická hypotenze.

Léčba. Základním terapeutickým krokem je chirurgické odstranění feochromocytomu po důkladné medikamentózní přípravě. Farmakologická léčba se používá v přípravě nebo při kontraindikaci operace. Před operací je nutná medikamentózní příprava (14 dní) k potlačení účinku katecholaminů. Základním lékem jsou neselektivní alfa-blokátory. Jejich podání bývá doprovázeno tachykardií, proto je vhodné s malým časovým odstupem současně podávat beta-blokátory. Možné je také použít selektivní $alfa_1$-blokátory (prazosin, doxazosin), u nichž bývá méně vyjádřena tachykardie. (19, 22, 51)

12.6. Iatrogenní hypertenze

Existuje celá řada látek s vazopresorickým účinkem, při jejichž dlouhodobém přívodu může dojít ke vzniku hypertenze. Přehled nejčastějších léků a chemických látek zvyšujících krevní tlak uvádí tabulka 23 (17) . Při opatrném dávkování jednotlivých látek a častých lékařských kontrolách je však nebezpečí trvalé hypertenze minimalizované. Mechanismus zvýšení krevního tlaku vyplývá z charakteristiky jednotlivých substancí. (53)

Tabulka 23: Nejčastější léky a chemické látky zvyšující krevní tlak. (17)

Mechanismus	Léky a chemické látky
Zvětšení intravaskulárního objemu ▪ zvýšený příjem sodíku ▪ antacida ▪ mineralokortikoidní účinky ▪ stimulace osy renin-angiotenzin ▪ inhibice prostaglandinů	 lékořice, kortikosteroidy, anabolika estrogeny (kontraceptiva) nesteroidní antirevmatika
Stimulace sympatické nervové aktivity ▪ sympatomimetika ▪ interakce s inhibitory MAO ▪ anestetika ▪ námelové alkaloidy ▪ agonisté dopaminových receptorů ▪ antidopaminergní látky	 efedrin, kofein, kokain, MDMA, nikotin, fenylefrin, fenylpropanolamin potraviny s vysokým obsahem tyraminu (červená vína, zralé sýry) ketamin ergotamin bromokriptin metoklopramid
Interference s antihypertenzivy ▪ inhibice syntézy prostaglandinů ▪ inhibice vychytávání neurotransmiterů ▪ inhibice gastrointestinální reabsorpce ▪ reabsorpce antihypertenzních léků	 nesteroidní antirevmatika tricyklická antidepresiva, sibutramin karbenoloxon
Neznámý ▪ alkohol ▪ chemické látky ▪ insekticida ▪ léky ▪ otravy těžkými kovy	 arsen, polychlorované bifenyly parathion erytropoetin, kalcineurinová imunosupresiva – cyklosporin, lithium olovo, rtuť, thalium

13. HYPOLIPIDEMICKÁ A PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA

❖ **Hypolipidemická léčba**.

Statiny by měly být podávány hypertonikům s manifestní ICHS, ICHDK, po proběhlé CMP nebo tranzitorní ischemické atace a diabetikům (všem diabetikům 2.typu, diabetikům 1.typu s mikroalbuminurií), u kterých není nefarmakologickou léčbou dosaženo cílové hodnoty celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l a LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l. V ostatních případech se doporučuje podávání statinů u hypertoniků s 10letým rizikem fatální kardiovaskulární příhody ≥ 5%, pokud u nich nebylo dosaženo cílových hodnot (celkový cholesterol < 5 nebo LDL-cholesterol < 3 mmol/l) nefarmakologickou léčbou. (8,11)

❖ **Protidestičková léčba.**

Bylo prokázáno, že protidestičkové léky, zejména kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách, pokud jsou podávány pacientům s již prodělanou kardiovaskulární příhodou nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem, snižují riziko cévních mozkových příhod a infarktů myokardu. Důkazy o prospěšnosti i potenciálních rizicích podávání nízkých dávek aspirinu hypertenzním pacientům byly získány ve studii HOT. Protidestičková terapie je vhodná u pacientů s již prodělanou kardiovaskulární příhodou. Podávání ASA je prospěšné i u hypertoniků ve věku nad 50 let s již středně zvýšenou plazmatickou koncentrací kreatininu nebo s vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem. U hypertoniků je vhodné zahájit podávání nízkých dávek ASA až po dosažení uspokojivé kontroly krevního tlaku. (8, 11)

14. PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ PREVENCE HYPERTENZE

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

Sekundární prevence spočívá v časném odhalení nemocných s existující hypertenzí (asi 1/3 pacientů o své hypertenzi neví). Lze toho dosáhnout nikoliv širokými populačními akcemi, ale měřením TK při každé návštěvě v ordinaci kteréhokoliv lékaře a měřením TK u rizikových skupin (potomci z hypertenzních rodin, diabetici). (8)

15. PŘEHLED NEJČASTĚJI POUŽÍVANÝCH ANTIHYPERTENZNÍCH LÉČIV (23, 45)

Diuretika

Generický název	Firemní název	Frekvence podávání	Denní dávka
Thiazidová a příbuzná diuretika			
Hydrochlorothiazid	Hydrochlothiazid tbl.	1krát denně	6,25 – 25 mg
Chlorthalidon	Urandil tbl.	ob den až 1krát denně	25 mg ob den nebo12,5 mg/den
Metipamid	Hypotylin tbl.	1krát denně	2,5-5 mg
Indapamid	Indap cps., Indapamid HF, Tertensif tbl., Tertensif SR	1krát denně	2,5-5 mg
Kličková diuretika			
Furosemid	Furosemid tbl., amp. Furosemid forte tbl., amp., Furon tbl., Apo-Furosemid tbl., Furorese tbl.	1-2krát denně	40 mg – 2 g /per os 20 mg-2g i.v.
Diuretika šetřící kalium			
Spironolakton	Verospiron tbl.	1-2krát denně	12,5-75 mg
Amilorid	Amiclaran tbl.	1-2krát denně	5-10 mg
Kombinovaná diuretika			
Hydrochlothiazid + amilorid	Rhefluin tbl., Moduretic tbl., Loradur, Loredur Mite tbl., Apo-Amilzide	1krát denně	1/2-1 tbl.
Chlorthalidon + amilorid	Amicloton tbl.	1krát denně	½-1 tbl.

Beta-blokátory

Generický název	Firemní název	Frekvence podávání	Denní dávka
Neselektivní beta-blokátory bez ISA			
Metipranolol	Trimepranol	2krát denně amp.	20-80 mg 1-2 mg i.v.
Neselektivní beta-blokátory s ISA			
Pindolol	Apo-Pindolol	2krát	10-20 mg

		denně	
Bopindolol	Sandonorm	1krát denně	1-2 mg
Kardioselektivní beta-blokátory bez ISA			
Betaxolol	Lokren , Betaxa	1krát denně	10-20 mg
Bisoprolol	Concor, Bisogamma, Bisoprolol-Ratiopharm, Bisocard	1krát denně	5-10 mg
Atenolol	Tenormin, Apo-Atenol, Atenolol AL , Ateblocor, Atenobene	1krát denně	50-100 mg
Metoprolol	Betalok, Betalok SR , Vasocardin, Vasocardin SR, Egilok, Metoprolol AL, Apo-Metoprolol	2krát denně (1krát denně u retard. forem)	100-200 mg
Metoprolol	Betalok	amp. i.v.	10-15 mg
Kardioselektivní beta-blokátory s ISA			
Acebutolol	Sectral, Acecor, Apo-Acebutolol	1krát denně	200-800 mg
Celiprolol	Tenoloc	1krát denně	200-400 mg
Kombinované preparáty			
Atenolol + chlorthalidon	Tenoretic	1krát denně	
Bisoprolol + hydrochlothiazid	Lodos	1krát denně	

Blokátory kalciových kanálů

Generický název	Firemní název	Frekvence podávání	Denní dávka
Dihydropyridiny			
Nifedipin (XL)	Cordipin XL, Nifecard XL	1krát denně	30-40 mg
Isradipin	Lomir, Lomir SRO	1krát denně	5-10 mg
Nitedipin	Lusopress, Unipres, Nitredipin-Ratipharm, Baypress	1krát denně	10-40 mg
Felodipin	Plendil, Presid, Auronal, Felodipin Ratiopharm	1krát denně	5-10 mg
Amlodipin	Zorem, Orcal, Cardilopin, Amlozek, Normodipine, Amlodipin- Ratiopharm,	1krát denně	5-10 mg
Lacidipin	Lacipil	1krát denně	2-6 mg
Barnidipin	Vasexten	1krát denně	10-20 mg

Benzotiazepiny			
Diltiazem (RET)	Diacordin, Blocalcin	1-2krát denně	2krát 90-180 mg 1krát 240 mg
Fenylalkylaminy			
Verapamil (SR)	Isoptin tbl., Verogalid tbl., Lekoptin tbl., inj., Verapamil AL tbl., Verapamil tbl.	1krát denně	120-480 mg

Inhibitory ACE

Generický název	Firemní název	Frekvence podávaní	Denní dávka
Kaptopril	Capoten, Tensiomin, Apo-Capto, Captopril AL	3krát denně	37,5-150 mg
Enalapril	Enap, Enalapril-Lachema, Berlipril, Enalapril- Ratiopharm, Apo-Enalapril	2krát denně	10-40 mg
Quinapril	Accupro	1-2krát denně	10-40 mg
Perindipril	Prestarium	1krát denně	4-8 mg
Ramipril	Tritace, Ramil, Amprilan	1krát denně	1,25-10 mg
Trandolapril	Gopten	1krát denně	2-4 mg
Lisinopril	Dapril, Diroton, Lisipril	1krát denně	5-40 mg
Moexipril	Moex	1krát denně	7,5-30 mg
Spirapril	Renpress	1krát denně	3-6 mg
Fosinopril	Monopril	1krát denně	10-40 mg
Cilazapril	Inhibace	1krát denně	2,5-5 mg

Kombinované preparáty		
Enalapril + hydrochlorothiazid	Enap-H, Enap-HL	1krát denně
Quinapril + hydrochlothiazid	Accuzide	1krát denně
Trandolapril + verapamil	Tarka	1krát denně
Cilazapril + diuretika	Inhibace Plus	1krát denně

AT_1-blokátory

Generický název	Firemní název	Frekvence podávání	Denní dávka
Losartan	Lozap, Lorista, Lakea, Cozaar	1krát denně	50-100 mg
Candesartan	Atacand	1krát denně	8-32 mg
Telmisartan	Micardis, Pritor	1krát denně	40-160 mg
Eprosartan	Teveten	1krát denně	400-1200 mg

Kombinované preparáty		
Losartan + hydrochlorothiazid	Lozap H, Lorista-H	1krát denně
Candesartan + hydrochlorothiazid	Atacand Plus	1krát denně
Telmisartan + hydrochlorothiazid	Pritors Plus	1krát denně

Centrálně působící látky

Generický název	Firemní název	Frekvence podávání	Denní dávka
Centrální alfa-agonisté			
Metyldopa	Dopegyt	2-3krát denně	0,25-1g
Klonidin	Catapresan		0,1-0,3 mg s.c., i.m.
Centrální agonisté imidazolinových receptorů			
Moxonidin	Cynt, Physiotens	1krát denně	0,2-0,6 mg
Rilmenidin	Tenaxum	1krát denně	1-2 mg
Centrálně i periferně působící alfa-blokátory			
Urapidil	Ebrantil RET cps., Ebrantil i.v.	2krát denně	50-100 mg 10-20mg i.v., do 100 mg v inf.

Alfa-blokátory

Generický název	Firemní název	Frekvence podávání	Denní dávka
Selektivní blokátory receptorů alfa$_1$			
Doxazosin	Cardura, Zoxon, Kamiren	1krát denně	4-8 mg
Prazosin	Deprazolin	1krát denně 3krát denně	0,5 mg (počáteční dávka) 0,5-2 mg
Terazosin	Hytrin, Kornam	1krát denně	1-10 mg

16. ZÁVĚR

Léčba arteriální hypertenze je komplexní a spočívá nejen ve snížení hodnot krevního tlaku, ale také v ovlivnění všech rizikových faktorů a léčbě přidružených onemocnění. Adekvátní terapií by dle doporučení mělo být dosaženo hodnot TK < 140/90 mmHg u všech hypertoniků. Diabetici a pacienti s vysokým nebo velmi vysokým rizikem vyžadují snížení TK <130/80 mmHg nebo <125/75 mmHg při proteinurii >1g/24h. Dosažení těchto hodnot bývá obtížné zvláště u seniorů, diabetiků či obézních pacientů. Diagnóza hypertenze je založená na opakovaném měření TK, dále se opírá o rodinnou a klinickou anamnézu, fyzikální, laboratorní a instrumentální vyšetření. Tyto diagnostické postupy slouží ke zjištění výskytu dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, což je důležité pro zjištění celkového kardiovaskulárního rizika, k vyloučení sekundární hypertenze a ke stanovení stupně orgánového poškození.

Neodmyslitelnou součástí léčby hypertenze jsou nefarmakologická opaření, zahrnující pravidelný pohyb, snížení tělesné hmotnosti, úprava jídelníčku, zanechání kouření a omezení konzumace alkoholu. Zahájení antihypertenzní léčby závisí na celkovém kardiovaskulárním riziku a samozřejmě na hodnotách systolického a diastolického TK. V současné době máme k dispozici 5 základních skupin ahntihypertenziv, která jsou vhodná pro zahájení i udržování léčby. Lze je užít v monoterapii i v kombinaci, prokazatelně snižují mortalitu a/nebo morbiditu. Mezi antihypertenziva první volby patří inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů, AT_1-blokátory, diuretika a beta-blokátory. Antihypertenzní terapie by měla být bezprostředně zahájena u osob s vysokým nebo velmi vysokým rizikem. Hlavní přínos léčby spočívá ve snížení krevního tlaku a to z velké části nezávisle na zvolené skupině. Vhodná je však určitá preference jednotlivých skupin podle přidružených onemocnění. V závislosti na výchozích hodnotách krevního tlaku a přítomnosti či nepřítomnosti komplikací je možné zahájit léčbu buď monoterapií nebo rovnou dvojkombinací antihypertenziv v nízkých dávkách. K dobré kontrole krevního vyžaduje velká část pacientů kombinaci dvou a více antihypertnziv.

Neméně důležitý je také pacientův přístup k terapii. Průběh onemocnění závisí na tom, jak dodržuje předepsanou farmakologickou léčbu a doporučená režimová opatření.

Léčba arteriální hypertenze významně snižuje kardiovaskulární i celkové riziko a samozřejmě přispívá ke zlepšení kvality života.

17. 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. **Asmar** R. : Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. Int J Clin Pract. 2006; 60(3): 315-320
3. **Basile** J.: The importace of prompt blood pressure control. J Clin Hypertes. 2008; 10 (1 suppl 1): 13-19
4. **Bureš** J., **Horáček** J.: Základy vnitřního lékařství. První vydání. Praha: Galén 2003, 872 s.
5. **Ceral** J.: Elektrická stimulace baroreflexu – nový způsob léčby rezistentní hypertenze? Hypertenze 2007; 10(2): 36-37
6. **Cífková** R.: Nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. Hypertenze 2007; 10(2): 20-23
7. **Cífková** R.: Omyly v léčbě hypertenze. Zdravotnické noviny. 2004; 50 (Lékařské listy 50): 12-13.
8. **Cífková** R., **Horký** K., **Widimský** J., sr. et al.: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení české společnosti pro hypertenzi. Cor Vasa. 2008; 50(1 Kardio): 5-22
9. **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 Otcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366(9489): 895-906
10. **Dolejšová** M., **Filipovský** J.: Arteriální hypertenze. Med Pro Praxi. 2007; 4(6): 253-255
11. **Doporučení Evropské společnosti** pro hypertenzi a Evropské evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze – 2003. J Hypertens. 2003; 21(6): 1011-1053
12. **Filipovský** J.: Vakcinace proti rennin-angiotenzinovému systému – nový způsob léčby hypertenze? Hypertenze. 2007; 10(2): 34-36
13. **Frampton** JE., **Curran** MP.: Aliskiren: A review of its use in management of hypertension. Drugs. 2007; 67(12): 1767-92
14. **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.
15. **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
16. **Hollay** E., **Piťhová** P., **Kvapil** M.: Diabetes mellitus a hypertenze. Med Pro Praxi. 2006; 3(5): 219-222

17. **Ikeda** T. et al.: Add-On Effect of Bedtime Dosing of the a1– Adrenergic Receptor Doxazosin on Morning Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy in Patients Undergoing Long-Term Amlodipine therapy. Hypertens Res. 2007; 30(11): 1097-1105
18. **Karen** I., **Cífková** R., **Býma** S., **Herbert** O.: Arteriální hypertenze. Doporučený diagnostický postup pro všeobecné praktické lékaře. 2004. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. http://www.svl.cz
19. **Klener** P. et al.: Vnitřní lékařství. První vydání. Praha: Galén 1999, 949 s.
20. **Kolektiv autorů**. Kombinační léčba hypertenze. Farmakoterapeutické informace 2007; 7-8: 1-4, 9: 1-2
21. **Lüllmann** H., **Mohr** K., **Wehling** M.: Farmakologie a toxikologie. Praha. Druhé vydání. Grada Publishing 2005, 728 s.
22. **Marek** J.: Endokrinní hypertenze. První vydání. Praha: Galén 2004, 208 s.
23. **Marek** J. et al.: Farmakoterapie vnitřních nemocí. Třetí, zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2005, 776 s.
24. **Monhart**, V.: Ledviny a hypertenze a ledviny. První vydání. Praha: Astra Pharmaceuticals 1999, 56 s.
25. **Monhart**, V.: Rezistentní hypertenze. Zdravotnické noviny 2006; 40 (Lékařské listy 17): 23-25
26. **Němcová** H.: Měření krevního tlaku. Interní Med. 2006; 6(9): 396-400
27. **Nesbitt** SD.: Antihypertensive combination therapy. J Clin Hypertens. 2007; 9 (11 Supl 4): 26-32
28. **Novotný** T.: Nedostatky v léčbě zvýšeného krevního tlaku. Zdravotnické noviny 2004; 48 (Lékařské listy 48): 4
29. **Pimenta** E., **Calhoun** DA.: Resistant hypertension and aldosteronism. Curr Hypertens Rep. 2007; 9(5): 353-359
30. **Richards** A., **Edwards** S.: Repetitorium pro zdravotní sestry. První vydání. Praha: Grada Publishing 2004, 376 s.
31. **Rokyta** R. a kolektiv: Fyziologie. První vydání. Praha: ISV nakladatelství 2000, 364 s.
32. **Rosolová** H.: Fixní kombinace ramiprilu s felodipinem – moderní terapie hypertenze. Remedia. 2006; 16(5): 522-524
33. **Rosolová** H.: Nefarmakologická léčba hypertenze. Kardiol Rev. 2006; 8(1-2): 44-46
34. **Řiháček** I.: Hypertenze – léčba ve vyšším věku. Klin Farmakol Farm. 2006; 20(3): 140-143
35. **Řiháček** I., **Souček** M., **Fráňa** P.: Betablokátory v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. Med Pro Praxi. 2005; 2(2): 58-61
36. **Řiháček** I., **Souček** M., **Fráňa** P.: Sekundární hypertenze v ambulantní praxi. Med Pro Praxi. 2006; 3(1): 28-32
37. **Shimosawa** T. et al.: Effectiveness of Add-On Low-Dose Diuretics in Combination Therapy for Hypertension:

Losartan/Hydrochlorothiazide vs. Candesartan/Amlodipine. Hypertens Res. 2007; 30(9): 831-837
38. **Souček** M.: Arteriální hypertenze. http://www.euni.cz/
39. **Souček** M.: Sympatoadrenergní blokáda v léčbě hypertenze. Remedia. 2002; 12(2): 113-140
40. **Špác** J.: Farmakologická léčba HT. Zdravotnické noviny. 2006; 40 (Lékařské listy 17): 15-17
41. **Špinar** J., **Ondráčková** B.: Eplerenon. Remedia. 2006; 16(5): 455-462
42. **Špinar** J., **Vítovec** J.: Diagnostika a léčba hypertenzní krize. Interv Akut Kardiol. 2006; 5(2): 78-79
43. **Špinar** J., **Vítovec** J., **Zicha** J.: Hypertenze. Diagnostika a léčba. První vydání. Praha : Grada Publishing 1999, 228 s.
44. **Štochlová** J., **Cífková** R.: Vysoký krevní tlak – dieta a rady lékaře. První vydání. Praha: Triton 2007, 83 s.
45. **Vítovec** J., **Špinar** J.: Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Druhé vydání, přepracované a doplněné. Praha: Grada Publishing 2004, 248 s.
46. **Vítovec** J., **Špinar** J.: Kombinační léčba hypertenze. Remedia. 2006; 16(3): 230-236
47. **Vítovec** J., **Špinar** J.: Kombinační léčba hypertenze. Zdravotnické noviny. 2006; 40 (Lékařské listy 17): 15-17
48. **Vítovec** J., **Špinar** J., **Kubecová** L., **Pařenica** J.: Klinické studie v kardiologii. První vydání. Praha: Grada Publishing 2001, 488 s.
49. **Wenzel** RR.: Renal protection in hypertensive patients: selection of antihypertensive therapy. Drugs. 2005; 65 (suppl 2): 29-39
50. **Widimský** J. a kolektiv: Hypertenze. První vydání. Praha: Triton 2002, 424 s.
51. **Widimský** J. a kolektiv: Hypertenze. Druhé vydání, rozšířené a přepracované. Praha: Triton 2004, 592 s.
52. **Widimský** J., **jr**. a kolektiv: Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. IV. sympoziun – sborník přednášek. Druhé vydání. Praha: Triton 2006, 168 s.
53. **Widimský** J., **Widimský** J., **jr**.: Esenciální a sekundární hypertenze pro praxi. První vydání. Praha: Triton 2005, 248 s.
54. **Wuerzne**r G., **Azizi** M.: Renin inhibition with aliskiren. Clin Exp Pharmacol and Physiol. 2008; 35(4): 426-430

18. Test: Prověřte si své znalosti o arteriální hypertenzi

(počet správných odpovědí u jednotlivých otázek: 1-4)

1. Kazuální krevní tlak je:
   a) tlak naměřený v ordinaci lékaře
   b) tlak naměřený doma
   c) tlak zjištěný při 24h ambulantním monitorování
   d) tlak naměřený v lékárně

2. Z následujících tvrzení o měření krevního tlaku jsou pravdivá:
   a) velikost manžety není podstatná
   b) auskultační metoda měření TK využívá Korotkovovy ozvy
   c) Korotkovovy ozvy jsou slyšitelné při úplné okluzi brachiální arterie
   d) při první návštěvě lékaře se měří TK na obou pažích

3. Rutinní laboratorní vyšetření u nemocných s hypertenzí by mělo zahrnovat:
   a) kvantitativní proteinurii
   b) vyšetření hemoglobinu a hematokritu
   c) stanovení plazmatické koncentrace glukózy
   d) stanovení koncentrace celkového a HDL-cholesterolu

4. Jakých cílových hodnot TK by měli dosáhnout hypertonici s diabetem mellitem, nefropatií a proteinurií < 1g/24 h:
   a) TK pod 140/90 mmHg
   b) TK pod 130/80 mmHg
   c) TK 120/75 mmHg
   d) systolický TK pod 140 mmHg

5. Mezi režimová opatření, která prokazatelně přispívají ke snížení TK patří:
   a) snížení příjmu soli
   b) dostatečná tělesná aktivita
   c) zvýšení celkového příjmu tuků
   d) redukce tělesné hmotnosti

6. Antihypertenziva první volby jsou:
   a) inhibitory ACE
   b) blokátory kalciových kanálů
   c) diuretika
   d) AT_1-blokátory

7. Pro strategii COMBINATION platí:
   a) léčbu zahajujeme malou až střední dávkou antihypertenziva, při nedostatečné kontrole TK se přidá další léková skupina

b) léčbu zahajujeme vysokou dávkou antihypertenziva, postupně dávku snižujeme
c) antihypertenzivum je podáváno v malé až střední dávce, dle výše TK se dávka titruje na maximální
d) léčbu je možné zahájit rovnou dvojkombinací antihypertenziv v malých až středních dávkách

8. Thiazidová diuretika:
   a) jsou amilorid a furosemid
   b) se používají v dávkách 12,5-25 mg
   c) jsou vhodná u starších hypertoniků
   d) způsobují hyperkalémii a hypermagnezémii

9. V léčbě chronického srdečního selhání se ze skupiny beta-blokátorů doporučuje:
   a) metipranolol
   b) labetalol
   c) retardovaný metoprolol
   d) carvedilol

10. U pacientů s diabetem mellitem jsou lékem volby:
   a) blokátory kalciových kanálů
   b) beta-blokátory
   c) diuretika
   d) inhibitory ACE

11. Mezi příčiny rezistentní hypertenze patří:
   a) neadekvátní režim léčby hypertenze
   b) inzulínová rezistence nebo hyperinzulinemie
   c) nedostatečná adherence nemocného k léčbě
   d) nedostatečná diuretická léčba

12. Doxazosin:
   a) je selektivní alfa-blokátor
   b) využívá se v terapii benigní hyperplazie prostaty
   c) po náhlém vysazení léčby navozuje rebound fenomén
   d) má negativní vliv na glycidový metabolismus

13. Která z následujících tvrzení jsou pravdivá:
   a) aliskiren vykazuje duální antihypertenzní účinek
   b) sartany jsou vhodné k léčbě diastolického srdečního selhání
   c) beta-blokátory mají antianginózní a antiarytmický účinek
   d) spironolakton je selektivní blokátor aldosteronu

Řešení: 1a; 2bd; 3 bcd; 4 abd; 5 b; 6 abcd; 7 ad; 8 bc; 9 cd, 10 c; 11 abcd, 12 ab

ABSTRAKT

Téma: Léčba arteriální hypertenze
Autor: Michaela Mlčochová

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější onemocnění kardiovaskulárního systému. Dlouhodobě vysoký krevní tlak je provázen rozvojem orgánového poškození a nepříznivou prognózou. Včasná diagnóza a správná léčba výrazně snižují riziko hypertenzních i aterosklerotických komplikací jako je ICHS, CMP, srdeční a ledvinné selhání. K dosažení cílových hodnot krevního tlaku vyžaduje většina nemocných farmakologickou léčbu. Součástí léčby všech hypertoniků by měla být režimová opatření. Farmakoterapie v současné době nabízí řadu lékových skupin (inhibitory ACE, blokátory kalciových kanálů, diuretika, sartany, beta-blokátory), které prokazatelně příznivě ovlivňují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Jsou v hodné pro monoterapii i kombinační léčbu. V poslední době se zdůrazňuje především kombinační léčba z důvodů nedostatečné kontroly TK u velké části hypertoniků.

ABSTRACT

Topic: Therapy of arterial hypertension
Author: Michaela Mlčochová

Arterial hypertension is one of the most common diseases of cardiovascular system. Long-lasting high blood pressure is associated with development of organ damage and adverse prognosis. Accurate diagnosis and precision treatment decrease markedly the risk of hypertensive and atherosclerotic complications such as coronary heart disease, cerebrovascular events, heart failure and end-stage renal disease. Most of the hypertensive patients require pharmacological treatment to attain recommended levels of blood pressure. Lifestyle modification shoud be a part of the treatment of all hypertensive patients. Present pharmacotherapy offers a range of drug classes (ACE inhibitors, calcium channel blockers, diuretics, ARBs, beta-blockers), which demonstrated favourable influence on cardiovascular morbidity and mortality. They are suitable for montherapy as well as combination therapy. Recently, the combination therapy is emphasizes because of great number of hypertensive patients have an inadequate blood pressure control.