

Kombinovaná antihypertenzívna liečba. Majú v nej miesto aj centrálné účinkujúce antihypertenzíva?

A. Dukát, P. Minárik, M. Čaprnda, I. Vacula, J. Gajdošík

Súhrn

V liečbe vysokorizikového pacienta s hypertenziou a prítomnými komorbiditami sa v klinickej praxi využíva kombinovaná antihypertenzívna liečba. Kombinácia antihypertenzív, ktoré zasahujú do systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. ACE-inhibítory) a zasahujúcich do sympatického nervového systému (napr. centrálné účinkujúce antihypertenzíva) má aditívny účinok a môže byť výhodná v dlhodobej liečbe pacientov s hypertenziou a metabolickým syndrómom.

Kľúčové slová

arteriálna hypertenzia – liečba – centrálné účinkujúce antihypertenzíva

Summary

Combined antihypertensive therapy. Should centrally acting antihypertensives be involved? Combined antihypertensive therapy is used in clinical practice for the treatment of high-risk patients with hypertension and comorbidities. Combining antihypertensives which have an effect on the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. ACE inhibitors) and on the sympathetic nervous system (e.g. centrally acting hypotensives) has an additive effect and may be of advantage in long-term treatment of patients with hypertension and metabolic syndrome.

Keywords

arterial hypertension – treatment – centrally acting antihypertensives

V súčasnej dobe sme svedkami zverejnenia niekoľkých návodov na liečbu hypertenzie i v podmienkach Európy [1, 2, 3]. Všetky zakotvujú posledné výsledky medicíny dôkazov v tejto oblasti. Napriek tomu sa však ukazuje, že bude potrebné vydať ďalšie inovované odporúčanie i v rámci ESC/ESH [4, 5, 6].

Efektívna kontrola krvného tlaku je naďalej neuspokojivá vo všetkých krajinách vo svete. Podieľa sa na stále vysokej morbidite a mortalite pri srdcovo-cievnych ochoreniach vo všetkých spoločnostiach (ako industrializovaných, tak i rozvojových) [7, 8].

Cieľom antihypertenzívnej liečby je cez pokles zvýšeného krvného tlaku dosiahnuť následné zníženie kardiovaskulárnej i celkovej mortality, ktorá je asociovaná s týmto rizikovým faktorom. Antihypertenzívna liečba musí byť pri-

tom účinná a dobre tolerovaná. Napriek pozornosti, ktorá je venovaná zásadám monoterapie, uvedené požiadavky väčšinou nespĺňa.

Hypertenzia naďalej ostáva najdôležitejším rizikovým faktorom pre kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Jej incidencia neustále narastá aj v súvislosti so starnutím populácie a nárastom obezity (metabolického syndrómu) vo všetkých populáciách vo svete [9].

Monoterapia sa zvyčajne používa iba v prvom štádiu ochorenia hypertenzie. V klinickej praxi väčšinou využívame princíp kombinovanej antihypertenzívnej liečby. Iba menšia tretina pacientov s hodnotami krvného tlaku viac ako 140/90 mmHg je liečená adekvátne. Dokonca aj u osôb, ktoré sa považujú za dobre kontrolované z hľadiska liečby hypertenzie, je pred následnou mozgovou príhodou či infarktomyo-

kardu reálne chránená len menšia tretina [10]. Súčasná klinická prax je vo všeobecnosti charakterizovaná nízkou kontrolou hypertenzie a jej skutočne efektívnou liečbou [11].

Už viacero rokov vieme, že kardiovaskulárne riziko u pacienta s hypertenziou narastá kontinuálne s výškou krvného tlaku, bez nejakej presne stanovenej hranice medzi normotenziou a hypertenziou [11]. Z tohoto dôvodu sa dnes všeobecne uznáva potreba stanovenia rizika ochorenia spolu s prítomnými poškodeniami cieľových orgánov a komorbiditami, s ohľadom aj na náklady a efektívnosť liečby. V klinickej praxi sa dnes používajú hlavne dva modely: Framinghamský a v našich podmienkach Európsky (ESC/ESH) [5, 12]. V najnovších odporúčaní pribudli okrem známych aj niektoré nové markery: hypertrofia ľavej komory srdca,

mikroalbuminúria, zväčšenie intimomediálnej hrúbky. Na sledovanie poškodenia cieľových orgánov sa môžu vyšetrovať napríklad: adrenergny kardiovaskulárny tonus, endotelová dysfunkcia, cerebrálne lakúny, zhoršená arteriálna rozťažiteľnosť, diastolická dysfunkcia srdca či variabilita krvného tlaku. V blízkej budúcnosti zrejme umožnia presnejšie diagnostikovanie a liečenie vysokorizikového pacienta s hypertenziou. Metaanalýzy viacerých randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií celkom jednoznačne ukázali tieto výsledky:

- 1) zníženie krvného tlaku akýmkoľvek liečivom v porovnaní s placebom dokázalo zníženie kardiovaskulárnej morbidita a mortality,
- 2) všetky triedy antihypertenzív pri liečbe znížili rovnako ako kardiovaskulárnu, tak aj celkovú mortalitu,
- 3) rôzne triedy antihypertenzív poskytli však rôzne stupne ochrany pred individuálnymi kardiovaskulárnymi morbiditami.

Pri antihypertenzívnej liečbe využívame v podstate zásah do nasledovných systémov a štruktúr: renín-angiotenzín-aldosterónový systém, sympatikový nervový systém a hladká svalovina ciev. Ochranný vplyv všetkých tried antihypertenzív na kardiovaskulárnu mortalitu je rovnaký pri porovnateľných stupňoch poklesu krvného tlaku. Absolútny benefit je najvyšší u starších pacientov pri ovplyvnení systolického krvného tlaku. Vplyv antihypertenzívnej liečby na pokles kardiovaskulárnych ochorení prehľadne ukazuje obr. 1. Každá z jednotlivých odporúčaných tried antihypertenzív má svoje indikácie a preferencie a v ich vzájomnej kombinácii využívame aditívny efekt [13, 14]. Je vhodnejšie vyhýbať sa kombinácii diuretikum a betablokátor tam, kde je riziko vzniku budúceho diabetu mellitu (napr. pacienti s metabolickým syndrómom) [15]. Vplyv jednotlivých tried antihypertenzív na inzulínovú citlivosť je totiž rôzny a je znázornený v tab. 1. Ako vidíme, iba zásah do systému renín-angiotenzín-

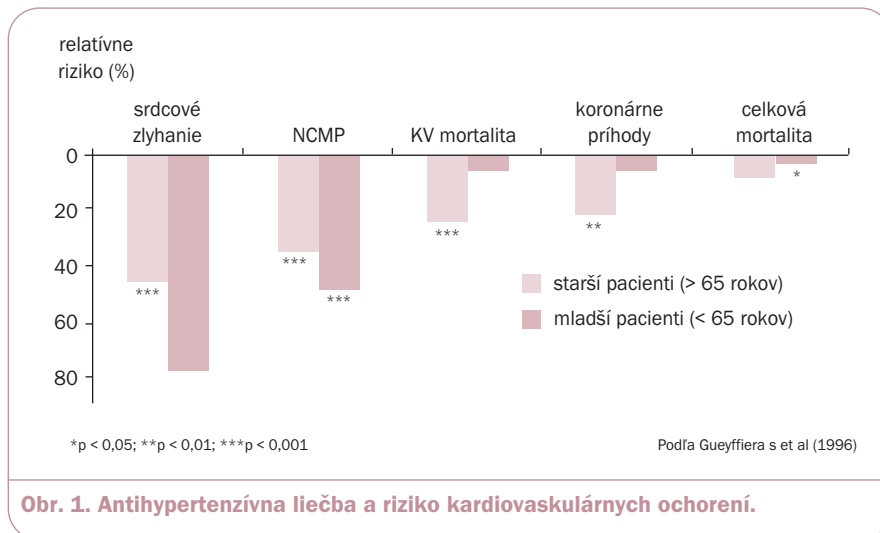
aldosterón a skupina centrálne účinkujúcich antihypertenzív predstavujú z dlhodobého hľadiska liečby priaznivý vplyv u skupiny pacientov s prítomnou inzulínovou rezistenciou [16]. Celkove ich vplyv pri antihypertenzívnej liečbe možno schematicky znázorniť na obr. 2. Medzi dvoma základnými regulačnými systémami (renín-angiotenzín-aldosterónovým a sympatikovým nervovým systémom) existujú vzájomné ovplyvnenia a interakcie. Pôsobením na alfa receptory a receptory pre angiotenzín II dochádza ku vazokonstrikcii. Cez stimuláciu PAI dochádza k zvýšeniu hematokritu, zvýšenej aktivity trombocytov s následnou hyperkoaguláciou. Priamymi účinkami na obličky a cez aldosterón dochádza k retencii sodíka. Stimuláciou rastových faktorov majú tieto napokon trofický efekt. Zvýšená aktivita sympatiku je spojená s poklesom tonusu parasympatiku a podieľa sa ďalej na rozvoji hypertrofie ľavej komory srdca, hypertrofii cievnej steny, metabolickom syndróme (s dyslipidémiou), zvýšenej aktivity trombocytov a môže viesť až k náhlejšej srdcovej smrti (arytmogenéza, koronárna trombóza a spasmus). Neurohumorálnou stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón ďalej zvyšuje koronárne riziko u pacienta s hypertenziou. Zvýšená aktivita sympatiku je prítomná u celej tretej tretiny pacientov s hypertenziou [17]. Nevýhody chronickej zvýšenej aktivity sympatika spočívajú okrem renálnej vazokonstrikcie (retencia sodíka, zvýšené uvoľňovanie renínu), zvýšenej sily kontrakcie, zvýšeného krvného tlaku i vo zvýšenej frekvencii srdca. Zvýšená aktivita sympatiku zhoršuje všetky regulačné mechanizmy, ktoré udržiavajú normálne hodnoty krvného tlaku. Krátkodobé (baroreceptory), stredne dlhé (humorálne) i dlhodobé (renálne). Vyznačená je viac u mužov ako u žien a viac u starších ako u mladších. Jej klinickým korelátom môže byť zvýšená frekvencia srdca. Koreluje s viacerými stavmi: hypertenziou s prítomnou hypertrofiou ľavej komory srdca, je rizikovým faktorom pre ischemickú chorobu

srdca, arytmie, srdcové zlyhávanie a po infarkte myokardu. Zvýšená aktivita sympatiku ďalej zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu (po prekonanej mozgovocievnej príhode, infarkte myokardu a pri chronickom srdcovom zlyhávaní). Z toho vyplýva, že následne farmakologicky vyvolaná zvýšená aktivita sympatiku je škodlivá a môže mať pre pacienta dlhodobé nepriaznivé následky. Okrem iného je aj determinantom nového prepuknutia diabetu u pacientov s hypertenziou [18, 19]. V tomto kontexte je liečba centrálne účinkujúcimi antihypertenzívami v kombinácii s liekmi blokujúcimi systém renín-angiotenzín-aldosterón pre rizikového pacienta (s metabolickým syndrómom, obezitou, dyslipidémiou, diabetom mellitom, obličkovým poškodením) výhodná i z dlhodobého hľadiska. Ich výhodou je dokázaná dlhodobá účinnosť, dobrá tolerabilita, možnosť podávania jedenkrát denne a ochrana orgánu, vrátane dosiahnutia zníženia regresie hypertrofie ľavej komory srdca a mikroalbuminúrie.

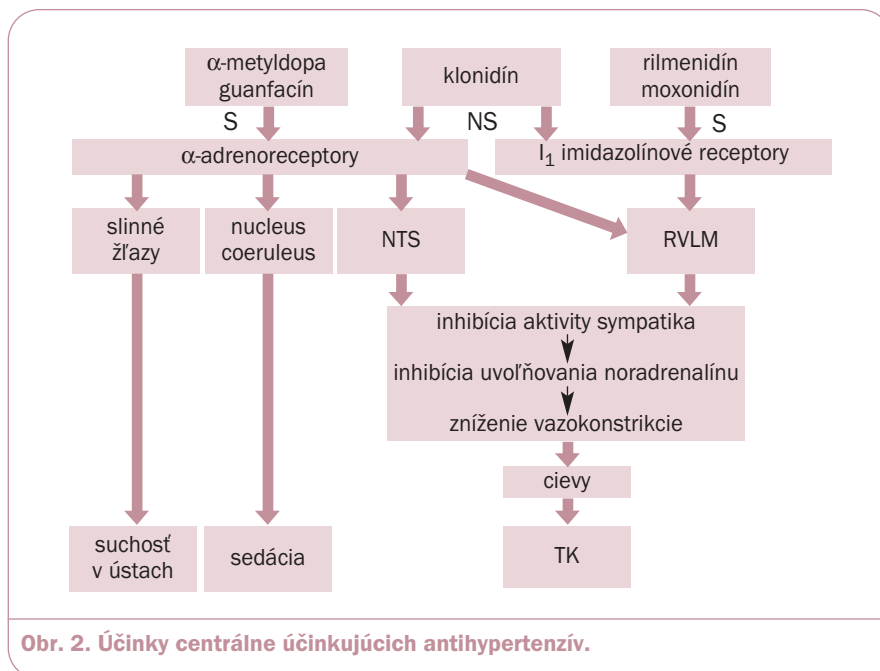
Cieľom kombinovanej antihypertenzívnej liečby je zníženie kardiovaskulárneho rizika prostredníctvom zníženia hodnôt krvného tlaku. Antihypertenzívna liečba musí byť efektívna, dobre tolerovaná, čo monoterapia poväčšine nespĺňa. Kontrola hypertenzie je vo všetkých krajinách sveta nedostatočná. Situáciu ešte komplikuje problematická kontrola pacientov u špecifických skupín, vysoko rizikových hypertonikov s proteinúriou či starších pacientov

Tab. 1. Vplyv jednotlivých skupín antihypertenzív na inzulínovú citlivosť.

Diuretiká	zhoršujú
Betablokátory	zhoršujú
Antagonisty kalcia	neovplyvňujú
I-2 agonisty	zlepšujú
ACE-inhibitory	zlepšujú
AT1-blokátory	zlepšujú
Inhibitory renínu	zlepšujú



Obr. 1. Antihypertenzívna liečba a riziko kardiovaskulárnych ochorení.



Obr. 2. Účinky centrálne účinkujúcich antihypertenzív.

s izolovanou systolickou hypertenziou. So starnutím populácie (demografické ukazovatele i v našich podmienkach) narastá spoluprítomná ischemická choroba srdca. U starších pacientov je ťažšia kontrola najmä systolického krvného tlaku a hrozí vyššie riziko vzniku orgánových zmien. Čoraz viac pacientov si bude preto vyžadovať dlhodobú, intenzívnu, kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Pre neuspokojivý stav kontroly krvného tlaku pri antihypertenzívnej liečbe vystupuje teda otázka: kedy použiť kombinovanú antihypertenzívnu liečbu? Obvykle to budú

prítomné stavy ako diabetes mellitus, dyslipoproteinémia a obezita. Ale aj tam, kde sú prítomné orgánové zmeny, ako hypertrofia ľavej komory srdca či proteinúria (resp. mikroalbuminúria), treba povedať, že počet rizikových faktorov je úmerný globálnemu riziku budúcich kardiovaskulárnych či renálnych príhod. Kombinovaná antihypertenzívna liečba je nevyhnutná na dosiahnutie požadovaných cieľových hodnôt krvného tlaku u pacientov s vyšším rizikovým profilom a s orgánovým poškodením (diabetes mellitus, dyslipoproteinémia, renálne poškodenie, obezita). Tito vyža-

dujú aj nižšie cieľové hodnoty krvného tlaku. Racionálne kombinácie antihypertenzív uvádzajú v súčasnosti najnovšie odporúčania ESC/ESC z roku 2007 [5]. Pri voľných kombináciách antihypertenzív je možná lepšia flexibilita pri stabilnej cene. Pri fixných kombináciách je možné viacero kombinácií rôznych dávok a výhodou je lepšia compliance zo strany pacienta. Všeobecne je výhodou kombinovať látky s dlhým polčasom účinku, kedy postačujú nižšie dávky jednotlivých antihypertenzív.

Kombinovaná antihypertenzívna liečba je prospešná zvlášť pre pacientov starších vekových skupín, s komorbiditami ako mozgovocievne ochorenia, renálna dysfunkcia či diabetes mellitus. Centrálne účinkujúce látky, ako moxonidín či rilmenidín majú priaznivé metabolické účinky a zvyšujú inzulínovú citlivosť, ako sa preukázalo v kombinovanej liečbe vo viacerých klinických štúdiách (napr. TOPIC a MARRIAGE). V komplexnej farmakoterapii je i naďalej potrebné použiť aj liečbu statínom a antitrombotickú liečbu [20].

Na záver môžeme povedať, že kombinovaná antihypertenzívna liečba zvyšuje účinnosť liečby, znižuje výskyt vedľajších nežiaducich účinkov, redukuje kardiovaskulárne riziko, umožňuje zasiahnuť do viacerých systémov v patogenéze hypertenzie (periférna cievna rezistencia, cirkulujúci objem) a je jednoznačne preferovaná podľa najnovších odporúčaní. V kombinovanej antihypertenzívnej liečbe je možné výhodne použiť liek zasahujúci do systému renín-angiotenzín-aldosterón a centrálne účinkujúce antihypertenzívum, ktoré zasahuje do sympatikového nervového systému. Súčasné použitie dvoch uvedených skupín liečiv má teda výhodné komplementárne vlastnosti.

Literatúra

- Higgins B, Williams B, Guideline Development Group. Pharmacological management of hypertension. Clin Med 2007; 7(6): 612 - 616.
- Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. Lancet 2006; 368 (9529): 6 - 8.

3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 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; 25(6): 1105 – 1187.
4. Kaplan NM, Opie LH. Controversies in hypertension. *Lancet* 2006; 367(9505): 168 – 176.
5. Macfadyen RJ. The 2007 revised ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: clarifying individual patient care. *J Hum Hypertens* 2007; 21(10): 757 – 761.
6. Segura J, Ruilope LM. The 2007 hypertension guidelines need to be updated. *E-Journal* [online]. 2008, vol 38(6). Dostupné z: <<http://64.233.183.104/search?q=cache:TJSuASOaSZMJ:www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume6/Pages/vol6n38.aspx+Segura+J,+Ruilope+LM.+The+2007+hypertension+guidelines+need+to+be+updated+2008&hl=cs&ct=clnk&cd=1&gl=cz>>.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 2001; 345(18): 1291 – 1297.
8. Williams B. The Year in Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(8): 1698 – 1711.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9346): 1903 – 1913.
10. Opie LH. *Heart physiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004.
11. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527 – 1535.
12. Williams B. Recent hypertension trials: implications and controversies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(6): 813 – 827.
13. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007; 370(9587): 591 – 603.
14. Zillich AJ, Garg J, Basu S et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48(2): 219 – 224.
15. Dukát A. Je dôležitejšie dosiahnutie cieľových hladín krvného tlaku, alebo správna voľba antihypertenzíva? *Interná medicína* 2008; 9: (v tlači).
16. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25(5): 909 – 920.
17. Scholze J, Grimm E, Hermann D et al. Optimal treatment in obesity-related hypertension: the Hypertension-Obesity-Sibutramine (HOS) Study. *Circulation* 2007; 115(15): 1991 – 1998.
18. Gupta AK. Determinanty nového prepuknutia diabetu u pacientov s hypertenziou a relatívny vplyv antihypertenznej farmakoterapie. *Eur J Fax* 2008; 13: 53.
19. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557): 201 – 207.
20. Strazzullo P, Kerry SM, Barbato A et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2007; 49(4): 792 – 798.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.

doc. MUDr. Ján Gajdošík, PhD.

MUDr. Martin Čaprnda, PhD.

MUDr. Peter Minárik

MUDr. Ivar Vacula

II. Interná klinika LFUK a FNŠP
v Bratislave