



## Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie 2007

The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal 2007;28:1462–1536

doi:10.1093/eurheartj/ehm236

### Pracovná skupina pre manažment artériovej hypertenzie Európskej hypertenziologickej spoločnosti (EHS) a Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC)

Autori/členovia pracovnej skupiny: Giuseppe Mancia, spolupredsedaajúci (Taliansko), Guy De Backer, spolupredsedaajúci (Belgicko), Anna Dominiczak (Spojené kráľovstvo), Renáta Cífková (Česká republika), Robert Fagard (Belgicko), Giuseppe Germano (Taliansko), Guido Grassi (Taliansko), Anthony M. Heagerty (Spojené Kráľovstvo), Sverre E. Kjeldsen (Nórsko), Stephane Laurent (Francúzsko), Krzysztof Narkiewicz (Poľsko), Luis Ruilope (Španielsko), Andrzej Rynkiewicz (Poľsko), Roland E. Schmieder (Nemecko), Harry A. J. Struijker Boudier (Holandsko), Alberto Zanchetti (Taliansko).

Výbor Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania: Alec Vahanian, predsedaajúci (Francúzsko), John Camm (Spojené kráľovstvo), Raffaele De Caterina (Taliansko), Veronica Dean (Francúzsko), Kenneth Dickstein (Nórsko), Gerasimos Filippatos (Grécko), Christian Funck-Brentano (Francúzsko), Irene Hellemans (Holandsko), Steen Dalby Kristensen (Dánsko), Keith McGregor (Francúzsko), Udo Sechtem (Nemecko), Sigmund Silber (Nemecko), Michal Tendera (Poľsko), Petr Widimský (Česká republika), Jose Luis Zamorano (Španielsko).

Vedecká rada Európskej hypertenziologickej spoločnosti: Sverre E. Kjeldsen, prezident (Nórsko), Serap Erdine, viceprezident (Turecko), Krzysztof Narkiewicz, sekretár (Poľsko), Wolfgang Kiowski, pokladník (Švajčiarsko), Enrico Agabiti-Rosei (Taliansko), Ettore Ambrosioni (Taliansko), Renáta Cífková (Česká republika), Anna Dominiczak (Spojené kráľovstvo), Robert Fagard (Belgicko), Anthony M. Heagerty, Stephane Laurent (Francúzsko), Lars H. Lindholm (Švédsko), Giuseppe Mancia (Taliansko), Athanasios Manolis (Grécko), Peter M. Nilsson (Švédsko), Josep Redon (Španielsko), Roland E. Schmieder (Nemecko), Harry A. J. Struijker-Boudier (Holandsko), Margus Viigimaa (Estónsko)

Recenzenti dokumentu: Gerasimos Filippatos (koordinátor recenzie Výboru Európskej kardiologickej spoločnosti pre praktické odporúčania (Grécko), Stamatis Adamopoulos (Grécko), Enrico Agabiti-Rosei (Taliansko), Ettore Ambrosioni (Taliansko), Vicente Bertomeu (Španielsko), Denis Clement (Belgicko), Serap Erdine (Turecko), Csaba Farsang (Maďarsko), Dan Gaita (Rumunsko), Wolfgang Kiowski (Švajčiarsko), Gregory Lip (Spojené kráľovstvo), Jean-Michel Mallion (Francúzsko), Athanasios J. Manolis (Grécko), Peter M. Nilsson (Švédsko), Eoin O'Brien (Írsko), Piotr Ponikowski (Poľsko), Josep Redon (Španielsko), Frank Ruschitzka (Švajčiarsko), Juan Tamargo (Španielsko), Pieter van Zwieten (Holandsko), Margus Viigimaa (Estónsko), Bernard Waeber (Švajčiarsko), Bryan Williams (Spojené kráľovstvo), Jose Luis Zamorano (Španielsko)

### Obsah

1. Úvod a účel .....	4S
2. Definícia a klasifikácia hypertenzie .....	4S
2.1 Systolický tlak oproti diastolickému a pulzovému tlaku .....	5S
2.2 Klasifikácia hypertenzie .....	5S
2.3 Celkové kardiovaskulárne riziko .....	6S
2.3.1 Koncept .....	6S
2.3.2 Zhodnotenie .....	6S
2.3.3 Limitácie .....	8S
3. Diagnostické zhodnotenie .....	9S
3.1 Meranie tlaku krvi .....	9S
3.1.1 Tlak krvi v ordinácii alebo v nemocnici .....	9S
3.1.2 Ambulantné monitorovanie tlaku krvi .....	9S
3.1.3 Tlak krvi v domácom prostredí .....	10S
3.1.4 Izolovaná hypertenzia v ordinácii alebo hypertenzia bieleho plášťa .....	10S
3.1.5 Izolovaná hypertenzia pri ambulantnom monitorovaní tlaku krvi alebo maskovaná hypertenzia .....	11S
3.1.6 Tlak krvi počas fyzickej námahy a laboratórnej záťaže .....	11S

3.1.7	Centrálny tlak krvi .....	12S
3.2	Rodinná a klinická anamnéza .....	12S
3.3	Fyzikálne vyšetrenie .....	13S
3.4	Laboratórne vyšetrenia .....	13S
3.5	Genetická analýza .....	14S
3.6	Pátranie po subklinickom orgánovom poškodení .....	14S
3.6.1	Srdce .....	15S
3.6.2	Krvné cievy .....	15S
3.6.3	Obličky .....	16S
3.6.4	Vyšetrenie očného pozadia .....	16S
3.6.5	Mozog .....	17S
4.	Dôkazy pre terapeutický manažment hypertenzie .....	17S
4.1	Úvod .....	17S
4.2	Štúdie založené na príhodách porovnávajúce aktívnu liečbu a placebo .....	17S
4.3	Štúdie založené na príhodách porovnávajúce viac alebo menej intenzívne zníženie tlaku krvi .....	18S
4.4	Štúdie založené na príhodách porovnávajúce rozličné druhy aktívnej liečby .....	18S
4.4.1	Kalciové antagonisty oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom .....	18S
4.4.2	ACE inhibítory oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom .....	19S
4.4.3	ACE inhibítory oproti kalciovým antagonistom .....	19S
4.4.4	Antagonisty angiotenzínového receptora oproti iným liekom .....	19S
4.4.5	Štúdie s betablokátorami .....	19S
4.4.6	Závery .....	20S
4.5	Randomizované štúdie založené na intermediárnych cieľových ukazovateľoch .....	20S
4.5.1	Srdce .....	20S
4.5.2	Artériová stena a ateroskleróza .....	21S
4.5.3	Mozog a kognitívne funkcie .....	22S
4.5.4	Renálna funkcia a ochorenie obličiek .....	22S
4.5.5	Novovzniknutý diabetes .....	23S
5.	Terapeutický prístup .....	23S
5.1	Kedy začať s antihypertenzívnou liečbou .....	23S
5.2	Ciele liečby .....	25S
5.2.1	Cieľová hodnota tlaku krvi v celkovej populácii hypertonikov .....	25S
5.2.2	Cieľové hodnoty tlaku krvi u diabetikov a u pacientov s vysokým, prípadne veľmi vysokým rizikom .....	25S
5.2.3	Ciele domáceho a ambulantného monitorovania tlaku krvi .....	26S
5.2.4	Závery .....	26S
5.3	Náklady – účinnosť antihypertenzívnej terapie .....	26S
6.	Liečebné stratégie .....	27S
6.1	Zmeny životného štýlu .....	27S
6.1.1	Ukončenie fajčenia .....	27S
6.1.2	Striedmosť v konzumácii alkoholu .....	27S
6.1.3	Reštrikcia príjmu sodíka .....	28S
6.1.4	Iné diétne zmeny .....	28S
6.1.5	Redukcia hmotnosti .....	28S
6.1.6	Telesná námaha .....	28S
6.2	Farmakologická liečba .....	28S
6.2.1	Výber antihypertenzív .....	28S
6.2.2	Monoterapia .....	31S
6.2.3	Kombinovaná terapia .....	31S
7.	Terapeutický prístup v špeciálnych podmienkach .....	33S
7.1	Staroba .....	33S
7.2	Diabetes mellitus .....	34S
7.3	Cerebrovaskulárne ochorenie .....	35S
7.3.1	Cievna mozgová príhoda a tranzitórny ischemický atak .....	35S
7.3.2	Kognitívna dysfunkcia a demencia .....	36S
7.4	Koronárna choroba srdca a srdcové zlyhávanie .....	36S
7.5	Fibrilácia predsiení .....	37S
7.6	Nediabetické ochorenie obličiek .....	37S
7.7	Hypertenzia u žien .....	38S
7.7.1	Orálne kontraceptíva .....	38S
7.7.2	Hormonálna substitučná terapia .....	39S
7.7.3	Hypertenzia v tehotenstve .....	39S

7.8	Metabolický syndróm .....	40S
7.9	Rezistentná hypertenzia .....	41S
7.10	Emergentné stavy pri hypertenzii .....	42S
7.11	Malígna hypertenzia .....	42S
8.	Liečba pridružených rizikových faktorov .....	43S
8.1	Hypolipidemiká .....	43S
8.2	Protidoštičková liečba .....	44S
8.3	Kontrola glykémie .....	44S
9.	Skríning a liečba pri sekundárnej hypertenzii .....	44S
9.1	Ochorenie parenchýmu obličky .....	44S
9.2	Renovaskulárna hypertenzia .....	45S
9.3	Feochromocytóm .....	45S
9.4	Primárny hyperaldosteronizmus .....	46S
9.5	Cushingov syndróm .....	46S
9.6	Obštrukčné spánkové apnoe .....	46S
9.7	Koarktácia aorty .....	47S
9.8	Liekmi navodená hypertenzia .....	47S
10.	Sledovanie .....	47S
11.	Implementácia odporúčaní .....	47S
	Dodatok .....	48S

## 1. Úvod a účel

Európska hypertenziologická spoločnosť (EHS) a Európska kardiologická spoločnosť (ESC) sa na niekoľko rokov rozhodli nezostavovať ich vlastné odporúčania pre diagnostiku a liečbu hypertenzie, ale po istých úpravách prijať odporúčania pre hypertenziu Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) a Medzinárodnej hypertenziologickej spoločnosti (ISH) (1, 2). V roku 2003 sa rozhodli publikovať svoje vlastné Odporúčania (3) na základe toho, že Odporúčania WHO/ISH boli adresované i krajinám, ktoré mali rôznu úroveň zdravotníckej starostlivosti a dostupnosti ekonomických zdrojov a obsahovali odporúčania pre diagnostiku a liečbu, ktoré nemusia byť pre európske krajiny vhodné.

V Európe môžu nariadenia týkajúce sa starostlivosti umožniť väčšie a hlbšie diagnostické zhodnotenie kardiovaskulárneho (KV) rizika a orgánového poškodenia hypertenikov, ako aj širší výber antihypertenzívnej liečby.

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 (3) boli v klinickom svete dobre prijaté a najčastejšie sa citovali v lekárskej literatúre v posledných dvoch rokoch (4). Od roku 2003 sú dostupné ďalšie pozoruhodné dôkazy v dôležitých problémoch spojených s diagnostickými a terapeutickými prístupmi k hypertenzii, a preto je vhodné predchádzajúce odporúčania doplniť.

Pri príprave nových odporúčaní sa Výbor zostavený spoločnosťami ESH a ESC dohodol dodržiavať princípy Odporúčaní z roku 2003, a to 1. Pokúsiť sa poskytnúť najdostupnejšie a najvyváženejšie odporúčania všetkým poskytovateľom zdravotnej starostlivosti zaoberajúcimi sa manažmentom hypertenzie. 2. Poskytnúť rozsiahle a kritické prehľady údajov so sériou panelov so špeciálnymi odporúčaniami a následne aj koncízny súbor praktických odporúčaní nadväzne publikovaných na predchádzajúce z roku 2003 (5). 3. Primárne prehodnotiť údaje z veľkých randomizovaných štúdií, ale takisto použiť údaje z observačných štúdií a iných zdrojov za predpokladu, že sa získali v štúdiách spĺňajúcich vysoký odborný štandard. 4. Zdôrazniť, že odporúčania sa zaoberajú medicínskymi podmienkami všeobecne, a preto ich úlohou musí byť edukácia a nie nariadenie pre manažment jednotlivých pacientov, ktorí sa môžu veľmi odlišovať svojou osobnou, zdravotníckou a kultúrnou charakteristikou, a tým si vyžadujú

rozhodnutia odlišné od tých uvedených v odporúčaniach. 5. Vyhnúť sa rigidnej klasifikácii odporúčaní podľa úrovne alebo sily vedeckého dôkazu (6). Výbor sa domnieval, že odporúčania sa budú ťažko aplikovať a že silu odporúčania treba posúdiť podľa spôsobu formulácie a podľa referencií k relevantným štúdiám. Účasť randomizovaných štúdií, observačných štúdií, metanalýz a kritických prehľadov alebo mienok odborníkov je zastúpená v zozname literatúry.

Členovia Výboru pre odporúčania, ktorých delegovali ESH a ESC, sa nezávisle zúčastnili prípravy tohto dokumentu, pričom čerpali z vlastných akademických a klinických skúseností s cieľom kritického preskúmania všetkej dostupnej literatúry. Väčšina z nich pracovala alebo pracuje v spolupráci s priemyslom a vládny či súkromnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti (výskumné štúdie, vzdelávacie konferencie, konzultácia), ale všetci veria, že takéto aktivity neovplyvnili ich úsudok. Najlepšou garanciou ich nezávislosti je kvalita minulej a súčasnej vedeckej práce. Ich vzťahy s priemyslom, vládou a súkromnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti sú uvedené na webových stránkach ESH a ESC ([www.eshonline.org](http://www.eshonline.org) a [www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Finančné náklady pre autorský kolektív týchto odporúčaní poskytl ESH a ESC.

## 2. Definícia a klasifikácia hypertenzie

V minulosti sa kládol väčší dôraz na diastolický, než na systolický tlak krvi (TK) ako na prediktor KV morbidita a mortality (7), čo sa odrazilo v skorších odporúčaní JNC (Joint National Committee), ktoré v klasifikácii hypertenzie nebrali zreteľ na izolovanú systolickú hypertenziu (8, 9). Bol to dôsledok usporiadania skorších randomizovaných klinických štúdií, ktoré väčšinou robili nábor pacientov podľa hodnoty diastolického TK (10). Veľké množstvo observačných štúdií ukázalo, že KV morbidita a mortalita je v nepretržitom vzťahu tak so systolickým, ako aj s diastolickým TK (7, 11). Vzťah sa ukázal pre koronárne príhody menej strmý než pre cievné mozgové príhody (CMP), ktoré tak boli označené ako najdôležitejšie komplikácie „v spojitosti s hypertenziou“ (7). V niektorých oblastiach Európy, avšak nie vo všetkých, je pripočítateľné riziko, ktoré je prírastkom úmrtí pre zvýšený TK, vyššie pre

koronárne príhody než pre CMP, pretože kardiálne ochorenie zostáva najbežnejšou KV poruchou v týchto oblastiach (12). Navyše tak systolický, ako aj diastolický TK ukazujú vzostupný nezávislý vzťah so srdcovým zlyhávaním (SZ), ochorením periférnych tepien a renálnym ochorením v koncovom štádiu (13 – 16). Preto by sa hypertenzia mala považovať za dôležitý rizikový faktor (RF) KV a pridružených chorôb, ako aj ochorení, ktoré zvyšujú KV riziko, čo spolu s veľkou prevalenciou vysokého TK v populácii (17 – 19) vysvetľuje, prečo sa v správe WHO uvádza celosvetovo vysoký TK ako prvá príčina smrti (20).

## 2.1 Systolický tlak oproti diastolickému a pulzovému tlaku

V ostatných rokoch sa jednoduchý priamy vzťah medzi KV rizikom a systolickým a diastolickým TK stal komplikovanejším vďaka záverom z observačných štúdií, že u starých ľudí je riziko priamo úmerné systolickému TK a pre akúkoľvek danú hodnotu systolického TK je výsledok nepriamo úmerný diastolickému TK (21 – 23), so silnou prediktívnou hodnotou pulzového tlaku (systolický mínus diastolický TK) (24 – 27). Prediktívna hodnota pulzového tlaku môže kolísť s klinickou charakteristikou pacientov. V najrozsiahlejšej metaanalýze k dnešnému dňu dostupných observačných údajov (61 štúdií s takmer 1 miliónom probandov bez zrejmej KV ochorenia, z toho je asi 70 % z Európy) (11) boli tak systolický, ako aj diastolický TK nezávisle a podobne prediktívne pre CMP a mortalitu z koronárnych príčin a príspevok pulzového tlaku bol malý, osobitne u pacientov mladších ako 55 rokov. Na druhej strane u hypertonikov v strednom veku (24 – 25) a v starobe (26, 27) s KV RF alebo s pridruženými klinickými stavmi sa pulzový tlak ukázal ako silný prediktor KV príhody (24 – 27).

Treba si uvedomiť, že pulzový tlak je odvodené meranie, pri ktorom sa kombinuje nepresnosť pri pôvodných meraniach. Navyše neexistujú žiadne praktické jednoznačné hodnoty, ktoré odlišujú normálny a abnormálny pulzový tlak pre určitý vek, hoci sa navrhovali hodnoty 50 alebo 55 mmHg (28). Ako sa diskutuje v stati 3.1.7, centrálny pulzový tlak, pri ktorom sa berie do úvahy „amplifikačný fenomén“ medzi periférnymi artériami a aortou, je presnejším hodnotením a môže zlepšiť tieto limitácie.

V praxi by sa klasifikácia hypertenzie a zhodnotenie rizika (pozri 2.2 a 2.3) mali zakladať na systolickom a diastolickom TK, čo by definitívne malo byť predmetom rozhodovaní týkajúcich sa prahovej hodnoty TK a cieľa liečby, čo boli kritériá v randomizovaných kontrolovaných štúdiách s izolovanou systolickou a systolicko-diastolickou hypertenziou. Pulzový tlak možno použiť pri identifikovaní starých pacientov so systolickou hypertenziou, ktorí majú osobitne vysoké riziko. U týchto pacientov je vysoký pulzový tlak ukazovateľom zvýšenej tuhosti veľkých artérií, a tým aj pokročilého orgánového poškodenia (28) (pozri stať 3.6).

## 2.2 Klasifikácia hypertenzie

TK má unimodálnu distribúciu v populácii (29), ako aj kontinuálny vzťah s KV rizikom pri hodnotách systolického TK pod 115 – 110 mmHg a diastolického TK pod 75 – 70 mmHg (7 – 11). Táto skutočnosť robí slovo hypertenzia vedecky otáznou a jej klasifikáciu založenú na medzných hodnotách za arbitrárnu. Avšak zmeny široko známej a akceptovanej terminológie môžu mať za následok zmätky, kým užívanie medzných hodnôt zjednodušuje v dennej praxi diagnostické a liečebné prístupy. Preto sa klasifikácia hypertenzie používaná v Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 ponechala (**tabuľka 1**) s týmito výhradami:

**Tabuľka 1** Definícia a klasifikácia hodnôt krvného tlaku (mmHg)

Kategória	Systolický		Diastolický
Optimálny	< 120	a	< 80
Normálny	120 – 129	a/alebo	80 – 84
Vysoký normálny	130 – 139	a/alebo	85 – 89
Hypertenzia – stupeň 1	140 – 159	a/alebo	90 – 99
Hypertenzia – stupeň 2	160 – 179	a/alebo	100 – 109
Hypertenzia – stupeň 3	≥ 180	a/alebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenzia	≥ 140	a	< 90

Ak je hodnota diastolického krvného tlaku < 90 mmHg, izolovaná systolická hypertenzia sa má odstupňovať (stupne 1, 2 a 3) podľa hodnôt systolického krvného tlaku v daných rozmedziach. Stupne 1, 2 a 3 korešpondujú s klasifikáciou miernej, stredne závažnej a závažnej hypertenzie. Tieto termíny sme teraz vynechali, aby sa predišlo chaosu pri kvantifikácii celkového kardiovaskulárneho rizika.

1. Ak pacientov systolický a diastolický TK spadá do rôznych kategórií, pre kvantifikáciu celkového KV rizika, rozhodovanie o medikamentóznej liečbe a odhade účinnosti liečby sa má použiť vyššia kategória.
2. Izolovaná systolická hypertenzia sa má odstupňovať (stupne 1, 2 a 3) podľa tých istých hodnôt systolického TK platných pre systolicko-diastolickú hypertenziu. Ako už bolo uvedené, spojitost s nízkym diastolickým TK (napríklad 60 – 70 mmHg) sa má považovať za pridané riziko.
3. Prahové hodnoty pre hypertenziu (a potrebu medikamentóznej liečby) treba považovať za flexibilné v závislosti od úrovne a profilu celkového KV rizika. Napríklad hodnota TK, ktorú možno považovať za neakceptovateľne vysokú a vyžadujúcu si liečbu pri stavoch s vysokým rizikom, môže byť ešte akceptovateľná u pacientov s nízkym KV rizikom. Podporujúci dôkaz pre toto vyhlásenie bude prezentovaný v kapitole o terapeutickom prístupe (kapitola 5).

Podľa odporúčaní JNC 7 (The USA Joint National Committee Guidelines) pre hypertenziu, ktoré boli publikované v roku 2003 (30), sú kategórie normálny a vysoký normálny TK zlúčené do jednej entity nazývanej „prehypertenzia“. Toto sa zakladalo na dôkazoch z Framinghamskej štúdie (31, 32), že u takýchto pacientov je vo všetkých vekových kategóriách väčšia šanca, že sa hypertenzia vyvinie, než u tých, ktorých hodnota TK je < 120/80 mmHg („normálny“ TK). Výbor ESH/ESC rozhodol nepoužívať túto terminológiu z týchto dôvodov: 1. Ešte vo Framinghamskej štúdií bolo riziko vývoja hypertenzie definitívne vyššie u pacientov s vysokým normálnym TK (130 – 139/85 – 89 mmHg) než u tých s normálnym TK (120 – 129/80 – 84 mmHg) (32, 33), a preto je málo odôvodnené zlúčiť tieto dve skupiny spolu. 2. Pri hrozivom znení slova hypertenzia môže u mnohých laikov pri slove „prehypertenzia“ vzniknúť úzkosť a požiadavka na lekárske návštevy a laboratórne vyšetrenia, ktoré nie sú nevyhnutné (34). 3. Čo je veľmi dôležité, zmeny životného štýlu odporúčané JNC 7 z roku 2003 pre všetkých prehypertonikov môžu byť cennou populačnou stratégiou (30). V praxi je táto kategória vysoko diferencovaná s extrémami pozostávajúcimi tak z osôb bez potreby akejkoľvek intervencie (napríklad starí pacienti s TK 120/80 mmHg), ako aj z pacientov s veľmi vysokým alebo vysokým rizikovým profilom (napríklad po CMP alebo s diabetom), ktorí si vyžadujú medikamentóznú liečbu.

Záver: Mohlo by byť vhodné používať klasifikáciu TK bez termínu „hypertenzia“, hoci sa z praktických dôvodov v **tabuľke 1** tento termín ponechal s výhradou, že reálny prah pre hypertenziu sa

Krvný tlak (mmHg)					
Iné rizikové faktory, OP alebo ochorenie	Normálny STK 120 – 129 alebo DTK 80 – 84	Vyšší normálny STK 130 – 139 alebo DTK 85 – 89	1. stupeň hypertenzie STK 140 – 159 alebo DTK 90 – 99	2. stupeň hypertenzie STK 160 – 179 alebo DTK 100 – 109	3. stupeň hypertenzie STK 180 alebo DTK ≥ 110
Žiadne iné rizikové faktory	Priemerné riziko	Priemerné riziko	Malé pridané riziko	Stredné pridané riziko	Vysoké pridané riziko
1 – 2 rizikové faktory	Malé pridané riziko	Malé pridané riziko	Stredné pridané riziko	Stredné pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko
3 a viac rizikových faktorov, MS, OP alebo diabetes	Stredné pridané riziko	Vysoké pridané riziko	Vysoké pridané riziko	Vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko
Potvrdené KV alebo renálne ochorenie	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko	Veľmi vysoké pridané riziko

**Obrázok 1** Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika do štyroch kategórií STK – systolický krvný tlak, DTK – diastolický krvný tlak, KV – kardiovaskulárny. Nízke, stredne, vysoké a veľmi vysoké riziko zodpovedá 10-ročnému riziku kardiovaskulárnej fatálnej alebo nefatálnej príhody. Termín „pridané“ (prípočítateľné) znamená, že vo všetkých kategóriách je riziko väčšie než priemer. OP – subklinické orgánové poškodenie, MS – metabolický syndróm. Prerušovaná čiara ukazuje, ako môže byť definícia hypertenzie rôzna v závislosti od hladiny celkového kardiovaskulárneho rizika.

musí zväziť flexibilitu, či už bude vyšší alebo nižší, individuálne pre každého (pacienta) v závislosti od celkového KV rizika, ako je to ďalej uvedené v ští 2.3 a na obrázku 1.

## 2.3 Celkové kardiovaskulárne riziko (Panel 1)

### 2.3.1 Koncept

Dlhý čas boli odporúčania pre hypertenziu zacielené na hodnoty TK, ktoré ako jediné alebo hlavné premenné determinovali potrebu a typ liečby. Hoci sa tento postup zachoval v odporúčaní JNC 7 v roku 2003 (30), odporúčania ESH/ESC z roku 2003 zdôrazňovali (3), že diagnóza a manažment hypertenzie by sa mali spájať s kvantifikáciou celkového (alebo globálneho) KV rizika. Tento koncept sa zakladá na skutočnosti, že iba malá časť hypertonikov má zvýšený samotný TK, značná väčšina hypertonikov má ďalšie RF (35, 39) so vzťahom k závažnosti zvýšenia TK a k zmenám glukózového a lipidového metabolizmu (40). Pri súčasnej prítomnosti sa TK a metabolické RF navzájom potencujú, čo vedie k celkovému KV riziku, ktoré je väčšie než súčet jeho jednotlivých zložiek (35, 41, 42).

Existuje dôkaz, že u vysoko rizikových osôb by sa mali brať a ciele antihypertenzívnej liečby, ako aj iné stratégie liečby odlišovať od tých používaných pre osoby s nižším rizikom (3). Pre maximalizáciu vzťahu náklady/účinnosť sa v manažmente hypertenzie má intenzita terapeutického prístupu stupňovať s celkovým KV rizikom (43, 44).

### 2.3.2 Zhodnotenie

V určitých podskupinách pacientov, ako sú: 1. pacienti s predchádzajúcou diagnózou KV ochorenia, 2. diabetom 2. typu, 3. 1. typom diabetu a 4. osoby so závažne zvýšeným jedným RF, je zhodnotenie celkového KV rizika jednoduché. Všetky tieto stavy nesú so sebou vysoké KV riziko, čo by malo viesť k opatreniam intenzívne znižujúcim KV riziko, ako to bude načrtnuté v nasledujúcich kapitolách. Veľa hypertonikov však nepatrí ani k jednej z uvedených kategórií a identifikácia tých s vysokým rizikom si vyžaduje použitie modelu na zhodnotenie celkového KV rizika, a tým bude možné podľa výsledku upraviť mieru terapeutického prístupu.

Na určenie celkového KV rizika, t. j. absolútnej možnosti vzniku KV príhody obvykle počas 10 rokov sa vyvinulo niekoľko počítačových metód. Niektoré z nich sú založené na údajoch z Fra-

### Panel 1 Vyjadrenie stanoviska: Celkové kardiovaskulárne riziko

- U hypertonikov sú bežné dysmetabolické rizikové faktory a subklinické orgánové poškodenie
- Všetci pacienti sa majú klasifikovať nielen v spojitosti so stupňami hypertenzie, ale taktiež v rámci celkového kardiovaskulárneho rizika v dôsledku koexistencie rôznych rizikových faktorov, orgánového poškodenia a ochorenia
- Rozhodnutia týkajúce sa liečebných stratégií (začiatok medikamentózneho liečby, prahová i cieľová hodnota krvného tlaku pre liečbu, použitie kombinovanej liečby, potreba statínov a inej nie antihypertenzívnej liečby) všetky významne závisia od začiatkovej úrovne rizika
- Na zhodnotenie celkového kardiovaskulárneho rizika jestvuje niekoľko metód, všetky majú svoje výhody i obmedzenia. Kategorizácia celkového rizika ako nízke, stredné vysoké a veľmi vysoké pridané riziko je jednoduchá, a preto ju možno odporučiť. Termín „pridané (prípočítateľné) riziko“ znamená riziko, ktoré sa pridáva k priemernému riziku
- Celkové riziko sa obvykle vyjadruje ako absolútne riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody počas 10 rokov. Keďže závisí od veku, u mladých pacientov môže byť absolútne celkové kardiovaskulárne riziko nízke aj v prítomnosti vysokého krvného tlaku s ďalšími rizikovými faktormi. V prípade nedostatočnej liečby môže vzniknúť čiastočne ireverzibilné vysoké riziko o niekoľko rokov neskôr. U mladších osôb možno liečbu lepšie usmerniť pomocou kvantifikácie relatívneho rizika, t. j. nárastu rizika vo vzťahu k priemernému riziku v populácii

minghamskej štúdie (45), ktoré možno aplikovať iba na niektoré európske populácie vzhľadom na závažné rozdiely v incidencii koronárnych príhod a náhlych cievnych príhod (12). Nedávno sa prezentoval európsky model založený na veľkej databáze v rámci projektu SCORE (46). Tabuľky SCORE sú k dispozícii pre európske krajiny tak s vysokým, ako aj nízkym rizikom. Odhadujú riziko úmrtia na KV (nie iba koronárne) ochorenie v období 10 rokov a dovoľujú porovnanie tabuliek pre jednotlivé krajiny za predpokladu, že je známa národná mortalitná štatistika a určenie prevalencie veľkých KV RF. Model SCORE sa takisto použil v „HeartScore“, čo je oficiálny prostriedok Európskej kardiologickej spoločnosti pre implementáciu prevencie KV ochorení v klinickej praxi (dostupné na webovej stránke Európskej kardiologickej spoločnosti [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 (3) klasifikovali celkové KV riziko založené na schéme navrhutej v Odporúčaniach pre hypertenziu WHO/ISH z roku 1999 (2) s rozšírením na pacientov s „normálnym“ alebo „vysokým normálnym“ TK. Táto klasifikácia sa ponechala v súčasných Odporúčaniach (**obrázok 1**). Termíny „nízke“, „stredné“ a „veľmi vysoké“ riziko sa používajú pre určenie približného rizika KV morbidita a mortality v nasledovných 10 rokoch, čo je analogické k zvyšujúcej sa hodnote celkového KV rizika podľa Framinghamského modelu (45) alebo modelu SCORE (46). Termín „pridané“ sa používa na zvýraznenie, že vo všetkých kategóriách je relatívne riziko väčšie než priemerné riziko. Hoci použitie kategorickej klasifikácie poskytuje

údaje, ktoré sú v princípe menej presné, než tie z rovníc založených na kontinuálnych premenných, tento prístup má výhodu, že je jednoduchý. Odporúčania WHO/ISH z roku 2003 (47) ďalej zjednodušili postup zlúčením kategórií s vysokým a veľmi vysokým rizikom, ktoré sa pri rozhodovaní o liečbe považovali za podobné. Rozdiel medzi kategóriami s vysokým a veľmi vysokým rizikom sa v súčasných odporúčaniach dodržal na zabezpečenie osobitného miesta pre sekundárnu prevenciu, t. j. prevenciu pacientov so stanoveným KV ochorením. U týchto pacientov (s veľmi vysokým rizikom) v porovnaní s vysokorizikovou kategóriou, môže byť oveľa vyššie nielen celkové riziko, ale takisto môže byť nevyhnutná liečba viacerými liekmi, či už je TK v normálnom alebo až vysokom rozmedzí. Prerušovaná čiara na **obrázku 1** značí, ako stanovenie celkového KV rizika ovplyvňuje definíciu hypertenzie, ak sa správne posúdi hodnota TK, nad ktorú sa liečba považuje za viac prínosnú, než poškodzujúcu (48).

**Tabuľka 2** ukazuje najbežnejšie klinické premenné, ktoré by sa mali použiť na stratifikáciu rizika.

Tie sú založené na rizikových faktoroch (demografia, antropometria, rodinná anamnéza predčasného KV ochorenia, TK, fajčenie, premenné týkajúce sa glukózy a lipidov), zisťovaní poškodenia cieľových orgánov a diagnóze diabetu, ako aj pridružených klinických stavov, ako to bolo už uvedené v Odporúčaniach z roku 2003 (3). Treba zdôrazniť tieto nové body:

1. Metabolický syndróm (MS) (49) sa uvádza preto, že predstavuje súbor RF, ktoré sa často spájajú s vysokým TK, čo značne

**Tabuľka 2** Faktory ovplyvňujúce prognózu

Rizikové faktory	Subklinické orgánové poškodenie
Hodnoty systolického a diastolického TK	Elektrokardiografická HLK (Sokolow-Lyonov index > 38 mm; Cornellov index > 2 440 mm*ms) alebo:
Hodnoty pulzového tlaku (v starobe)	Echokardiografická HLK <sup>o</sup> (LVMI M ≥ 125 g/m <sup>2</sup> , Ž ≥ 110 g/m <sup>2</sup> )
Vek (M > 55 rokov, Ž > 65 rokov)	Zhrubnutie steny karotídy (IMT > 0,9 mm) alebo plaky
Fajčenie	Rýchlosť pulzovej vlny karotída-femorálna artéria > 12 m/s
Dyslipidémia	Index TK členok/rameno < 0,9
– celkový cholesterol > 5 mmol/l (190 mg/dl) alebo:	Mierne zvýšenie plazmatického kreatinínu:
– LDL-CH > 3 mmol/l (115 mg/dl) alebo:	M: 115 – 133 μmol/l (1,3 – 1,5 mg/dl);
– HDL-CH M < 1,0 mmol/l (40 mg/dl), Ž < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) alebo	Ž: 107 – 124 μmol/l (1,2 – 1,4 mg/dl)
– TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	
Plazmatická glykémia nalačno 5,6 – 6,9 mmol/l (102 – 125 mg/dl)	Nízka glomerulová filtrácia† (< 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) alebo klírens kreatinínu ◊ (< 60 ml/min)
Abnormálny glukózový tolerančný test	Mikroalbuminúria 30 – 300 mg/24 hodín alebo pomer albumín/kreatinín: ≥ 22 (M); alebo ≥ 31 (Ž) mg/g kreatinínu
Abdominálna obezita (obvod pása > 102 cm – M a > 88 cm – Ž)	
Rodinná anamnéza predčasného KV ochorenia (M < 55 rokov Ž < 65 rokov)	
Diabetes mellitus	Stanovené KV alebo renálne ochorenie
Plazmatická glykémia nalačno ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) pri opakovaných meraniach	Cerebrovaskulárne ochorenie: ischemická cievna mozgová príhoda; cerebrálna hemorágia; tranzitórny ischemický atak
Plazmatická glykémia po jedle > 11 mmol/l (198 mg/dl)	Kardiálne ochorenie: infarkt myokardu; angína pectoris; koronárna revaskularizácia; srdcové zlyhávanie
	Renálne ochorenie: diabetická nefropatia; renálne poškodenie (sérový kreatinín M > 133, Ž > 124 μmol/l); proteinúria (> 300 mg/24 hodín)
	Ochorenie periférnych artérií
	Pokročilá retinopatia: hemorágie alebo exsudáty, edémy papily

Poznámka: zoskupenie 3 z 5 rizikových faktorov (abdominálna obezita, porušená plazmatická glykémia nalačno, TK > 130/85, nízky HDL cholesterol a vysoká hladina TG (ako je definované vyššie)) poukazuje na prítomnosť metabolického syndrómu

TK – tlak krvi, HLK – hypertrofia ľavej komory, LVMI – index masy ľavej komory, M – muži, Ž – ženy, CH – cholesterol, TG – triacylglyceroly, KV – kardiovaskulárny, ◊ – Cockcroftov-Gaultov vzorec, † – vzorec MDRD, IMT – hrúbka intíma/media, <sup>o</sup>maximálne riziko pre koncentrickú HLK: zvýšený LVMI s pomerom hrúbka steny/polomer dutiny > 0,42

zvyšuje KV riziko. Implikácia, že predstavuje patogenetickú entitu sa nezrealizovala.

2. Väčší dôraz sa položil na zistenie poškodenia cieľových orgánov, pretože subklinické zmeny v rôznych orgánoch spojené s hypertenziou poukazujú na progresiu KV ochorenia (50), čo značne zvyšuje riziko spôsobené jednoduchou prítomnosťou samých RF. Stať 3.6 sa venuje zisťovaniu subklinického orgánového poškodenia, kde sa diskutuje o dôkaze prirátateľného rizika každej subklinickej zmeny a sú uvedené medzné hodnoty.
3. Zoznam markerov poškodenia obličiek sa doplnil o stanovenie klírensu kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca (51) alebo miery glomerulovej filtrácie pomocou vzorca MDRD (52), pretože existuje dôkaz, že tieto hodnoty sú presnejším indexom KV rizika, ktoré sprevádza renálnu dysfunkciu.
4. Mikroalbuminúria sa považuje za hlavnú súčasť pri hodnotení orgánového poškodenia, pretože jej detekcia je ľahká a relatívne lacná.
5. Zistilo sa, že koncentrická hypertrofia ľavej komory (LK) je parameter, ktorý výraznejšie zvyšuje KV riziko.
6. Vždy, ak je to možné, sa odporúča zisťovať orgánové poškodenie v rozličných tkanivách (napríklad srdce, krvné cievy, obličky, mozog), pretože multiorgánové poškodenie sa spája s horšou prognózou (53).
7. Do zoznamu faktorov ovplyvňujúcich prognózu sa pridala ešte zvýšená rýchlosť pulzovej vlny ako skorý ukazovateľ ztuhnutia steny veľkých artérií (54, 55), hoci v klinickej praxi dostupnosť tohto vyšetrenia je obmedzená.
8. Nízky pomer tlaku krvi členok/rameno (< 0,9) je v zozname ako relatívne ľahko získateľný marker aterosklerotickej choroby a zvýšeného celkového KV rizika (56).
9. Zhodnotenie orgánového poškodenia sa neodporúča len pred liečbou (s cieľom stratifikovať riziko), ale aj počas liečby, kvôli dôkazu regresie hypertrofie LK a zníženia proteinúrie, ktoré znamenajú liečbou navodenú KV ochranu (57 – 61).
10. Existujú dôvody zaradiť zvýšenú pulzovú frekvenciu medzi RF, pretože pribúdajú dôkazy, že zvýšená pulzová frekvencia súvisí s rizikom KV morbidít a mortalít, tak ako aj s celkovou mortalitou (62 – 65). Existuje takisto dôkaz, že zvýšená pulzová frekvencia zvyšuje riziko novovzniknutej hypertenzie (66, 67) a často sa spája s metabolickými poruchami a s MS (67 – 69). Pri širokom prijateľnom rozmedzí pokojovej pulzovej frekvencie (60 – 90 pulzov/min) nemožno stanoviť žiadnu medznú pulzovú frekvenciu, ktorá by ihneď zvýšila presnosť stratifikácie celkového KV rizika.
11. Hlavné diagnostické prvky klasifikácie zaklasifikovania osôb do kategórií s vysokým a veľmi vysokým rizikom sú uvedené v **tabuľke 3**. Treba poznamenať, že mnohopočetné RF, diabetes alebo orgánové poškodenie, konštantne zaraďujú pacienta s hypertenziou, aj keď má vysoký normálny TK, do kategórie s vysokým rizikom.

### 2.3.3 Limitácie

Všetky súčasne dostupné modely hodnotenia KV rizika majú obmedzenia, ktoré treba ohodnotiť. Modely celkového KV rizika neberú do úvahy trvanie pôsobenia RF alebo ochorenia a ich kvantifikácia je obvykle založená iba na niektorých rizikových faktoroch pri venovaní malej pozornosti iným premenným spojeným s KV následkami (napríklad fyzická aktivita a stres) (70). Navyše signifikantnosť poškodenia cieľových orgánov pri kalkulácii celkového rizika závisí od toho, ako starostlivo je toto poškodenie zhodnotené na základe dostupných možností. Existuje ešte niekoľko doplnkových markerov poškodenia cieľových orgánov, ktoré **tabuľka 2** neuvádza pre sťažené meranie, menej stanovenú prognostickú dôleži-

**Tabuľka 3** Osoby s vysokým/veľmi vysokým rizikom

- Systolický TK  $\geq 180$  mmHg a/alebo diastolický TK  $\geq 110$  mmHg
- Systolický TK  $> 160$  mmHg s nízkym diastolickým TK (< 70 mmHg)
- Diabetes mellitus
- Metabolický syndróm
- $\geq$  Tri kardiovaskulárne rizikové faktory
- Jeden alebo viac nasledovných subklinických poškodení orgánov:
  - elektrokardiografická (najmä preťaženie – strain) alebo echokardiografická (najmä koncentrická) hypertrofia ľavej komory
  - Ultrazvukový dôkaz zhrubnutia steny karotickej artérie alebo plaku
  - Zvýšená tuhosť artériovej steny
  - Stredne závažné zvýšenie sérového kreatinínu
  - Znížená glomerulová filtrácia alebo klírens kreatinínu
  - Mikroalbuminúria alebo proteinúria
- Stanovené kardiovaskulárne alebo renálne ochorenie

TK – tlak krvi

**Tabuľka 4** Dostupnosť, prognostická hodnota a finančné náklady na niektoré markery (ukazovatele) orgánového poškodenia (skórované 0 až +++)

Markery	Kardiovaskulárna prediktívna hodnota	Dostupnosť	Náklady
Elektrokardiografia	++	++++	+
Echokardiografia	+++	+++	++
Hrúbka intima-media artéria carotis	+++	+++	++
Tuhosť artérie (rýchlosť pulzovej vlny)	+++	+	++
Index členok/rameno	++	++	+
Obsah kalcia v koronárnej artérii	+	+	++++
Zloženie tkaniva srdce/cievy	?	+	++
Markery kolagénu v cirkulácii	?	+	++
Endotelová dysfunkcia	++	+	+++
Cerebrálne lakunárne lézie/lézie bielej hmoty	?	++	++++
Stanovená glomerulová filtrácia alebo klírens kreatinínu	+++	++++	+
Mikroalbuminúria	+++	++++	+

tosť alebo praktické problémy (nízka dostupnosť, vysoká závislosť od zručnosti špecialistu, nedostatočná štandardizácia, časové požiadavky, invazívnosť, náklady atď). Tieto ukazovatele, ktoré sú teraz objektom rozsiahleho výskumu, sa môžu v blízkej budúcnosti stať užitočnými, a diskutuje sa o nich v stati 3.6 a sú v **tabuľke 4** so zhodnotením ich klinickej hodnoty a limitácií. Treba spomenúť i koncepcné obmedzenia. Nemalo by sa nikdy zabúdať, že opodstatnenie stanovenia celkového KV rizika tkvie v najlepšom použití limitovaných prostriedkov na prevenciu KV ochorení, to znamená, že treba odstupňovať preventívne opatrenia v ich vzťahu k zvýšenému riziku. Stratifikáciu absolútneho rizika často používajú súkromní i verejní poskytovatelia zdravotnej starostlivosti na stanovenie hranice, kedy sa liečba neindikuje. Hranica 20 % rizika KV ochorenia v priebehu 10 rokov je arbitrárna a zjednodušená a nemožno ju použiť ako medznú hodnotu, ktorá vedie k intenzívnym intervenciám nad touto hranicou a k žiadnym opatreniam pod touto hranicou. Mali by sme brať na vedomie silný vplyv veku na celkové KV riziko. Je tak silný, že mladší dospelí (najmä ženy)

nepravdepodobne dosiahnu vysokú úroveň rizika, aj keď majú viac než jeden veľký rizikový faktor a zreteľný nárast relatívneho rizika (t. j. existujúceho rizika v porovnaní s ich rovesníkmi). Naproti tomu, väčšina starších mužov (napríklad > 70 rokov) často dosiahne vysoké celkové riziko, kým majú veľmi malé zvýšené riziko v porovnaní s ich rovesníkmi. Má to za následok, že väčšina finančných prostriedkov sa pridružuje pre staršie osoby, ktorých potenciálna dĺžka života je napriek intervencii relatívne krátka. Malá pozornosť sa venuje mladým osobám vo vysokom relatívnom riziku napriek skutočnosti, že bez intervencie ich dlhodobá expozícia k zvyšujúcemu sa riziku môže viesť k vysokej až ireverzibilnej rizikovej situácii v strednom veku s možným skrátením ich očakávanej dĺžky života. Ako už bolo navrhnuté v Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 (3), týmto chybám sa možno vyhnúť použitím relatívneho rizika ako návodu k potrebe a intenzite terapeutických intervencií u mladých osôb. To je možné s pomocou „Heart Score“ ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) s aktualizáciou v odporúčaniach pre prevenciu KV ochorení v klinickej praxi, vydaných Štvrtou spoločnou Európskou pracovnou skupinou The Fourth Joint European Task Force. Eur J Cardiovasc Prevent Rehab 2007;14(Suppl. 2):S1–S113 (71). Dôležité je pripomenúť, že u mladých osôb, ktoré majú nízke absolútne riziko iba pre ich vek, ale ktoré majú významné RF, sú nevyhnutné nefarmakologické a v prípade potreby i farmakologické intervencie, aby sa zlepšil ich rizikový profil a predišlo sa neskoršiemu vývoju stavu s vysokým rizikom. Ak nie sú títo jedinci liečení, môžu byť postihnutí skôr, než naznačujú rizikové schémy, pretože RF sa zvýrazňujú v súvislosti so starnutím a zvýšenie TK sa počas života často spája s vývojom orgánového poškodenia.

### 3. Diagnostické zhodnotenie

Cieľ diagnostických postupov: 1. Stanovenie hodnôt TK. 2. Identifikácia sekundárnych príčin hypertenzie. 3. Zhodnotenie celkového KV rizika pátraním po iných RF, poškodení cieľových orgánov a konkomitantných ochoreniach alebo pridružených klinických stavoch.

Diagnostické postupy zahŕňajú:

- opakované merania TK
- osobnú anamnézu
- fyzikálne vyšetrenie
- laboratórne a inštrumentálne vyšetrenia. Niektoré z nich by mali byť súčasťou rutinného prístupu u chorých osôb s vysokým TK; niektoré sa odporúčajú a môžu sa použiť vo vyvinutých európskych zdravotníckych systémoch; niektoré sú indikované iba po základnom vyšetrení alebo podľa klinického stavu pacienta.

#### 3.1 Meranie tlaku krvi

TK je charakterizovaný značnými spontánnymi odchýlkami tak počas dňa, ako aj medzi dňami, mesiacmi a ročnými obdobiami (72 – 74). Preto by sa mala diagnóza hypertenzie zakladať na viacerých meraniach TK pri rôznych príležitostiach v rôznych časových obdobiach. Ak je TK iba mierne zvýšený, sú nevyhnutné v období niekoľkých mesiacov opakované merania, aby sa u pacienta podľa možnosti zistil „obvyklý“ TK. Na druhej strane, ak má pacient vyšší TK, dôkaz orgánového poškodenia pri hypertenzii alebo vysoký, či veľmi vysoký KV rizikový profil, treba zrealizovať opakované merania v kratšom období (týždeň alebo dni). Všeobecne, diagnóza hypertenzie by sa mala zakladať na najmenej dvoch meraniach TK počas jednej návštevy pri najmenej dvoch až troch návštevách, hoci v osobitne závažných prípadoch možno diagnózu stanoviť pri meraniach počas jednej návštevy. TK môže merať lekár alebo sestra v ordinácii, či v nemocnici, pacient sám seba alebo jeho príbuzný

#### Panel 2 Meranie krvného tlaku

- Pred meraním krvného tlaku umožniť pacientom, aby sedeli niekoľko minút v tichej miestnosti
- Merať krvný tlak dvakrát s časovým intervalom 1 – 2 minút a doplnkové merania, ak sú prvé dve úplne rozdielne
- Používať štandardnú manžetu (12 – 13 cm dlhá a 35 cm široká), ale mať aj väčšiu či menšiu na hrubšie a chudšie ramená. U detí použiť menšiu manžetu
- Dbáť na to, aby manžeta bola umiestnená v úrovni srdca, nech je pacient v akejkoľvek polohe
- Pri identifikácii systolického a diastolického krvného tlaku sa riadiť I. a V. fázou (vymiznutie) Korotkovových oziev
- Pri prvej návšteve zmerať krvný tlak na oboch ramenách, aby sa zistil prípadný rozdiel pri periférnom postihnutí ciev. V takomto prípade treba za referenčnú hodnotu považovať vyššiu nameranú hodnotu
- Zmerať krvný tlak postojacky, v 1. a 5. minúte od postavenia sa, a to u starších osôb, diabetikov a ostatných stavoch, kedy možno očakávať posturálnu hypotenziu
- Pri druhom meraní zmerať posediacky pulzovú frekvenciu (najmenej počas 30 sekúnd)

doma, alebo počas 24 hodín automaticky. Na základe špecifických odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti (75) možno tieto postupy zhrnúť takto:

##### 3.1.1 Tlak krvi v ordinácii alebo v nemocnici

TK možno merať ortuovým sfýgmomanometrom, ktorého rozličné súčasti (gumové trubky, záklopký, kvalita ortuti atď.) je nevyhnutné udržiavať v prevádzkyschopnom stave. Iné, neinvasívne prístroje (auskultačné či oscilometrické poloautomatické prístroje), možno takisto použiť a stanú sa dôležitejšími vzhľadom na zákaz lekárskeho používania ortuti. Tieto prístroje by sa mali schvaľovať podľa štandardizovaných protokolov (76) a webová stránka [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org), a ich presnosť by sa mali pravidelne kontrolovať porovnaním s hodnotami nameranými ortuovým sfýgmomanometrom. Inštrukcie pre správne merania TK v ambulancii sú zhrnuté v **paneli 2**.

##### 3.1.2 Ambulantné monitorovanie tlaku krvi (Panel 3)

Pre automatické meranie TK je dostupných niekoľko prístrojov (najmä oscilometrických), ktoré umožňujú viesť takmer normálny život. Poskytujú informáciu o 24-hodinovom priemernom TK, ako aj o priemerných hodnotách počas dňa, noci alebo ráno. Tieto informácie sa nemajú pokladať za náhradu informácie odvodenej z konvenčných meraní TK. Možno ich však považovať za dôležitú doplnkovú klinickú hodnotu, pretože prierezové a longitudinálne štúdie ukázali, že TK v ordinácii má limitovaný vzťah ku 24-hodinovému TK a k TK v priebehu dňa (77 – 79). Tieto štúdie takisto ukázali, že ambulantné meranie TK 1. Presnejšie koreluje s orgánovým poškodením v súvislosti s hypertenziou a jej zmenami pri liečbe, než TK v ordinácii (80 – 85). 2. Má tesnejší vzťah ku KV príhodám než TK počas hospitalizácie rovnako v populácii liečených i neliečených hypertenzíkov, má tiež i väčšiu predikciu KV rizika ako TK nameraný v ordinácii (86 – 96). 3. V porovnaní s TK meraným počas hospitalizácie presnejšie určí rozsah zníženia TK pri liečbe, pretože má lepšiu reprodukovateľnosť v čase (97, 98), keďže sa odbúra nezanedbateľný fenomén



„bieleho pláštá“ (99) a placebo (100, 101). Aj keď niektoré uvedené výhody možno dosiahnuť zvýšením počtu meraní TK v ordinácii (82, 98), môže byť 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK užitočné aj pri stanovovaní diagnózy a v rôznych časových intervaloch v priebehu liečby. Ambulantné 24-hodinové monitorovanie by sa malo využiť na získanie informácií tak o dennom i nočnom TK, rozdieloch TK cez deň a v noci, o rannom zvýšení TK a kolísaní TK. Denné a nočné hodnoty TK a zmeny TK navodené liečbou sú vo vzájomnom vzťahu (78, 79), ale nočný TK má vyššiu prognostickú cenu ako denný TK (87, 89 – 92, 94). Známe je, že pacienti bez nočného poklesu TK (non-dipper) (102) majú vyššiu prevalenciu orgánového poškodenia a menej priaznivú prognózu, hoci v niektorých štúdiách sa prognostická hodnota tohto fenoménu pri multivariačnej analýze 24-hodinového priemerného TK stratila (87, 88, 90, 92, 93, 103 – 106). Existuje taktiež dôkaz, že kardiálne a cerebrovaskulárne príhody majú najvyššiu prevalenciu ráno (107 – 110) možno v spojitosti s prúdším zvýšením TK po prebudení (72, 111 – 113), ako aj so zvýšenou agregabilitou trombocytov a zníženou fibrinolytickou aktivitou a aktiváciou sympatika (114 – 118). Zhoršenie orgánového poškodenia a incidencia príhod mali takisto spojitosť s variabilitou TK, kvantifikovanou štandardnou odchýlkou priemerných hodnôt (119 – 121). Hoci v týchto štúdiách sa úloha skresľujúcich faktorov vždy nevyhľadila, v dlhodobej observačnej štúdií (122) sa nedávno potvrdila nezávislá úloha variability TK.

Pri meraní (monitorovaní) 24-hodinového TK (75) treba venovať pozornosť nasledovnému:

- Používať iba prístroje schválené medzinárodnými štandardizovanými protokolmi
- Používať manžety primeranej veľkosti a porovnať vstupné hodnoty s hodnotami nameranými ortuťovým tlakomerom s cieľom zistiť, že rozdiely nie sú väčšie než  $\pm 5$  mmHg
- Nastaviť automatické merania v najviac 30-minútových intervaloch, aby sa dosiahol adekvátny počet hodnôt, počas čoho najväčšieho počtu hodín, keby sa niektoré merania nemohli kvôli artefaktom analyzovať
- Automatické vypúšťanie manžety by nemalo byť rýchlejšie než 2 mmHg/s
- Poučiť pacienta, že má vykonávať bežné činnosti, že sa má vyhýbať extrémnej fyzickej námahe a aby v čase nafukovania manžety držal ruku napriamene a nehybne
- Požiadat pacienta, aby si viedol denník a evidoval neobvyklé príhody a zároveň poskytol informácie o trvaní a kvalite nočného spánku
- Zrealizovať ďalšie ambulantné monitorovanie TK, ak prvé vyšetrenie prinieslo menej než 70 % očakávaného počtu validných hodnôt kvôli častým artefaktom. Zaisťiť, aby podiel validných meraní bol rovnaký počas dňa i noci
- Nezabúdať na to, že pri ambulantnom monitorovaní TK sú hodnoty o niekoľko mmHg nižšie, než tie namerané v ordinácii (123 – 125). Ako je uvedené v **tabulke 5**, štúdie s rôznymi populáciami ukazujú, že hodnoty TK v ordinácii 140/90 mmHg sa zhodujú s priemernými hodnotami TK pri 24-hodinovom monitorovaní 125 – 130/80 mmHg; s priemernými dennými hodnotami TK 130 – 135/85 mmHg a zhodujú sa s priemernými nočnými hodnotami TK 120/70 mmHg. Tieto hodnoty možno považovať za približné prahové hodnoty na diagnostikovanie hypertenzie pri ambulantnom 24-hodinovom monitorovaní TK.
- Klinické posúdenie sa má zakladať najmä na priemernom 24-hodinovom tlaku a priemerných denných a/alebo nočných hodnotách TK. Klinicky sľubné sú i ďalšie informácie odvodené

z ambulantného monitorovania TK (napríklad ranné zvýšenie TK a štandardné odchýlky), hoci sú ešte predmetom výskumu.

### 3.1.3 Tlak krvi v domácom prostredí (Panel 3)

Domáce meranie TK samým pacientom (self-measurement) nemôže poskytnúť tak rozsiahlu informáciu o hodnotách TK počas 24 hodín, ako ambulantné monitorovanie TK. Domáce meranie však poskytuje hodnoty TK merané v rôznych dňoch pri bežnom dennom živote. Pri spriemerovaní týchto meraní z rôznych dní sa získava informácia podobná ambulantnému monitorovaniu, lebo sa odstráni fenomén „bieleho pláštá“, hodnoty sú lepšie reprodukovateľné a v porovnaní s TK meraným v ambulancii spoľahlivejšie poukazujú na prítomnosť a progresiu orgánového poškodenia, ako aj rizika KV príhod (81, 89, 90, 92, 126, 127). Preto sa odporúča aj domáce meranie TK počas primerane dlhých období, tak pred i počas liečby, lebo ide o lacný postup, ktorým možno zlepšiť pacientovu spoluprácu pri liečbe (128).

Pri odporúčaní merania TK v domácom prostredí treba (75):

- Používať len schválené prístroje. V súčasnosti len málo z dostupných zápästných tlakomerov bolo schválených (76), ak by sa nejaký z nich použil, treba pacientovi odporučiť udržiavať rameno počas merania v úrovni srdca
- Uprednostňovať radšej poloautomatické ako ortuťové tlakomery, aby sa predišlo ťažkostiam pri inštruovaní pacienta a chybám pri zhoršenom sluchu starších osôb
- Inštruovať pacienta, aby pri meraní TK sedel a TK si meral po niekoľkokomínútovom pokoji, najmä ráno a večer a informovať pacienta, že hodnoty TK môžu byť medzi meraniami pre jeho spontánnu variabilitu rôzne
- Vyhnúť sa nadmernému počtu meraní a zabezpečiť, aby tieto merania zahŕňali obdobie pred užitím lieku, aby sa získala informácia o trvaní účinku liečby
- Pri ambulantnom monitorovaní TK treba pamätať, že normálne hodnoty sú doma nižšie, než v ambulancii. Hodnoty 130 – 135/85 mmHg sú hodnoty, ktoré približne korešpondujú s hodnotou 140/90 mmHg, ktorá sa namerá v ambulancii, či v nemocnici (**tabulka 5**).
- Dať pacientovi jasné inštrukcie o potrebe poskytnúť lekárovi vlastnú dokumentáciu nameraných hodnôt a vyhnúť sa samomeniu liečby.

### 3.1.4 Izolovaná hypertenzia v ordinácii alebo hypertenzia bieleho pláštá

U niektorých pacientov je TK v ordinácii stále zvýšený, kým denný alebo 24-hodinový TK, alebo TK meraný doma, sú v medziach normy. Tento stav je všeobecne známy ako „*hypertenzia bieleho pláštá*“ (129), aj keď sa má uprednostniť viac opisnejší a menej mechanistický termín „*izolovaná hypertenzia v ordinácii alebo v nemocnici*“, pretože rozdiely pri TK v ordinácii nekorelujú so zvýšením TK v ordinácii vyprovokované lekárom, či sestrou (130), čo je ten pravý

**Tabulka 5** Prahové hodnoty krvného tlaku (mmHg) pre definíciu hypertenzie pri rôznych typoch meraní

	Systolický krvný tlak	Diastolický krvný tlak
Ordinácia alebo nemocnica	140	90
24-hodinové monitorovanie	125 – 130	80
Deň	130 – 135	85
Noc	120	70
Domáce prostredie	130 – 135	85

**Panel 3 Vyjadrenie stanoviska: Ambulantné 24-hodinové monitorovanie krvného tlaku a meranie krvného tlaku v domácich podmienkach**

**Ambulantné monitorovanie krvného tlaku**

- Hoci hodnoty krvného tlaku namerané v ordinácii lekára by sa mali považovať za referenčné, ambulantné monitorovanie krvného tlaku môže zlepšiť predikciu kardiovaskulárneho rizika u neliečených a liečených pacientov
- Normálne hodnoty krvného tlaku v ordinácii a pri ambulantnom monitorovaní krvného tlaku sú rôzne (tabuľka 5)
- Ambulantné monitorovanie krvného tlaku počas 24 hodín treba zväžiť najmä, ak:
  - sa zistí značná variabilita krvného tlaku nameraného počas jednej či viacerých návštev
  - ak sa nameria v ordinácii vysoký krvný tlak u osôb s nízkym celkovým kardiovaskulárnym rizikom
  - je zrejмый rozdiel medzi hodnotami krvného tlaku nameranými v ordinácii a v domácom prostredí
  - je suspektná rezistencia na farmakologickú liečbu
  - sú suspektné epizódy hypotenzie, najmä u starých pacientov a diabetikov
  - sa zistí u tehotných žien v ordinácii zvýšený krvný tlak a je podozrenie na preeklampsiu

**Meranie krvného tlaku v domácich podmienkach**

- Samomeranie krvného tlaku v domácom prostredí má klinickú hodnotu a teraz sa preukázala jeho prognostická významnosť. Tieto merania treba odporúčať, aby:
  - poskytl viac informácií o znížení krvného tlaku pri liečbe, a tak aj o terapeutickom pokrytí časového intervalu medzi dvoma dávkami
  - sa zlepšila pacientova spolupráca pri liečbe
  - sa odstránili pochybnosti o technickej spoľahlivosti/vplyve prostredia pri ambulantnom 24-hodinovom monitorovaní krvného tlaku
- Od individuálneho merania krvného tlaku v domácom prostredí by sa malo odstúpiť, ak:
  - vyvoláva u pacienta úzkosť
  - podnieti modifikáciu liečby samým pacientom
- Normálne hodnoty krvného tlaku v ordinácii lekára v domácom prostredí sú rozdielne (tabuľka 5)

„efekt bieleho plášta“ (131, 132). Bez zreteľa na terminológiu existuje dôkaz, že izolovaná hypertenzia v ordinácii môže byť prítomná až u 15 % celkovej populácie a že môže byť prítomná u veľkej časti osôb (jedna tretina alebo viac) s diagnostikovanou hypertenziou (106, 133, 134). Existuje dôkaz, že u osôb s izolovanou hypertenziou v ordinácii je KV riziko menšie než u osôb, ktoré okrem zvýšeného TK v ordinácii majú zvýšený TK aj pri ambulantnom monitorovaní (90, 92, 106, 133 – 138). Hoci niekoľko štúdií dospelo k záveru, že izolovaná hypertenzia sa spája s vyššou prevalenciou orgánového poškodenia a metabolickými abnormalitami než u normotonikov, čo naznačuje, že nemusí ísť o klinicky nezávažný fenomén (133). Dôkaz o jeho nežiaducej prognostickej relevancii je menej preukazný vo výsledkoch štúdií s údajmi upravenými k veku a pohlaviu (92, 106, 133, 138), ale existuje jedna správa o spojitosti izolovanej hypertenzie s výskytom KV príhod, ako medzistupňom medzi oso-

bami s normálnym TK a osobami s hypertenziou zistenou v ordinácii, ako aj mimo nej (133).

Ťažko predvídať, ktorí pacienti s nameranou hypertenziou v ordinácii majú naozaj izolovanú hypertenziu v ordinácii. Tento stav je bežnejší pri hypertenzii 1. stupňa (mierna hypertenzia) u žien, v staršom veku, nefajčiarov, pri nedávno vzniknutej hypertenzii a pri obmedzenom počte meraní TK v ordinácii (75). Izolovanú hypertenziu v ordinácii treba diagnostikovať vždy, keď TK v ordinácii sa najmenej pri troch príležitostiach namerá  $\geq 140/90$  mmHg, kým 24-hodinový priemerný a denný TK sú v normálnom rozmedzí. Diagnostiku izolovanej hypertenzie možno takisto založiť na meraniach TK v domácom prostredí (keď priemerná hodnota niekoľkých meraní v domácom prostredí je  $< 135/85$  mmHg a hodnoty v ordinácii sú  $\geq 140/90$  mmHg), treba si však uvedomiť, že osoby s izolovanou hypertenziou v ordinácii diagnostikovanou ambulantným 24-hodinovým monitorovaním TK nemusia byť úplne tou istou skupinou, ktorá sa identifikovala na základe meraní TK doma (133, 139). Niektoré osoby môžu mať, naopak, vysoký TK doma a normálny pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní. Po identifikácii izolovanej hypertenzie v ordinácii by malo nasledovať pátranie po metabolických RF a orgánovom poškodení. S medikamentóznou liečbou treba začať pri dôkaze orgánového poškodenia alebo vysokom KV rizikovom profile. Ak sa rozhodneme nezačať s medikamentóznou liečbou, sú u všetkých pacientov s izolovanou hypertenziou v a ordinácii nevyhnutné zmeny životného štýlu a starostlivé sledovanie.

**3.1.5 Izolovaná hypertenzia pri ambulantnom monitorovaní alebo maskovaná hypertenzia**

Rovnako možno opísať opačný fenomén „hypertenzia bieleho plášta“: osoby s normálnym TK v ordinácii ( $< 140/90$  mmHg) môžu mať zvýšený TK pri ambulantnom monitorovaní alebo doma, tento stav sa nazýva „izolovaná hypertenzia pri ambulantnom monitorovaní“ alebo „maskovaná hypertenzia“ (92, 95, 106, 132 – 134, 137, 139 – 141). Prevalencia v populácii je približne taká istá ako pri izolovanej hypertenzii v ordinácii (106, 133, 134, 141) a vypočítalo sa, že približne jedna zo siedmich či ôsmich osôb s normálnym TK v ordinácii môže patriť do tejto kategórie (133). Hoci existujú obmedzené informácie týkajúce sa časového pretrvávania tohto stavu (142), u týchto osôb sa zistilo, že majú vyššiu prevalenciu orgánového poškodenia (139), so zvýšenou prevalenciou metabolických RF (133) v porovnaní s osobami s naozaj normálnym TK. Výsledky štúdií naznačujú, že maskovaná hypertenzia zvyšuje KV riziko, ktoré je blízke riziku, spojenému s hypertenziou v a mimo ambulancie (ordinácie) (92, 106, 133, 134, 137, 141).

Štúdie zrealizované v ostatných rokoch poskytli veľa dôkazov o klinickej dôležitosti meraní TK mimo ordinácie, keďže tieto merania oveľa presnejšie charakterizujú závažnosť hypertenzie a identifikujú vyšší rizikový profil u niektorých zreteľne normotenzných osôb. V nedávnej dlhodobej observačnej štúdií sa 12-ročné riziko úmrtia progresívne zvyšovalo zo stavu, kedy bol pacient normotenzný či už v ordinácii, doma a pri 24-hodinovom monitorovaní, do stavu hypertenzie pri jednom, dvoch, či všetkých troch spôsoboch merania TK (133). Hodnoty TK pri ambulantnom monitorovaní či domácom meraní môžu poskytnúť užitočné informácie, keď ešte nie je zjavné zvýšenie TK v ordinácii a nemocnici, osobitne u osôb s prítomnými viacerými RF a orgánovým poškodením.

**3.1.6 Tlak krvi počas fyzickej námahy a laboratórnej záťaže**

V laboratóriu sa aplikovali tak fyzické, ako aj mentálne stresory, aby sa určila odpoveď TK na stimuly a ich potenciálnu klinickú

užitočnosť. Fyzický stres zahŕňa aktívnu fyzickú aktivitu (dynamic-  
kú či statickú) alebo pasívny fyzický stres, akým je chladový presor-  
rický test. Mentálny stres je evokovaný matematickou, technickou  
úlohou alebo problémom, kedy je nevyhnutné rozhodovanie (143).

Všetky stresory zvyšujú TK a hodnotí sa rôzna individuálna odpo-  
veď TK vzhľadom na predikciu novovzniknutej hypertenzie, poškode-  
nie cieľových orgánov a KV ochorenie alebo smrť. Údaje, ktoré sa tý-  
kajú predikcie budúcej hypertenzie, sú protichodné (144). V niektorých  
štúdiách sa zaznamenalo signifikantné a nezávislé riziko hypertenzie  
u osôb s neprimeranou reakciou TK na záťaž (145) a u mužov v civilnej  
službe reakcie TK na mentálny stres predpovedali hodnoty TK  
v budúcnosti a hypertenziu v 10-ročnom sledovaní (146). Iné štúdie (147)  
s mentálnym stresom viedli k negatívnym výsledkom.

Pokiaľ ide o orgánové poškodenie, väčšina štúdií s normo-  
tonikmi a hypertonicmi nepozorovala signifikantný vzťah medzi pre-  
sorickým účinkom dynamickej záťaže a hypertrofiou LK po správ-  
nom upravení TK v pokoji (148 – 154), ale nedávna práca zistila, že  
zmena systolického TK z pokoja do submaximálnej záťaže je silný  
prediktor hypertrofie LK u osôb s prehypertenziou (155). Signifi-  
kantnosť reaktivity TK na statickú záťaž sa sledovala zriedkavo.  
V jednej štúdii sa nezistil žiadny signifikantný vzťah medzi odpo-  
vedou TK na záťaž stiskom ruky a masou LK (156), kým zvýšenie TK  
indukované chladom predikovalo masu LK (153) v jednej práci, ale  
nie v druhej (157). Účinok TK pri aritmetickom teste sa v jednej  
štúdii (158) signifikantne spájal s koncentrickou remodeláciou LK,  
avšak nie s masou LK. Iné štúdie v hľadaní pozitívnych spojení me-  
dzi štruktúrou LK a týmto typom reaktivity TK zlyhali (153, 157).

Existuje rozpor, pokiaľ ide o to, či prehnaná reakcia TK pri bi-  
cyklovej záťaži môže predikovať KV morbiditu a mortalitu nezávis-  
le od hodnôt v pokoji (149, 159), hoci výsledky sledovania trvajúce  
21 rokov nedávno ukázali, že systolický TK tak poležiačky na chr-  
báte, ako aj pri šesťminútovej záťaži zhoršuje prediktívnu informá-  
ciu o KV smrti, najmä u osôb s miernym zvýšením TK (160). Nále-  
zy však môžu byť iné pri závažnejšej hypertenzii. Či excesívne  
zvýšenie TK počas záťaže dopĺňa prognostickú informáciu o TK  
v pokoji môže závisieť od vplyvu záťaže na výhrvový minútový ob-  
jem. Pri jeho porušení počas záťaže, ako napríklad pri závažnej hy-  
pertenzii, TK vyvolaný záťažou už nemôže mať nezávislú prognos-  
tickú signifikantnosť. Existujú dôkazy, že porušená systémová  
vaskulárna rezistencia počas záťaže zhoršuje prognózu (159, 161).

Na záver výsledky nezávislého vzťahu medzi odpoveďou TK na  
fyzickú či mentálnu záťaž a budúcu hypertenziu a poškodenie cie-  
ľových orgánov nie sú súhlasné a ak sú signifikantné, následná zme-  
na je malá. Čo sa týka predpovede KV príhod, uvedené sledovanie  
v trvaní 21 rokov (160) naznačuje, že záťažový test môže poskytnúť  
ďalšie prognostické informácie aspoň u osôb s miernym zvýšením  
TK, pretože pri chýbaní iných RF alebo orgánovom poškodení, môže  
byť tu rozhodovanie o potrebe terapeutickú intervenciu ťažké. Ne-  
treba zabudnúť, že neinvazívne merania TK počas záťaže sú obme-  
dzené na systolické hodnoty, a že ich presnosť je oveľa menšia, ako  
pri pokojových hodnotách.

### 3.1.7 Centrálny tlak krvi

Vďaka premenlivej superimpozícii vstupných a odrazených tla-  
kových vln v artériách, sa aortálny systolický a pulzový tlak (t. j. tlak  
na úrovni srdca, mozgu a obličiek) môžu líšiť od konvenčne mera-  
ného TK na ramene (162). Dlhho sa tvrdilo, že periférny a centrálny  
systolický a pulzový tlak možno rozdielne ovplyvniť antihypertenzí-  
vami (163). Potreba invazívneho merania centrálného TK je pred-  
metom výskumu. Nedávno sa opísala metóda neinvazívneho stano-  
venia TK v aorte výpočtom tzv. augmentačného indexu z tlakovej

krivky pulzovej vlny na periférnej artérii (164, 165). Použitie tejto  
metódy potvrdilo, že účinky antihypertenzív na centrálny systolický  
a pulzový tlak neodrážajú tieto účinky na úrovni brachiálnej artérie  
(166, 167). Navyše výsledky získané v rozsiahlej podštúdii v rámci  
randomizovanej štúdie ukázali, že centrálny pulzový tlak hodnote-  
ný pomocou tzv. augmentačného indexu je v signifikantnom vzťahu  
s KV príhodami (166). Prognostickú úlohu centrálného oproti pe-  
riférnemu TK treba ešte ďalej potvrdiť vo viacerých veľkých obser-  
vačných a intervenčných štúdiách.

### 3.2 Rodinná a klinická anamnéza (Panel 4)

Dôkladná rodinná anamnéza by sa mala zamerať na hyperten-  
ziu, cukrovku, dyslipidémiu, predčasnú koronárnu artériovú choro-  
bu, CMP, ochorenie periférnych artérií a renálne ochorenie.

Klinická anamnéza by mala obsahovať: a) trvanie vysokého TK  
a predchádzajúce hodnoty TK; b) symptómy svedčiace pre sekun-  
dárnu príčinu hypertenzie a užívanie liekov alebo látok, ktoré by  
mohli TK zvýšiť, ako je sladké drierko, kvapky do nosa, kokaín,  
amfetamíny, orálne kontraceptíva, steroidy, nesteroidné antireuma-

#### Panel 4 Odporúčania pre rodinnú a klinickú anamnézu

1. Trvanie a predchádzajúce hodnoty vysokého TK
2. Indície sekundárnej hypertenzie:
  - a) rodinná anamnéza renálneho ochorenia (polycystické obličky)
  - b) renálne ochorenie, infekcie močového traktu, hematória, abúzus analgetík (parenchýmové obličkové ochorenie)
  - c) príjem liekov/látok: orálne kontraceptíva, sladké drierko, karbenoxolón, kvapky do nosa, kokaín, amfetamíny, steroidy, nesteroidné antireumatiká, erytropoetín a cyklosporín
  - d) epizódy potenia, bolesti hlavy, úzkosti, palpitácií (feochromocytóm)
  - e) epizódy svalovej slabosti a tetanie (hyperaldosteronizmus)
3. Rizikové faktory
  - a) rodinná a osobná anamnéza hypertenzie a kardiovaskulárneho ochorenia
  - b) rodinná a osobná anamnéza dyslipidémie
  - c) rodinná a osobná anamnéza diabetu
  - d) fajčenie
  - e) stravovacie zvyklosti
  - f) obezita; rozsah fyzickej námahy
  - g) chrápanie; syndróm spánkového apnoe (informácia takisto od partnera)
  - h) osobnosť
4. Symptómy orgánového poškodenia
  - a) mozog a oči: bolesť hlavy, závraty, porucha videnia, tranzitórne ischemické ataky, senzorický a motorický deficit
  - b) srdce: palpitácie, bolesť na hrudníku, dýchavica, opuch členkov
  - c) obličky: smäd, polyúria, nočné močenie, hematória
  - d) periférne artérie: chladné končatiny, intermitentné klaudikácie
5. Predošlá antihypertenzívna liečba:
  - a) užívaný liek(y), účinnosť a nežiaduce účinky
6. Osobné, rodinné a environmentálne faktory

tiká, erythropoetín a cyklosporín; c) faktory životného štýlu, ako je príjem tuku v strave (osobitne živočíšny tuk), príjem soli a alkoholu, kvantifikácia fajčenia a fyzickej aktivity, prírastok hmotnosti od skorého dospelého veku; d) predchádzajúca anamnéza či súčasné symptómy koronárnej artériovej choroby, SZ, cerebrovaskulárneho alebo periférneho artériového ochorenia, renálneho ochorenia, cukrovky, dny, dyslipidémie, astmy či iných ďalších významných ochorení a liekov užívaných pri liečbe týchto stavov; e) predchádzajúca antihypertenzívna liečba, jej výsledky a nežiaduce účinky; f) osobné, rodinné a environmentálne faktory, ktoré môžu ovplyvniť TK, KV riziko, ako aj priebeh choroby a výsledok liečby. Lekári sa pacienta/ky či jeho/jej partnera majú pýtať na chrápanie, čo môže byť znakom syndrómu spánkového apnoe a zvýšeného KV rizika.

### 3.3 Fyzikálne vyšetrenie (Panel 5)

Okrem TK treba starostlivo merať pulzovú frekvenciu (najmenej 30 sekúnd alebo pri arytmií dlhšie), pretože opakovaný nález hodnôt nad normu môže znamenať väčšie riziko zvýšenej sympatikovej alebo zníženej parasympatikovej aktivity (62 – 65), alebo SZ. Pri fyzikálnom vyšetrení treba pátrať po ďalších rizikových faktoroch, po znakoch nasvedčujúcich pre sekundárnu hypertenziu a po orgánovom poškodení. Obvod pása treba merať u pacienta postojacky a takisto treba odmerať výšku pacienta a jeho hmotnosť pre

**Panel 5 Fyzikálne vyšetrenie zamerané na sekundárnu hypertenziu, orgánové poškodenie a viscerálnu obezitu**

#### Znaky svedčiace pre sekundárnu hypertenziu a orgánové poškodenie

- Znaky Cushingovho syndrómu
- Kožné manifestácie neurofibromatózy (feochromocytóm)
- Palpácia zväčšených obličiek (polycystické obličky)
- Auskultácia brušných šelestov (renovaskulárna hypertenzia)
- Auskultácia prekordiálnych alebo hrudných šelestov (koarktácia aorty alebo choroby aorty)
- Oslabené alebo oneskorené pulzácie na femorálnych artériách a znížený tlak krvi na femorálnej artérii (koarktácia aorty alebo choroby aorty)

#### Znaky svedčiace pre orgánové poškodenie

- Mozog: šelesty nad krčnými tepnami, motorické alebo senzorické poruchy
- Sietnica: abnormality na očnom pozadí
- Srdce: miesto a charakteristika úderu srdcového hrotu, abnormálny srdcový rytmus, komorový galop, vlhké fenomény na pľúcach, periférne edémy
- Periférne artérie: neprítomnosť, oslabenie alebo asymetria pulzácií, chladné končatiny, ischemické kožné lézie
- Karotídy: systolické šelesty

#### Dôkaz viscerálnej obezity

- Telesná hmotnosť
- Zväčšený obvod pása (v stoj) muži: > 102 cm; ženy: > 88 cm
- Zvýšený index telesnej hmoty [telesná hmotnosť (kg)/ výška (m<sup>2</sup>)]
- Nadhmotnosť  $\geq 25$  kg/ m<sup>2</sup>; obezita  $\geq 30$  kg/ m<sup>2</sup>

výpočet indexu telesnej hmoty (body mass index) podľa štandardného vzorca.

### 3.4 Laboratórne vyšetrenia (Panel 6)

Laboratórne vyšetrenia sa zameriavajú na zistenie ďalších RF, pátranie po sekundárnej hypertenzii a hľadanie orgánového poškodenia. Vyšetrenia by mali postupovať od najjednoduchších po najzložitejšie. Čím je pacient mladší, čím je vyšší TK a čím rýchlejší je vývoj hypertenzie, tým by mali byť diagnostické postupy podrobnejšie. Minimum laboratórných vyšetrení zostáva predmetom diskusie.

V takmer uniformnom európskom kontexte, kde sú KV ochorenia primárnou príčinou morbidity a mortality, laboratórne vyšetrenia majú zahŕňať: biochemické vyšetrenie krvi so zameraním na glykémiu nalačno, celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triacylglyceroly (nalačno), kyselinu močovú, kreatinín, draslík, ďalej vyšetrenie hemoglobínu a hematokritu; vyšetrenie moču lakmusovým papierikom umožňujúcim detekciu mikroalbuminúrie; mikroskopické vyšetrenie moču a elektrokardiogram. Sérový kreatinín neodráža presne renálnu funkciu. Napriek tomu aj malé zvý-

#### Panel 6 Laboratórne vyšetrenia

##### Rutinné testy

- glykémia nalačno
- celkový cholesterol v sére
- LDL cholesterol v sére
- HDL cholesterol v sére
- hladina triacylglycerolov v sére nalačno
- kálium v sére
- kyselina močová v sére
- kreatinín v sére
- výpočet klírensu kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca alebo výpočet glomerulovej filtrácie (MDRD vzorec)
- hemoglobín a hematokrit
- vyšetrenie moča [(doplnené o mikroalbuminúriu pomocou testu lakmusovým papierikom a mikroskopické vyšetrenie)]
- elektrokardiogram

##### Odporúčané vyšetrenia

- echokardiogram
- ultrazvuk karotíd
- kvantitatívna proteinúria (v prípade positivity pri vyšetrení lakmusovým papierikom)
- index tlaku krvi členok-rameno
- vyšetrenie očného pozadia
- glukózový tolerančný test (ak je glykémia nalačno > 5,6 mmol/l (100 mg/dl))
- domáce a 24-hodinové ambulantné monitorovanie TK
- meranie rýchlosti pulzovej vlny (ak je to možné)

##### Rozšírené hodnotenie (špecialista)

- ďalšie pátranie po cerebrálnom, kardiálnom, renálnom a vaskulárnom poškodení. Povinné pri komplikovanej hypertenzii
- pátranie po sekundárnej hypertenzii, ak je suspektná na základe anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, alebo rutinných testov: stanovenie renínu, aldosterónu, kortikoidov, katecholamínov v plazme a/alebo v moči; artériografia, ultrazvuk obličiek a nadobličiek; počítačová tomografia; magnetická rezonancia

šenie môže poukazovať na podstatné renálne poškodenie a zvýšené riziko KV ochorenia. Hodnoty sérového kreatinínu možno takisto použiť na výpočet klírensu kreatinínu pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca alebo glomerulovej filtrácie skráteným MDRD vzorcom (51, 52) tieto ľahké postupy umožňujú identifikáciu pacientov so zníženou glomerulovou filtráciou a zvýšeným KV rizikom, ale u ktorých je hodnota sérového kreatinínu ešte v normálnom rozmedzí (pozri takisto stať 3.6.3). Ak je plazmatická glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l (100 mg/dl), odporúča sa vyšetrovanie glykémie po záťaži (glukózový tolerančný test) (168). Opakovaný nález glykémie nalačno  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl) a abnormálny glukózový tolerančný test svedčia pre diabetes mellitus (168). Hoci vysoko senzitivný CRP (hsCRP) podľa niekoľkých klinických situácií (169) predpovedá incidenciu KV príhod, jeho hodnota pri stanovení celkového KV rizika je neurčitá (170) okrem pacientov s MS, u ktorých hodnoty hsCRP bývajú spojené s ďalším značným zvýšením rizika (171, 172). Hodnoty iných zápalových markerov [hladiny fibrinogénu, cytokínov, homocysteínu a mozgového nátriuretického peptidu (BNP) atď.]] (173) pre stratifikáciu KV rizika sú predmetom aktívneho výskumu, avšak v súčasnosti ich meranie pre klinický manažment hypertenzie nemožno odporúčať.

### 3.5 Genetická analýza

Hypertonici majú často rodinnú anamnézu vysokého TK, čo naznačuje, že dedičnosť prispieva k patogenéze tohto ochorenia. Esenciálna hypertenzia je vysoko heterogénna, čo poukazuje na multifaktorovú etiológiu a polygénové abnormality (174, 175).

Odlíšnosti v niektorých génoch by mohli poukazať na osobu senzitivnú k danému faktoru vo vonkajšom prostredí. U človeka je známych množstvo génových mutácií kódujúcich hlavné systémy kontrolujúce TK, ale ich presná úloha v patogenéze esenciálnej hypertenzie je ešte nejasná. Pacientova genetická predispozícia môže ovplyvniť enzýmy metabolizujúce lieky, a to naopak môže ovplyvniť tak účinnosť, ako aj nežiaduce účinky antihypertenzív. Objavili sa farmakogenetické a farmakogenomické štúdie, ktoré sa nedávno zaoberali týmito problémami (176). Opísalo sa niekoľko monogénových foriem hypertenzie, ako je glukokortikoidmi supresibilný hyperaldosteronizmus, Liddlov syndróm a iné, pri ktorých mutácia jedného génu úplne objasňuje patogenézu hypertenzie a predpisuje najlepší spôsob liečby (177).

### 3.6 Pátranie po subklinickom orgánovom poškodení (Panel 7)

Dôležitosť, akú zohráva poškodenie cieľových orgánov v stanovení celkového KV rizika u hypertonikov, by mala byť dôvodom na starostlivé vyhľadávanie orgánových komplikácií. Treba zdôrazniť, že je veľa dôkazov o kľúčovej úlohe subklinického orgánového poškodenia pri určovaní KV rizika osôb s a bez hypertenzie.

1. Opakovane sa ukázalo, že mikroalbuminúria sa spája so zvýšenou incidenciou KV ochorenia nie iba pri diabete, ale takisto u nediabetikov (178 – 184). Zaznamenalo sa zvýšené riziko pri nižších hladinách bielkovín v moči ako ich definuje mikroalbuminúria (181, 182, 185, 186).
2. Ďalej sa potvrdila nepriaznivá prognostická úloha hypertrofie LK (187 – 189), ako aj hrúbky intima-media arteria carotis (190 – 193) spolu s dôkazom, že ich prevalencia u bežných hypertonikov je oveľa častejšia, ako sa pozorovala pri len rutinných vyšetreniach (194). Bez sonografických vyšetrení zameraných na hypertrofiu LK a vaskulárne zhrubnutie alebo plaky môže byť až do 50 % hypertonikov zaradených chybné do triedy s nízkym alebo stredne závažným pripočítateľným rizikom, kým prítom-

nosť kardiálneho alebo vaskulárneho postihnutia ich klasifikuje do skupiny s vyšším rizikom (194).

3. Retrospektívne analýzy prospektívnych štúdií (57 – 61, 195) ukázali, že liečbou navodené zníženie proteinúrie a hypertrofie LK

#### Panel 7 Vyjadrenie stanoviska: Pátranie po subklinickom orgánovom postihnutí

Je nevyhnutné starostlivo pátrať vhodnými metódami po znkoch možného orgánového poškodenia z dôvodu dôležitosti subklinického orgánového poškodenia ako intermediárneho štádia v priebehu vaskulárneho ochorenia a ako určovateľa celkového kardiovaskulárneho rizika. Po prejave subklinického orgánového poškodenia treba starostlivo pátrať vhodnými technikami.

1. **Srdce** – elektrokardiografia by mala byť súčasťou všetkých rutinných vyšetrení osôb s vysokým krvným tlakom, na zistenie hypertrofie ľavej komory, znakov preťaženia ľavej komory, ischémie a arytmie. Echokardiografia sa odporúča, ak je potrebná citlivejšia detekcia hypertrofie ľavej komory. Geometrické charakteristiky komôr možno definovať echokardiograficky, z nich koncentrická hypertrofia má horšiu prognózu. Diastolickú dysfunkciu možno hodnotiť pomocou transmitrálneho dopplerovského vyšetrenia.
2. **(Krvné) cievy** – ultrazvukové vyšetrenie karotíd sa odporúča pri pátraní po prítomnosti hypertrofie cievnej steny alebo asymptomatickej ateroskleróze. Tuhosť veľkých artérií (vedúce k izolovanej systolickej hypertenzii v starobe) možno zistiť pomocou merania rýchlosti pulzovej vlny. Toto vyšetrenie by bolo vhodné odporúčať na širšie využitie, ak by jeho dostupnosť bola vyššia. Nízky index tlaku krvi členok/rameno signalizuje pokročilé ochorenie periférnych artérií.
3. **Obličky** – diagnóza renálneho poškodenia v spojitosti s hypertenziou sa zakladá na znížení renálnej funkcie alebo zvýšenej exkrécii albumínu do moču. Rutinným postupom by malo byť určenie glomerulovej filtrácie pomocou sérového kreatinínu (vzorec MDRD vyžadujúci vek, pohlavie, rasu) alebo klírens kreatinínu (vzorec podľa Cockrofta-Gaulta vyžadujúci takisto telesnú hmotnosť). Bielkoviny v moči možno detekovať pomocou lakmusového papierika u všetkých hypertonikov. U pacientov s negatívnym vyšetrením lakmusovým papierikom by sa mala vo vzorke moču stanoviť mikroalbuminúria vo vzťahu k vylúčenému kreatinínu do moču.
4. **Funduskopia** – vyšetrenie očného pozadia sa odporúča iba pri závažnej hypertenzii. Mierne zmeny na sietnici sú väčšinou nešpecifické (okrem mladých pacientov). Hemorágie, exsudáty a edém papily, ktoré sú prítomné iba pri závažnej hypertenzii, sa spájajú so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom.
5. **Mozog** – tiché mozgové infarkty, lakunárne infarkty, mikrokrvácania a lézie bielej hmoty nie sú u hypertonikov časté a možno ich detekovať pomocou MRI alebo CT. Dostupnosť a náklady neumožňujú nekritické použitie týchto metód. Kognitívne testy u starých ľudí s hypertenziou môžu napomôcť pri detekcii počiatočného mozgového zhoršovania.

**Tabuľka 4** sumarizuje dostupnosť, prognostickú hodnotu a náklady vyšetrení pri detekcii subklinického orgánového poškodenia.

sprevádza znížená incidencia KV príhod, čo nasvedčuje tomu, že stanovenie orgánového poškodenia je vhodné nielen na kvantifikáciu celkového KV rizika, ale takisto na monitorovanie liečbou navodenej ochrany.

Z týchto príčin venovali súčasné odporúčania, ako aj odporúčania z roku 2003 (3), špeciálnu časť diskusii o dôkaze rizika reprezentovaného rozličnými orgánovými poruchami a metódam ich detekcie. Všeobecne by sa skrining mikroalbuminúrie teraz mal považovať za rutinný postup u všetkých hypertonikov, u osôb s MS aj pri vysokom normálnom TK. Echokardiografiu a ultrazvuk ciev možno zaradiť medzi odporúčané vyšetrenia, osobitne u pacientov bez zistenia orgánového postihnutia pri rutinných vyšetreniach (vrátane elektrokardiogramu) a v starobe, kedy sú hypertrofia srdca a ochorenie artérií časté. Užitočnú informáciu o poškodení ciev možno získať stanovením tuhosti artériovej steny pomocou merania rýchlosti pulzovej vlny. Táto technika však v súčasnosti nie je dostatočne rozšírená a tak cenná informácia, ktorú poskytuje, je ťažko dosiahnuteľná. Metódy na zistenie orgánového poškodenia sú podrobnejšie uvedené ďalej.

### 3.6.1 Srdce

Elektrokardiografia musí byť súčasťou všetkých rutinných vyšetrení osôb s vysokým TK. Jej senzitivita pri detekcii hypertrofie LK je nízka, ale napriek tomu hypertrofia detekovaná pomocou indexu podľa Sokolowa-Lyona ( $SV_1 + RV_{5-6} > 38$  mm) alebo podľa Cornella ( $> 2\,440$  mm\*ms) je nezávislým prediktorom KV príhod (187), a jej použitie je markerom kardiálneho postihnutia, tak ako aj jeho regresie; ochrana pacientov liečbou sa javí ako cenná, pri najmenšom u pacientov starších ako 55 rokov (195, 196). Elektrokardiografiu možno takisto využiť na detekciu preťaženia LK (značí závažnejšie riziko) (187) ischémie, porúch vedenia a arytmií vrátane fibrilácie predsiení, ktoré nie sú u starých ľudí s hypertenziou zriedkavé.

Holterovská elektrokardiografia sa pri hypertenzii indikuje na detekciu arytmií alebo ischemických epizód. Takisto môže poskytnúť informáciu o zníženej variabilite srdcovej frekvencie, ktorá sa môže vyskytnúť pri závažnej hypertenzii (72). Negatívna prognostická významnosť tohto nálezu, prítomného aj pri SZ a po infarkte myokardu (IM) (197 – 199), nie je overená.

Echokardiografia je v diagnostike hypertrofie LK (200) a predikcii KV rizika (188) senzitívnejšia než elektrokardiografia a môže pomôcť pri presnejšej stratifikácii celkového rizika a pri stanovení liečby (194), aj keď existujú technické obmedzenia (variabilita medzi vyšetrujúcimi, nízka kvalita zobrazenia u obéznych pacientov a u pacientov s obštrukčnou chorobou pľúc atď.). Správne hodnotenie zahŕňa merania hrúbky interventrikulárneho septa, hrúbky zadnej steny LK a koncovdiastolického rozmeru LK s výpočtom masy LK podľa vzorcov (201). Vzťah medzi indexom masy LK a KV rizikom je plynulý, prahové hodnoty u mužov  $125\text{g m}^2$  a pre ženy  $110\text{g m}^2$  sa používajú pri konzervatívnom stanovení hypertrofie LK. Tak koncentrická hypertrofia (pomer stena/polomer dutiny  $\geq 0,42$  so zväčšenou masou LK) (202), excentrická hypertrofia (zväčšená masa LK s pomerom stena/polomer dutiny  $< 0,42$ ), ako aj koncentrická remodelácia (pomer stena/polomer dutiny  $\geq 0,42$  s normálnou masou LK) predikujú zvýšenú incidencia KV ochorenia, pričom koncentrická hypertrofia zvyšuje riziko najviac (203, 204).

Echokardiografia poskytuje hodnotenie systolickej funkcie LK; ejekčnej frakcie, ako aj frakčného skrátenia, ktoré sa navrhli ako možné doplnkové prediktory KV príhod (205, 206). Diastolické plnenie LK (meranie tzv. diastolickej funkcie) možno hodnotiť po-

mocou dopplerovského merania pomeru medzi vlnami E a A rýchlosti transmitrálneho prietoku, skorého diastolického relaxačného času a vyústenia pľúcnych vén do ľavej predsieni (207). Užitočné informácie možno takisto získať zo zobrazenia tkanivovým dopplerom v laterálnej oblasti mitrálneho anulu (208). Všetky tieto merania sú v súčasnosti predmetom veľkého záujmu, pretože je známe, že značný podiel (asi 50 %) SZ spôsobuje „diastolická dysfunkcia“ bez alebo s minimálnym poškodením systolickej funkcie (209). Poruchy diastolickej funkcie sú u hypertonikov časté a v starobe postihujú jedného zo štyroch hypertonikov (210). Táto zmena môže byť prítomná bez poškodenia systolickej funkcie a dokonca bez hypertrofie LK. Existuje dôkaz, že diastolická dysfunkcia zvyšuje riziko vzniku fibrilácie predsiení (FP) (211). Navyše dve štúdie uvádzajú, že diastolická dysfunkcia predpovedá následné SZ (206) a spája sa so zvýšenou incidenciou mortality zo všetkých príčin (212), hoci v inej štúdií nebola táto spojitosť nezávislá od premenných (213). Echokardiografia poskytuje informácie o prítomnosti a stupni dilatácie ľavej predsieni, ktorá súvisí s rizikom FP KV ochorením s úmrtím (214 – 216). Takisto možno zistiť údaje segmentálnych defektoch kontrakcie stien LK v dôsledku ischémie alebo predchádzajúceho infarktu. Ostatné diagnostické postupy v kardiológii, ako je nukleárna magnetická rezonancia, scintigrafia myokardu, záťažové testy a koronárna angiografia sú vyhradené pre špecifické indikácie. RTG hrudníka môže byť užitočný ako doplnkový diagnostický postup pri dýchavici alebo na posúdenie veľkých intratorakálnych artérií alebo pľúcnej cirkulácie, avšak všeobecne je RTG vyšetrenie hrudníka pre identifikáciu ochorenia srdca pri hypertenzii obsolentnou štandardnou vyšetovacou metódou. V ostatných rokoch je predmetom záujmu zhodnotenie stupňa kardiálnej fibrózy, aby sa zlepšila schopnosť predikcie výsledku pri zväčšenej mase LK. Použili sa techniky založené na odraze pri ultrazvuku srdca (217, 218): cyklické zmeny v spätnom rozptyle môžu odrážať kontraktívne vlastnosti myokardu viac než obsah kolagénu, kým echorefektivita priamejšie koreluje s histologicky stanovenou fibrózou. Echorefektivita preukázala, že zloženie tkaniva pri hypertrofii LK môže kolísť a že lieky podporujúce regresiu sa môžu odlišovať v redukovani fibrózy (219). Doteraz možno najpresnejšie zistiť zloženie tkanív srdca pomocou magnetickej rezonancie, ktorej cena však bráni širšiemu využitiu. Skúmajú sa cirkulujúce markery zloženia kolagénového tkaniva (219), ktoré ale len sčasti pochádzajú zo srdca.

### 3.6.2 Krvné cievy

Na identifikovanie abnormálnej štruktúry a funkcie veľkých artérií pri hypertenzii je dostupných niekoľko neinvazívnych skriningových vyšetrení. Ukázalo sa, že ultrazvukové vyšetrenie karotíd s meraním hrúbky intimy a medie alebo prítomnosti plaku predpovedá výskyt tak CMP, ako aj IM (190 – 193). Vzťah medzi indexom IMT karotídy a KV príhodami je kontinuálny, ale pri bežných karotídach index (IMT)  $> 0,9$  mm je málo spoľahlivým stanovením existujúcich abnormalít. Ultrazvukové vyšetrenia zamerané na spoločné karotídy (nie časté miesto aterosklerózy) sú pravdepodobne vhodné iba na zistenie cievnej hypertrofie, kým pri hodnotení aterosklerotického postihnutia sa takisto vyžaduje zobrazenie bifurkácií a/alebo arteria carotis interna, kde sú plaky častejšie (220 – 222). Prítomnosť plakov možno identifikovať pomocou IMT  $> 1,3$  alebo  $1,5$  mm alebo fokálnym zhrubnutím  $0,5$  mm alebo o 50 % oproti hodnote indexu z okolitých častí artérie (220 – 222). Existuje dôkaz, že u neliečených hypertonikov bez zistenia poškodenia cieľových orgánov pri rutinných vyšetreniach sú tieto zmeny bežné a teda ultrazvukové vyšetrenie karotíd môže často detekovať vas-

kulárne poškodenie a urobiť presnejšiu rizikovú stratifikáciu (194). Takisto pre arteriálne poškodenie môže svedčiť index členok/rameno  $< 0,9$  pomocou vyšetrenia kontinuálnym dopplerom a tlakomerom. Nízky index TK členok/rameno svedčí pre periférne arteriálne ochorenie a všeobecne pre pokročilú aterosklerózu (56), kým merania indexu IMT detekujú tieto zmeny skôr (220). Znížený index TK členok/rameno súvisí s ďalším vývojom angíny pectoris (AP), IM, kongestívneho SZ, potrebou koronárnej by-passovej operácie, CMP, cievného chirurgického výkonu na karotidách a periférnych artériách (15, 223 – 226) a u pacientov s viacievny koronárnym postihnutím znamená ďalšie pripočítateľné riziko (227).

V posledných 10 rokoch sa zozbierali mnohé dôkazy o tuhosti veľkých artérií a o fenoméne odrazenej vlny, ktoré sú najdôležitejšie patofyziologické podmienovatele izolovanej systolickej hypertenzie a zvýšenia pulzového tlaku (228). Stanovenie tuhosti artérie prostredníctvom zmien v presvite artérie v spojitiach so zmenami TK je zložité a nie je vhodné na štandardné klinické použitie. Na druhej strane, meranie rýchlosti šírenia pulzovej vlny medzi arteria carotis a arteria femoralis poskytuje vyčerpávajúce neinvazívne hodnotenie tuhosti artérie, ktoré je ako diagnostické vyšetrenie jednoduché a pomerne presné (28). Ukázalo sa, že toto meranie má nezávislú prediktívnu hodnotu pre mortalitu zo všetkých príčin a pre KV morbiditu, koronárne príhody a CMP u pacientov s nekomplikovanou esenciálnou hypertenziou (54, 55, 229, 230). Hoci vzťah medzi tuhosťou aorty a KV príhodami je kontinuálny, navrhnutá prahová hodnota  $> 12$  m/s je odhadom významných zmien funkcie aorty u hypertonikov stredného veku. I keď širšie klinické použitie rýchlosti pulzovej vlny a meranie augmentačného indexu môže v hodnotení postihnutia artérií priniesť ďalšie upresnenie, v súčasnosti sa dostupnosť týchto techník obmedzuje na výskumné centrá.

Ako sa uvádza v **tabuľke 4**, niekoľko iných metód na detekciu vaskulárneho orgánového postihnutia nemožno podporiť pre klinické použitie z viacerých dôvodov. Zväčšenie pomeru stena/lúmen malých artérií možno merať v podkožných tkanivách získaných glutélnou biopsiou. Tieto merania môžu ukázať včasné zmeny pri diabete a hypertenzii (231 – 234) a majú prediktívnu hodnotu pre KV morbiditu a mortalitu (235), ale ich invazívnosť je pre všeobecné použitie nevýhodná. Zvýšenie kalcia v koronárných artériách, kvantifikované pomocou vysokorozlišovacej počítačovej tomografie srdca, sa ukázalo byť v prospektívnej štúdií prediktorom KV ochorenia (236), avšak závažnými problémami ostávajú: obmedzená dostupnosť a vysoké prístrojové náklady. Endotelová dysfunkcia predpovedá výsledok niekoľkých KV ochorení (237, 238), ale údaje endotelovej dysfunkcie pri hypertenzii sú stále nedostačujúce (239). Dostupné techniky pre vyšetrenie odpovede endotelu na rôzne stimuly sú invazívne, laboratórne a časovo náročné. Metódy nie sú ešte štandardizované a neexistuje istota, či endotelová dysfunkcia v jednom orgáne je reprezentatívna aj pre iné vaskulárne riečišká. Hodnotenie funkcie endotelu nemožno odporúčať pri klinickom vyšetrení hypertonika za užitočné. Súčasná štúdia s cirkulujúcimi markermi endotelovej aktivity, ako aj s progenitormi endotelových buniek sú sľubné (240) a jednoduchšie testy alebo markery endotelovej dysfunkcie alebo poškodenia sa môžu stať v budúcnosti dostupnými, čo by mohlo uľahčiť prospektívne hodnotenie ich prognostickej úlohy pri rozsiahlejšom klinickom používaní.

### 3.6.3 Obličky

Diagnóza hypertenziou navodeného renálneho poškodenia sa zakladá na náleze zníženej funkcie obličiek a/alebo na detekcii zvýšenej exkrécie albumínu do moča (241). Renálna insuficiencia sa

v súčasnosti klasifikuje podľa vypočítanej glomerulovej filtrácie skráteným MDRD vzorcom, pri ktorom sa vyžaduje vek, pohlavie, rasa a sérový kreatinín (52). Hodnoty pod  $60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> znamenajú 3. stupeň chronického obličkového zlyhania, kým hodnoty pod  $30$  a  $15$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> znamenajú 4. a 5. stupeň chronického obličkového zlyhania (242). Iný vzorec (takzvaný Cockcroftov-Gaultov) stanovujúci klírens kreatinínu je založený na veku, pohlaví, telesnej hmotnosti a sérovom kreatiníne (51). Tento vzorec platí pri hodnote  $> 60$  ml/min, ale nadhodnocuje klírens kreatinínu pri 3. až 5. stupni chronického obličkového zlyhania (242). Oba vzorce pomáhajú detekovať mierne zníženú renálnu funkciu vzhľadom na hodnoty sérového kreatinínu, ktoré sú ešte v normálnom rozmedzí (242). Zníženie glomerulovej filtrácie a nárast KV rizika možno takisto usúdiť zo zvýšenej hladiny cystatínu C v sére (243).

Nezávažný vzostup sérového kreatinínu (do 20 %) sa môže niekedy vyskytnúť pri začatí antihypertenzívnej liečby alebo jej zosilnení, ale nemožno ho brať ako znak progresívneho obličkového postihnutia. Hyperurikémia je často prítomná u neliečených hypertonikov (najmä pri preeklampsii) a ukázalo sa, že koreluje so zníženým prietokom krvi obličkou a prítomnosťou nefrosklerózy (244).

Kým zvýšená koncentrácia sérového kreatinínu alebo vypočítaná nízka glomerulová filtrácia (alebo klírens kreatinínu) poukazujú na zníženú mieru glomerulovej filtrácie, zvýšená miera vylučovania albumínu alebo bielkovín do moča poukazuje na postihnutie filtračnej bariéry glomerulov. Ukázalo sa, že mikroalbuminúria (**tabuľka 2**) predpovedá vývoj zjavnej diabetickej nefropatie u diabetikov 1. i 2. typu (245), kým prítomnosť zjavnej proteinúrie všeobecne značí prítomnosť poškodenia renálneho parenchýmu (246). Tak u hypertonikov s diabetom, ako aj bez neho sa ukázalo, že mikroalbuminúria aj pod prahovou hodnotou (247) predpovedá KV príhody (178 – 186, 248) a niekoľké štúdie (185, 186) zistili kontinuálny vzťah medzi KV a nekardiovaskulárnou mortalitou a pomerom bielkovina v moči ku kreatinínu v moči  $\geq 3,9$  mg/g u mužov a  $7,5$  mg/g u žien. Termín mikroalbuminúria môže viesť k omylu (tiež preto, že falošne nasvedčuje pre minimálne poškodenie) a mal by sa teoreticky nahradiť termínom „albuminúria nízkeho stupňa“ (248). Mikroalbuminúriu možno stanoviť zo vzoriek kvapky moča (24-hodinové alebo nočné vzorky moča sú ovplyvnené nepresnosťou zberu moča) indexovaním koncentrácie albumínu v moči ku koncentrácii kreatinínu v moči (242). Klasické testy lakmusovým papierikom detekujú albuminúriu nad  $300$  mg/g kreatinínu a „mikroalbuminurický“ test lakmusovým papierikom nad  $30$  mg/g kreatinínu. Citlivé lakmusové papieriky pre nižšie rozmedzie albuminúrie nízkeho stupňa sú predmetom výskumu.

Súhrnne nález poškodenej renálnej funkcie u hypertonika, vyjadrenej ako akákoľvek abnormalita uvedená vyššie, je častý a veľmi silný prediktor budúcich KV príhod a smrti aj u liečených pacientov (179, 249 – 253). U všetkých hypertonikov sa odporúča stanovenie glomerulovej filtrácie a prítomnosti bielkovín v moči (lakmusovým papierikom). U pacientov, ktorí majú negatívnu skúšku lakmusovým papierikom by sa takáto albuminúria nízkeho stupňa mala stanoviť z kvapky moča použitím jednej zo schválených komerčných metód (najmenej pri dvoch izolovaných príležitostiach). Albuminúria by sa mala dať do vzťahu so sekréciou kreatinínu do moča pri uplatnení špecifických kritérií pre pohlavie.

### 3.6.4 Vyšetrenie očného pozadia

Oproti 30. rokom 20. storočia, kedy Keith, Wagener a Barker klasifikovali zmeny na sietnici do štyroch stupňov (254), sa v súčasnosti väčšina hypertonikov podchytil v priebehu ich ochorenia skôr, a preto sa hemorágie a exsudáty (3. stupeň) a edém papily

(4. stupeň) pozorujú veľmi zriedkavo. Prvý stupeň (fokálne alebo celkové zúženie arteriol) a druhý stupeň zmien na sietnici (artériovenózne priškrtenie) sú naopak oveľa častejšie než markery orgánového poškodenia s dokumentovanou klinickou významnosťou (hypertrofia LK, plaky v karotídach a mikroalbuminúria) (255), ale možnosť prognostického využitia týchto miernych stupňov retinopatie bola spochybniteľná (255 – 257). Tieto zmeny sa zdajú nešpecifické, možno s výnimkou mladých pacientov, u ktorých odchýlka od normálnej retiny by mala vzbudiť pozornosť. Stupne 3 a 4 sa spájajú so zvýšeným rizikom KV príhod (258, 259). Vyvinuli sa a skúmali selektívnejšie metódy na objektívne vyšetrenie očného postihnutia pri hypertenzii (260), napríklad digitálne fotografie retiny možno analyzovať pomocou poloautomatického programu na kvantifikáciu geometrických a topologických vlastností arteriolárneho a venulárneho vetvenia. Touto metódou sa identifikovali topologické zmeny vaskulatúry sietnice spojené s hypertenziou (261) a ukázalo sa, že zúženia arteriol a venúl v sietnici môžu predchádzať vývoju hypertenzie (262, 263). Použitie tejto metódy sa však stále obmedzuje na výskum.

### 3.6.5 Mozog

U pacientov, ktorí mali CMP, zobrazovacie techniky umožňujú lepšiu diagnózu prítomnosti, charakteru a miesta lézie (264, 265). Počítačová tomografia (CT) mozgu je štandardným vyšetrením pri diagnostikovaní CMP, predovšetkým pri okamžitom rozpoznaní intrakraniálnej hemorágie. V súčasnosti CT mozgu postupne nahrádza magnetická rezonancia (MRI). MRI – meraná rozptylom – môže identifikovať ischemické postihnutie počas niekoľkých minút po oklúzii artérie. MRI, osobitne FLAIR sekvencia (in fluid attenuated inversion recovery), vysoko predstihuje počítačovú tomografiu pri detekovaní tichých mozgových infarktov, z ktorých veľká väčšina sú malé a hlboko uložené (lakunárne infarkty). Niekoľko štúdií ukázalo, že malé tiché mozgové infarkty, mikrokrvácania a lézie bielej hmoty detekované magnetickou rezonanciou nie sú v populácii vôbec zriedkavé (266, 267) a ich prevalencia rastie s vekom a s hypertenziou. Tieto nálezy sa spájajú so zvýšeným rizikom CMP, zhoršením kognitívnych funkcií a demenciou (267 – 269). Dostupnosť a náklady neumožňujú široké využitie MRI pri hodnotení hypertonikov v staršom veku, avšak tiché mozgové infarkty by sa mali hľadať u všetkých hypertonikov s nervovou poruchou, osobitne so stratou pamäti. Keďže kognitívne poruchy sú v starobe čiastočne podmienené hypertenziou (270 – 272), mali by sa použiť vhodné testy na zhodnotenie kognitívnych funkcií u starých hypertonikov.

## 4. Dôkazy pre terapeutický manažment hypertenzie

### 4.1 Úvod

Odporúčaniam týkajúcim sa liečby hypertenzie predchádzajú zvažovania sily dostupných dôkazov o prospechu antihypertenzívnej liečby, ako aj porovnania prospechov rôznych tried liekov. Existuje konsenzus, že veľké randomizované štúdie zamerané na fatálne a nefatálne príhody predstavujú najsilnejší typ dostupného dôkazu. Avšak je tiež všeobecne známe, že randomizované terapeutické štúdie založené na príhodách majú takisto obmedzenia (3, 273, 274). Tieto obmedzenia zahŕňajú nevyhnutnosť selekcie starších pacientov, či inak vysoko rizikových, aby sa maximalizoval počet zozbieraných príhod, a tak aj sila štúdií, na druhej strane to znamená, že nekomplikovaní, mladší pacienti a pacienti s nízkym rizikom sú zastúpení v štúdiách zriedkavejšie, čo má za následok,

že sa zhromaždí málo priamych informácií o prospechu liečby v širokej populácii s hypertenziou. Terapeutické programy štúdií sa navyše často odkláňajú od obvyklej terapeutickej praxe, pretože pri antihypertenzívnej liečbe náhodne priradenej na začiatku štúdie sa pokračuje aj pri chýbaní účinku znižujúceho TK, kým lekári v praxi nepokračujú v predpisovaní liekov, ktoré nie sú účinné; preto v štúdiách, ale nie v praxi, benefit liečby u osôb, ktoré odpovedajú na pridelenú liečbu, je oslabený chýbaním tohto prospechu u pacientov neodpovedajúcich na liečbu.

Najdôležitejším obmedzením je nevyhnutne krátke trvanie štúdie (vo väčšine prípadov štyri až päť rokov), kým očakávaná dĺžka života, a tak očakávaná dĺžka liečby je u hypertonikov v strednom veku 20 až 30 rokov. Dlhodobé terapeutické prospechy, ako aj rozdiely v prospechu medzi rôznymi triedami liekov sa sledovali pri predĺžení času observácie pacientov po ukončení štúdií (275, 276), čo sa robí nekontrolovaným spôsobom, ktorý obmedzuje hodnotu výsledkov.

Doplňujúcim postupom pri hodnotení liečebného prospechu je použitie priebežných cieľových ukazovateľov, ako je napríklad subklinické orgánové postihnutie. Dôkaz zo štúdií s takýmito koncovými bodmi nemá takú váhu, ako dôkazy založené na „tvrdých“ cieľových ukazovateľoch (fatálny alebo nefatálny infarkt myokardu alebo CMP a KV mortalita či celková mortalita). Na druhej strane je veľa dôkazov, že niekoľko náleзов subklinického orgánového poškodenia má silnú prediktívnu hodnotu pre následné fatálne a nefatálne príhody a že liečebné zmeny proteínúrie a zmeny echokardiograficky či elektrokardiograficky detekovanej hypertrofie LK predchádzajú redukcii „tvrdých“ cieľových ukazovateľov (pozri state 3.6 a 4.5). Toto a jednoduchá úvaha, že príhody sa nevyskytujú v zdravom KV systéme, ale musia im vždy predchádzať poruchy štruktúry, alebo funkcie orgánov, robia tento prístup cenným, čo znamená, že údaje zo štúdií, ktorých poškodenie orgánov bolo cieľovým bodom, treba vziať do úvahy. Cenným prístupom na rozšírenie dôkazu o prospechu liečby počas dlhšieho časového obdobia je použitie incidencie alebo zhoršenia chorôb s nepriaznivou prognózou (ako je diabetes, metabolické poruchy alebo renálne zlyhanie v koncovom štádiu) ako cieľového ukazovateľa (186, 277). Renálne zlyhanie v koncovom štádiu, ktoré sa spája s jasným zvýšením KV rizika, sa ako cieľový ukazovateľ použilo v niekoľkých terapeutických štúdiách. Novovzniknutý diabetes sa takisto použil ako intermediárny cieľový ukazovateľ a jeho prediktívna hodnota je predmetom diskusie v stati 4.5.

Informácie z metaanalýz vzbudzujú náležitú pozornosť, ale nepovažujú za také, ktoré nevyhnutne predstavujú najvyššiu úroveň dôkazu. Hoci metaanalýzy majú v porovnaní s jednotlivými štúdiami väčšiu štatistickú silu a môžu poskytnúť užitočné priemerné miery liečebných účinkov, majú takisto limitácie. Sú to vlastne post-hoc analýzy, pri ktorých výber štúdií je často arbitrárny, zaradené štúdie nie sú homogénne s rozdielmi nie vždy prístupnými ku štatistickému spracovaniu. Preto sa na metaanalýzy treba pozerať kriticky, rovnako ako na všetky ostatné zdroje informácií.

### 4.2 Štúdie založené na príhodách porovnávajúce aktívnu liečbu a placebo

Randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií, ktoré skúmajú prospech zo zníženia TK bolo veľa a poskytli rôzne výsledky (278 – 291). Boli zahrnuté do niekoľkých metaanalýz s veľkým počtom pacientov (10, 292 – 299). Závěry možno zhrnúť nasledovne: 1. Antihypertenzívna liečba sa premietne do signifikantného zníženia KV morbidity a mortality, do menej signifikantného vplyvu na celkovú mortalitu. 2. Prospech má liečba tiež vo vyšších vekových sku-



pinách, vrátane pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou. 3. Proporcionálne zníženie KV rizika je podobné u mužov i žien a liečba má priaznivý účinok na kaukazskú, ázijskú a čiernu populáciu, čo nasvedčuje, že je prítomné v rôznych etnických skupinách. 4. Vzhľadom na príhody so špecifickou príčinou sa antihypertenzívna liečba spája s veľkou redukciou rizika fatálnej alebo nefatálnej CMP (o 30–40 %), ale koronárne príhody sa znížili menej (o 20 %). Ukazuje sa, že liečba značne znižuje incidenciu SZ.

Metaanalýzy placebom kontrolovaných štúdií sa venovali účinku rôznych liekov, hoci vzájomné porovnania sú ťažké kvôli kolísucim rozdielom v TK medzi aktívnou liečbou a placebom. Celkové súhrnné výsledky však ukazujú priaznivý účinok na KV morbiditu a mortalitu, ako aj príhody so špecifickou príčinou, kedy tiažidové diuretiká alebo betablokátoary boli podávané ako prvý liek. Prospešné účinky sa zaznamenali takisto pri liečbe kalciovými blokátormi alebo ACE inhibítormi (ACEI) (292, 293).

Z dôkazu prospešných účinkov zníženia TK vyplynulo, že vykonávanie placebom kontrolovaných štúdií podľa predchádzajúceho dizajnu, t. j. placebová skupina je bez liečby, je eticky neakceptovateľné. Preto novšie štúdie sledovaný liek porovnávali s placebom u pacientov, ktorí sa už liečili inými antihypertenzívami. Tieto štúdie poskytli ďalší dôkaz o prospešnom účinku rôznych antihypertenzív, ktoré môžu mať podstatný význam aj pri malom znížení TK a tiež vtedy, keď vstupný TK je nižší ako tradičné medzné hodnoty definujúce hypertenziu. V štúdiu HOPE u pacientov s vysokým KV rizikom (najmä anamnéza IM), liečených viacerými liekmi, podávanie ramiprilu v porovnaní s placebom spôsobilo mierne zníženie TK (pri systolickom TK asi 3 mmHg), ale jasné zníženie (-22 %) incidencie KV príhod (300). Štúdia FEVER porovnávala felodipín (kalciový antagonist) s placebom u hypertonikov s miernym KV rizikom, s TK pri základnej terapii pod 160/90 mmHg (301). Vo felodipínovej skupine, v ktorej dosiahol TK mierne nižšie hodnoty než v placebovej skupine (-3,5/-1,5 mmHg), sa incidencia všetkých KV príhod signifikantne znížila o približne 28 %. V štúdiu EUROPA (302) s pacientmi s KCHS (a teda základnou liečbou viacerými liekmi) bolo zníženie TK (-5/-2 mmHg) ACE inhibítormi (perindopril s možným pridaním indapamidu) v porovnaní s placebom, sprevádzané prospešnými účinkami na KV systém nezávisle od začiatkových hodnôt TK. V štúdiu ACTION u pacientov s angínou pectoris mierne zníženie TK pomocou nifedipínu s pomalým uvoľňovaním, ktorý sa pridal k iným liekom, takisto redukovalo výskyt KV príhod v porovnaní s placebom, hoci iba v podskupine s hypertenziou pri vstupe (303, 304). Zníženie KV príhod sa pozorovalo v štúdiu CAMELOT u pacientov s KCHS, u ktorých pridaný amlodipín znížil v porovnaní s placebom TK o niekoľko mmHg (305). Prekvapivo iná štúdia s pacientmi s KCHS a s podobnými rozdielmi TK, nezistila nijaký priaznivý účinok ACEI v porovnaní s placebom (306). Podobný prístup sa použil na štúdium nových liekov, ako sú antagonisti angiotenzinových receptorov. V štúdiu SCOPE (307) u starých hypertonikov (vek > 70 rokov) kandesartan, inhibítormi angiotenzinových receptorov, často pridávaný k diuretikum, mierne, ale viac ako placebo znížil TK, ktoré sa podávalo ku konvenčnej terapii založenej na diuretikum (rozdiel 3,2/1,6 mmHg) so signifikantnou sprievodnou redukciou nefatálnej CMP. V štúdiách RENAAL a IDNT s pacientmi s hypertenziou, diabetom 2. typu a nefropatiou pridanie antagonistu angiotenzinového receptora losartanu (308) a irbesartanu (309) k viacerým antihypertenzívam spomalilo progresiu renálneho ochorenia (primárny cieľový bod) bez signifikantného prospešného účinku na väčšinu sekundárnych KV cieľových bodov, na hodnotenie ktorých však neboli štúdie dostatočne silné. Keď boli tieto dve štúdie súčasťou metaanalý-

zy, v skupine liečenej antagonistami angiotenzinového receptora sa zistilo signifikantné zníženie KV morbidity (310). Na záver možno uviesť, že zníženie TK antagonistami angiotenzinového receptora prináša takisto prospech.

### **4.3 Štúdie založené na príhodách porovnávajúce viac alebo menej intenzívne zníženie tlaku krvi**

Väčšina dostupných informácií ešte stále pochádza z najväčšej štúdie tohto typu, štúdie HOT (311), ale takisto sú dostupné údaje z menších štúdií, väčšinou s diabetikmi. Údaje z piatich štúdií, spolu okolo 22 000 pacientov, sa zahrnuli do metaanalýzy Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou (BPLTT – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' collaboration) (292, 296) a výsledky ukázali signifikantné prospechy z intenzívnejšieho zníženia TK pri zahrnutí CMP a veľkých KV príhod, najmä u diabetikov. Ďalšie informácie možno získať z recentných placebom kontrolovaných štúdií (pozri vyššie), v ktorých placebová skupina často dostávala o málo menej intenzívnu antihypertenzívnu liečbu. Nepriame dôkazy možno získať zo štúdií ako je HDFP (312), ktorá porovnávala aktívnu liečbu s rozličnou intenzitou a nedosiahla rovnaké hodnoty TK v liečebných ramenách. Nižší TK bol sprevádzaný prinajmenšom trendom k menšiemu počtu CMP (pozri stať 4.4).

### **4.4 Štúdie založené na príhodách porovnávajúce rozličné druhy aktívnej liečby**

Po publikovaní Odporúčaní ESH/ESC v roku 2003, Kooperácia riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou „BPLTT – Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' collaboration“ (292) publikovala veľkú metaanalýzu štúdií, ktoré porovnávali aktívne režimy (220, 222, 313 – 327). Túto metaanalýzu sme zobrali ako základ pre nasledovnú diskusiu. Diskutovali sme takisto o výsledkoch posledných štúdií, ktoré sa do metaanalýzy BPLTT nezahrnuli a kriticky sme sa venovali niektorým z problémov vo viacerých týchto štúdiách, tak ako aj pri rôznych typoch analýz (328, 329).

Tieto štúdie poskytujú dôležitú informáciu o relatívnej účinnosti rôznych tried antihypertenzív, ale ich priama interpretácia je často ťažká, pretože nemožno získať porovnateľné hodnoty TK pri rozličných druhoch liečby. Rozdiely sú obvykle malé, ale aj malé rozdiely v TK môžu byť sprevádzané veľkými rozdielmi vo výsledku (273, 274) a štatistické posúdenie nedokonale odstraňuje nedostatky z nespĺnenia požiadaviek protokolu. Metaregresné analýzy môžu poskytnúť informáciu, ktorá berie do úvahy rozdiely v účinkoch na TK, ak sa pochopí, že homogenita štúdií zahrnutých do metaregresnej analýzy je ešte nižšia než homogenita pri klasických metaanalýzach. Štúdie porovnávajúce rozličné lieky vlastne porovnávajú terapeutické režimy iba na začiatku podávania liekov, pretože väčšina randomizovaných pacientov končí na kombinovanej liečbe zahrňujúcej lieky podobne distribuované v porovnávaných skupinách.

#### **4.4.1 Kalciové antagonisty oproti tiažidovým diuretikám a betablokátorom**

Nedávna metaanalýza deviatich štúdií, ktoré porovnávajú kalciové antagonisty s konvenčnými liekmi, spracovala údaje od vyše 68 000 pacientov (292). Kalciové antagonisty znižovali TK podobne alebo s nepatrnými rozdielmi a pomer šancí (odds ratio) vyjadrujúci možný prospech kalciových antagonistov nad konvenčnými liekmi blízky číslu jeden a nesignifikantný pre celkovú mortalitu, KV mortalitu, všetky KV príhody a IM. Kalciové antagonisty poskytli o málo lepšiu ochranu pred CMP, ale poukázali na zníženu schop-

nosť v porovnaní s konvenčnou liečbou ochrániť pred SZ. Výsledky boli podobné, ak diabetikov i nediabetikov analyzovali oddelene (296). Štúdia ASCOT nedávno poskytla ďalšie informácie o porovnaní účinnosti liečby začatej buď kalciovým antagonistom (amlodipín), alebo konvenčným liekom (330). Štúdia INVEST, ktorá nebola v metaanalýze zahrnutá, takisto ukázala rovnakú incidencia KV príhod u pacientov s KCHS, u ktorých sa liečba začala kalciovým antagonistom (verapamil, často v kombinácii s ACEI) alebo s betablokátorom (atenolol, často kombinovaný s diuretikom) (331). Liečba s amlodipínom o málo znížila TK, ktorý sprevádzalo významné zníženie CMP, KV mortality a mortality zo všetkých príčin. Tak ako vo väčšine štúdií väčšina pacientov v štúdiu ASCOT dostávala kombinovanú liečbu (kalciový blokátor s ACEI oproti betablokátoru s tiazidovým diuretikom).

#### 4.4.2 ACE inhibítory oproti tiazidovým diuretikám a betablokátorom

Analýza Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou BPLTT zahŕňala šesť štúdií s celkovým počtom asi 47 000 randomizovaných pacientov, u ktorých sa porovnávali ACEI s diuretikami a betablokátorami (292). Pomer šancí (pravdepodobnosti), vyjadrujúci možné prospechy z liečby ACEI oproti konvenčnej liečbe, bol veľmi blízky číslu jeden a nesignifikantne lepší pre celkovú mortalitu, všetky KV príhody, KV mortalitu a koronárnu chorobu srdca. Zistili sa však nesignifikantné trendy smerom k menej účinnej ochrane ACEI, pokiaľ ide o CMP a kongestívne SZ. Pri metaanalýze, ktorá oddelene hodnotila diabetikov a pacientov bez diabetu (296), sa zistili nesignifikantné rozdiely v pomeroch šancí pre všetky KV príhody, ako aj KV príhody so špecifickou príčinou. Treba uviesť, že štúdie porovnávajúce ACEI s diuretikami vždy neposkytli úplne vhodné výsledky. V druhej Austrálskej štúdiu s TK (Australian blood pressure study) (327) mali hypertonici randomizovaní k ACEI nižší počet KV príhod v porovnaní s randomizovanými ku tiazidovým diuretikám, hoci rozdiel bol malý, zrejme iba u mužov, a významný iba pri zahrnutí rekurujúcich príhod. V štúdiu ALLHAT (322) sa u hypertonikov liečených chlortalidonom pri porovnaní s pacientami randomizovanými k liečbe ACEI lizinoprilom ukázala podobná incidencia KCHS (primárny cieľový ukazovateľ), avšak SZ i CMP boli významne nižšie v skupine liečenej diuretikom (v ktorej sa takisto zistilo väčšie zníženie TK).

#### 4.4.3 ACE inhibítory oproti kalciovým antagonistom

Porovnania týchto dvoch tried antihypertenzív v metaanalýze Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou BPLTT sú založené na údajoch od takmer 26 000 pacientov, ktorí sa zúčastnili šiestich štúdií (292). Výsledky ukazujú pomer šancí vyjadrujúci relatívne prospechy dvoch režimov liečby blízky číslu jeden a nesignifikantný pre všetky koronárne príhody, KV mortalitu, celkovú mortalitu, ako aj koronárnu chorobu srdca. Ochrana proti CMP však na druhej strane bola významne účinnejšia pri liečbe kalciovými antagonistami, kým ochrana pred SZ bola lepšia pri liečbe ACEI.

#### 4.4.4 Antagonisty angiotenzínového receptora oproti iným liekom

Antagonisty angiotenzínového receptora sa oproti iným antihypertenzívam porovnávali v piatich štúdiách. Použitie rôznych porovnaní sťažilo metaanalýzu týchto štúdií. V štúdiu LIFE (332) s vyše 9 000 hypertonikmi s elektrokardiograficky detekovanou hypertrofiou LK sa priemerný TK znížil rovnako, či sa liečba začala losartanom alebo betablokátorom atenololom. Počas približne pia-

tich rokov sledovania pacientov liečených losartanom sa ukázalo významné 13 % zníženie veľkých KV príhod (primárny cieľový bod) bez rozdielu v incidencii IM, ale s 25 % rozdielom v incidencii CMP. Významné zníženie nefatálnej CMP (hoci nie v primárnom cieľovom ukazovateli) sa dosiahlo v štúdiu SCOPE u starších pacientov, u ktorých kandesartan znížil TK o málo viac než pri placebe a obvyklej liečbe (307).

V štúdiu MOSES (333) s približne 1 500 hypertonikmi s predchádzajúcou cerebrovaskulárnou príhodou sa porovnávala liečba začatá buď eprosartanom, alebo kalciovým antagonistom nitrendipínom. Počas sledovania trvajúceho priemerne 2,5 roka sa pri podobnom poklese TK KV príhody významne znížili v skupine liečenej eprosartanom, kým incidencia CMP klesala, iba ak sa hodnotili opakujúce rekurujúce CMP u toho istého pacienta. V štúdiu JIKEI HEART (334) s vyše 3 000 japonskými liečenými hypertonikmi s vysokým rizikom pre spracovanú koronárnu chorobu srdca, SZ, diabetes alebo viaceré RF, pridanie valsartanu znížilo TK zo 139/81 mmHg na 132/78 mmHg. Počas liečby trvajúcej tri roky sa takisto zaznamenalo značné zníženie incidencie CMP (40 %) v porovnaní so skupinou, v ktorej sa o málo vyššie hodnoty TK (132/78 mmHg) dosiahli pridaním iných liekov ako antagonistov angiotenzínového receptora. V štúdiu VALUE (335) bolo viac než 15 000 vysokorizikových hypertonikov randomizovaných k liečbe buď valsartanom, alebo amlodipínom. Počas sledovania trvajúceho päť rokov sa ukázalo, že pacienti liečení amlodipínom mali o málo nižší TK ako pacienti liečení valsartanom. Incidencia kardiálnych príhod a smrti (primárny výsledok) sa medzi dvoma skupinami významne neodlišovala, ale v amlodipínovej skupine sa zistilo významné zníženie IM a nesignifikantný trend smerom k nižšej incidencii CMP; na druhej strane riziko SZ sa zmiernilo vo valsartanovej skupine. Zoskupenie údajov ukázalo, že prospechy týkajúce sa antagonistov angiotenzínového receptora pri prevencii SZ sú osobitne veľké u diabetikov, ale pri malom počte pozorovaní (296).

Nedávne tvrdenie, že antagonisty angiotenzínového receptora by mohli poskytnúť menšiu ochranu pred IM než iné antihypertenzíva (336), však nedávno publikované metaanalýzy nepotvrdili a ukázali, že incidencia myokardiálneho infarktu je rovnaká ako pri iných liekoch (337, 338). Priame porovnania medzi celkovými a špecifickými prospešnými účinkami antagonistov angiotenzínového receptora a ACEI (t. j. liekov, ktoré špecificky pôsobia proti KV účinkom renín-angiotenzínového systému) pri hypertenzii nie sú dostupné, preto nadobúdajú výsledky prebiehajúcej veľkej štúdie s vysokorizikovými hypertonikmi a normotonikmi randomizovanými k ramiprilu alebo telmisartanu (ONTARGET) veľký význam (339). Porovnávacie randomizované štúdie so SZ alebo u pacientov po IM s dysfunkciou LK nepreukázali významné rozdiely medzi terapiami v incidencii CMP, veľkých koronárnych príhod a SZ u pacientov liečených buď ACEI, alebo antagonistami angiotenzínového receptora (340 – 342). Nedávna metaregresná analýza Kooperácie riešiteľov štúdií s antihypertenzívnou liečbou BPLTT ukázala, že blokátory angiotenzínového receptora mali na koronárne príhody tie isté prospešné účinky závislé od zníženia TK, ako ACEI, hoci tieto môžu mať od TK tiež nezávislý malý účinok (329).

#### 4.4.5 Štúdie s betablokátorami

Prospech z betablokátorov v porovnaní s inými antihypertenzívami bol nedávno spochybnený na základe výsledkov dvoch veľkých randomizovaných štúdií LIFE (332) a ASCOT (330), ktoré ukázali nadradenosť antagonistu angiotenzínového receptora a kalciového antagonistu nad liečbou betablokátorom, pokiaľ ide o CMP (LIFE) alebo CMP a mortalitu (ASCOT). Tieto dve veľké štúdie veľmi

ovplyvnili nedávnú metaanalýzu (343), ktorá dospela k záveru, že terapia iniciovaná betablokátorom je pri prevencii CMP podradená ostatným antihypertenzívam, ale nie pri prevencii IM a znížení mortality. NICE (the National Institute for Health and Clinical Excellence) v Spojenom kráľovstve na základe podobnej metaanalýzy odporúča používanie betablokátorov iba ako antihypertenzíva štvrtej línie (344). Tieto závery treba brať s opatrnosťou, ale takisto s kritickým pohľadom. Obe štúdie LIFE i ASCOT mali dizajn s včasnou kombinovanou liečbou, takže veľká väčšina pacientov randomizovaných k liečbe betablokátorom dostávala kombináciu betablokátoru s tiazidom. Podobná kombinácia sa často použila v skupine liečenej chlortalidonom v štúdiu ALLHAT (322), ktorá zlyhala v zatriedení podradenosti tejto kombinácie dokonca pri prevencii CMP. Štúdia INVEST (331) sledovala liečebnú stratégiu založenú na začiatočnom podávaní betablokátoru a následne prídania u väčšiny pacientov tiazidového diuretika. Incidencia všetkých KV príhod a príhod so špecifických príčin bola rovnaká ako pri liečbe začatej kalciovým antagonistom verapamilom nasledovným prídanim ACEI trandolaprilu. Nedávna metaanalýza ukázala, že pri porovnaní s placebom liečba betablokátorom signifikantne znížila počet CMP (297). Toto zistenie nasvedčuje, že podradenosť kombinácie betablokátorov s tiazidom, ako zistila v štúdiu ASCOT, môže spôsobiť menšie zníženie TK (330), najmä centrálného TK (166), čo sa v tejto štúdiu pri danej kombinácii vyskytlo.

Napriek tomu, že kombinácia betablokátoru a tiazidu sa pevne, dôsledne nespájala s metabolickými poruchami a novovzniknutým diabetom (pozri stať 4.5.5) môže mať špecifické kontraindikácie u pacientov s predispozíciou k diabetu. V každom prípade, uvedená metaanalýza štúdií s betablokátorami (297, 343) dobre ilustrovala ťažkosti prítomné i v mnohých nedávnych štúdiách, v ktorých kombinovaná liečba hatila prisúdenie prospechu alebo poškodenia ku každej jednotlivej zložke liečby osobitne.

#### 4.4.6 Závery

Prirovnávajúce randomizované štúdie ukazujú, že pre rovnaké zníženia TK sú rozdiely v incidencii KV morbidít a mortality medzi rôznymi triedami liekov malé, čo posilňuje záver, že ich prospech závisí od zníženia TK *per se*. Kvôli zlyhaniu niekoľkých komparatívnych štúdií znížiť TK v tom istom rozsahu v dvoch aktívnych liečebných ramenách sa zrealizovala metaregresná analýza, pri ktorej sa vzali do úvahy rozdiely v dosiahnutom TK. Napriek niektorým obmedzeniam tohto postupu, všetky nedávne metaregresné analýzy (292, 328, 329) zdôraznili dôležitú úlohu zníženia TK pre všetky príhody so špecifickou príčinou s výnimkou SZ: kedykoľvek sa systolický TK znížil o 10 mmHg, nezávisle od použitého lieku, CMP, ako aj koronárne príhody sa značne zredukovali (328, 329). Tieto metaanalýzy takisto naznačujú, že niektoré antihypertenzíva môžu uplatniť niektoré špecifické prospešné účinky nezávislé od TK (t. j. zníženie počtu príhod bez rozdielu v TK) – kalciové antagonisty na CMP a ACEI na koronárne príhody. Tento účinok je menší (5 – 10 %) než dominantný ochranný účinok zníženia TK. Na druhej strane jednotlivé štúdie a ich metaanalýzy (292, 296) sa zhodujú v potvrdení menšej ochrany kalciových antagonistov v porovnaní s kombináciou diuretikum/betablokátor, ACEI a antagonistami angiotenzínového receptora pri prevencii novovzniknutého SZ nezávisle od možných rozdielov v TK pri liečbe. Novovzniknuté SZ možno často ťažko diagnostikovať a pri podaní kalciových antagonistov môžu vzniknúť edémy členkov v dôsledku vazodilatácie. Diuretiká nemusia ochrániť pred novovzniknutým SZ, ale môžu iba maskovať jeho symptómy (3, 345, 346). Preto nedávne štúdie, ako napríklad VALUE (335), považovali za vhodný cieľový ukazovateľ

iba hospitalizáciu na SZ, aby tak poskytli presvedčivý dôkaz o obmedzenom protektívnom účinku kalciových antagonistov na vývoj tohto klinického stavu v porovnaní s antagonistami angiotenzínového receptora. Je opodstatnené predpokladať, že prevenciu humorálnych vplyvov pri SZ možno rozdielne ovplyvniť rôznymi antihypertenzívami, čo môže zohrávať podstatnú priamu úlohu. Dokonca aj za týchto podmienok zostáva znížovanie TK pravdepodobne rozhodujúce, pretože u pacientov s hypertenziou a KCHS v štúdiu ACTION si pokles TK o 14,6/7,6 mmHg v randomizovanej skupine k liečbe nifedipínom s pomalým uvoľňovaním v porovnaní s placebom spôsobilo s 38 % zníženie výskytu hospitalizácií pre SZ (304).

### 4.5 Randomizované štúdie založené na intermediárnych cieľových ukazovateľoch

Možnosť klinicky relevantných rozdielov v prospešných účinkoch rôznych tried antihypertenzív by sa nemala skúmať iba v štúdiách založených na príhodách. Subklinické orgánové postihnutie sa objavuje oveľa skôr než príhody a môže byť vnímavejšie (citlivejšie) k špecifickým účinkom rozličných antihypertenzív (274). Preto sú randomizované štúdie so subklinickým orgánovým postihnutím ako cieľovým ukazovateľom predmetom nasledujúcej diskusie.

#### 4.5.1 Srdce

Veľa štúdií pokračovalo v testovaní účinkov rôznych antihypertenzív pri hypertenzii s hypertrofiou LK väčšinou stanovenej echokardiograficky, ale iba málo z nich dodržiavalo prísne kritériá, aby výsledky boli hodnoverné. Keďže štúdie s hypertoniemi s hypertrofiou LK nemožno kontrolovať placebom, ale musia porovnávať aktívnu liečbu: 1. Nevyhnutné je zaradiť veľký počet pacientov, aby sa zaistila dostatočná sila na zistenie pravdepodobne malých rozdielov medzi terapiami. 2. Liečba musí trvať najmenej 9 – 12 mesiacov. 3. TK sa musí pri porovnávaných liečbach rovnako znížiť a 4. Musia sa prijať špeciálne opatrenia, aby sa zabránilo zníženiu regresii k priemeru a predpojatosti pri nezaslepenom poradí hodnotenia (347, 348). Pre limitáciu mnohých štúdií, metaanalýzy nemôžu poskytnúť nesporný dôkaz o výhodách špecifických liekových skupín (349).

Hodnovernejšie informácie poskytujú veľké a primerane dizajnované štúdie. Tri z nich (350 – 352) ukázali rovnakú regresiu pri ACEI (lizinopril, enalapril a fosinopril) a kalciových antagonistoch (amlodipín, nifedipín a amlodipín), jedna štúdia (347) preukázala rovnakú regresiu pri kandesartane (antagonista angiotenzínových receptorov) a enalapriľe (ACEI) a ďalšia štúdia (353) rovnakú regresiu masy LK pri terapii kalciovým antagonistom lacidipínom a betablokátorom atenololom. Niekoľko štúdií (354 – 356) ukázalo väčšiu regresiu s niekoľkými antagonistami angiotenzínových receptorov (valsartan, irbesartan a losartan) než pri betablokátoroch (atenolol vo všetkých štúdiách) a tento záver bol ešte posilnený veľkou echokardiografickou podštúdiou štúdie LIFE, ktorá zahrňala 960 pacientov a potvrdila signifikantne väčší ústup hypertrofie LK pri losartane než pri atenolole (357). Dve ďalšie veľké štúdie porovnávali fixnú kombináciu ACEI a diuretika (perindopril-indapamid) s betablokátorom atenololom alebo s ACEI enalaprilom. Kombinovaná liečba vyvolala väčší ústup masy LK spolu s nižším znížením TK (358, 359), čo významne korelovalo s väčším znížením centrálného TK (360). Ďalšie infomácie poskytli dve štúdie s magnetickou rezonanciou, v ktorých sa hodnotila masa LK. V relatívne rozsiahlej štúdiu (361) sa zistilo, že antagonist aldosterónu eplerenón a ACEI enalapril sú rovnako účinné a ich kombinácia je ešte účinnejšia než oba lieky osobitne (ale s väčším znížením TK). Menšia

štúdiá porovnávala antagonistu angiotenzinových receptorov (telmisartan) s betablokátorom s alfablokujúcim účinkom (karvedilol) a zistila signifikantne väčší účinok pri telmisartane pri rovnakom znížení 24-hodinového TK (362).

Informácie z adekvátnych štúdií ukazujú, že zníženie TK ktorýmkoľvek liekom alebo liekovou kombináciou môže mať za následok ústup zväčšenej masy LK. Rovnako účinné sú ACEI, antagonisy angiotenzinového receptora a kalciové blokátory a pravdepodobne aj antagonisy aldosterónu, pričom antagonisy angiotenzinového receptora sú nadradené betablokátorom. Pokiaľ ide o diuretiká, iba jediná štúdiá s adekvátnou silou (363) preukázala signifikantnú účinnosť indapamidu; tá istá štúdiá takisto ukázala nadradenosť indapamidu nad ACEI ACE enalaprilom. Toto je jediná štúdiá, v ktorej ACEI nespôsobil zníženie masy LK, takže nemožno urobiť žiadne závery týkajúce sa porovnania účinnosti diuretík s ACEI pri regresii hypertrofie LK.

Nedávne štúdie poskytli ďalšiu klinicky užitočnú informáciu: dve dlhodobé štúdie (353, 357) ukázali, že regresia hypertrofie LK dosahuje maximum o 2–3 roky. Veľká štúdiá LIFE bola schopná ukázať, že liečbou navodená regresia masy LK sa významne a nezávisle spoja so znížením počtu KV príhod, CMP a mortality zo všetkých príčin (57), čím sa potvrdili závery z iných dlhodobých observačných štúdií (61, 364, 365).

Záujem o fibrotickú zložku hypertrofie LK vzrástol dostupnosťou neinvasívnych metodík: dve nedávne randomizované kontrolované štúdie zaoberajúce sa regresiou hypertrofie LK (356, 347) boli reanalyzované technikou echorefektivity a zistili, že antagonista angiotenzinových receptorov losartan je v znížení indexu echorefektivity myokardiálnej fibrózy (217, 366) výraznejšie účinnejší než betablokátor atenolol (219), a kandesartan je rovnako účinný ako ACEI enalapril (367). Biochemické ukazovatele fibrózy, napríklad propeptid prokolagénu (typy I a III), klesajú u pacientov liečených losartanom, ale nie atenololom (219), čo ďalšia štúdiá nepotvrdila (368). V dvoch porovnávacích štúdiách poklesli natriuretické peptidy pri terapii losartanom a vzrástli pri terapii atenololom (356, 369), čo svedčí o opačných účinkoch na poddajnosť LK.

Z elektrokardiografických štúdií existujú dôkazy o odlišných účinkoch rôznych antihypertenzív na hypertrofiu LK. Štúdiá LIFE preukázala, že losartan mal významnejší účinok ako atenolol na regresiu elektrokardiografických ukazovateľov hypertrofie LK (370), čo súčasne potvrdila echokardiografická podštúdiá (357). Zmenšenie elektrokardiografických znakov hypertrofie pri liečbe sa signifikantne spájalo s nižšou KV morbiditou a mortalitou (195). V dvoch menších štúdiách sledujúcich vplyv na EKG znak hypertrofie LK bol iný antagonista angiotenzinových receptorov irbesartan účinnejší než atenolol (371) a ACEI enalapril účinnejší ako kalciový blokátor nisoldipín (372).

Oveľa menej informácií máme o účinkoch rôznych antihypertenzív na poruchy diastolickej funkcie, ktorá sa vyskytuje práve u hypertonikov, ale nie vždy sa spája s hypertrofiou LK (210). Dve štúdie, ktoré poukázali na väčší ústup masy LK pri liečbe antagonistami angiotenzinových receptorov (losartan, irbesartan) než pri atenolole, neboli schopné ukázať rozdielne účinky porovnávaných režimov liečby pomocou echokardiografického hodnotenia diastolickej funkcie (356, 373), ale ani jedna nevyžadovala zaradenie pacientov so znakmi diastolickej dysfunkcie. V súčasnosti prebiehajú veľké štúdie, ktoré majú ako primárny cieľový ukazovateľ diastolickej dysfunkcie LK.

Nedávno sa pozornosť sústredila na echokardiografické meranie veľkosti ľavej predsene, ako častého korelátu hypertrofie LK (374) a prediktora KV príhod (375) súčasne s dokazovaním, že an-

tihypertenzíva majú rôzny účinok na vznik fibrilácie predsiení (376). Dve veľké štúdie s hypertenziou ukázali (377, 378), že blokátory angiotenzinového receptora (losartan a valsartan) sa spájajú s nižšou incidenciou novo vzniknutej fibrilácie predsiení v porovnaní betablokátorom atenololom a kalciovým antagonistom amlodipínom. Nižší výskyt novovzniknutej fibrilácie predsiení sa takisto pozoroval v troch štúdiách so SZ, keď ACEI enalapril (379) alebo antagonisy angiotenzinového receptora, kandesartan (380) a valsartan, (381) sa porovnávali s placebom ako pridanou terapiou. V štúdií LIFE pokles incidencie fibrilácie predsiení koreloval s regresiou hypertrofie LK (382). Menšie štúdie sa venovali účinkom antagonistov angiotenzinového receptora na rekurujúcu fibriláciu predsiení u pacientov s predchádzajúcimi epizódami arytmie. Zaznamenali sa priaznivé účinky irbesartanu voči placebo (383) a losartanu oproti amlodipínu (384), lieky sa v oboch prípadoch pridali k amiodarónu. Takže existuje silný dôkaz o priaznivom účinku antagonistov angiotenzinových receptorov v porovnaní s betablokátorami, kalciovými antagonistami alebo placebom. Nie sú dostupné žiadne porovnávacie údaje medzi antagonistami angiotenzinového receptora a ACEI. Tu viac informácií možno očakávať z práve prebiehajúcich štúdií (385).

#### 4.5.2 Arteriálna stena a ateroskleróza

Metaanalýzy štúdií, ktoré ako cieľový ukazovateľ použili hrúbku intímy/medie karotickej tepny (386), sa robia ťažko, keďže medzi štúdiami existujú značné rozdiely: časť z nich nemá dostatočnú štatistickú silu na zhodnotenie malých rozdielov medzi meraniami, iné nepoužili vnútorné kontroly na zabránenie predpojatosti a znížovania priemeru, iné použili spoločnú karotídu ako jediný cieľový bod (index vaskulárnej hypertrofie), a preto ich iba ťažko možno analyzovať spolu s tými, ktoré použili zložený cieľový ukazovateľ, zahrňujúca bifurkáciu a/alebo vnútornú a. carotis (hodnovernejší ukazovateľ aterosklerózy).

Ak sa pracovalo so spoločnou karotídou, ani jedna z troch štúdií s aktívnou liečbou oproti placebo, nenašla väčšiu účinnosť ACEI (387, 388) alebo betablokátorov (389). Porovnanie rôznych antihypertenzív neukázalo odlišný účinok ACEI oproti tiazidovým diuretikám (390), ale ukázalo väčší účinok rôznych kalciových antagonistov oproti tiazidom (391), betablokátorom (220, 221) a ACEI (392). Teda súčasné dôkazy naznačujú, že kalciové antagonisy môžu mať väčší účinok na zhrubnutie (pravdepodobne hypertrofia) karotídy pri hypertenzii než ostatné antihypertenzíva.

Pokiaľ zložený cieľový ukazovateľ (zhrubnutie intímy/medie karotídy zahŕňa bifurkáciu a/alebo vnútornú karotídu – pravdepodobný ukazovateľ aterosklerózy), placebo kontrolované štúdie ukázali väčší účinok aktívnej liečby kalciovým antagonistom (393) a ACEI (394) a betablokátorom (389), čo možno naznačuje antiaterosklerotický účinok zníženia TK. Porovnanie rozličných antihypertenzívnych režimov, ktorými sa dosahujú podobné hodnoty TK, ukázalo väčšie účinky kalciových antagonistov než hydrochlórtiazidu (395), chlórtafidónu (222) a atenololu (220, 221), nedávna štúdiá však ukázala väčší účinok ACEI než tiazidového diuretika (390). Štúdiá ELSA (220, 221) zistila, že menšia progresia zhrubnutia intímy/medie karotickej artérie sa zhoduje s menšou progresiou a väčšou regresiou množstva plakov pri terapii lacidipínom v porovnaní s atenololom. Avšak zloženie steny karotídy vyšetrovanej pomocou echorefektivity (396), histologicky kontrolovanej, nepreukázalo signifikantne odlišné zmeny vyvolané lacidipínom alebo atenololom (397). Zdá sa, že existujú dostačujúce dôkazy o tom, že progresiu aterosklerózy v karotíde možno oddialiť znížením TK, avšak kalciové

blokátory majú väčšiu účinnosť než diuretiká a betablokátory a ACEI väčšiu než diuretiká.

Hoci rýchlosť pulzovej vlny je validnou klinickou metódou na zhodnotenie rozťažnosti veľkých artérií, existuje však nedostatok adekvátnych štúdií skúmajúcich účinky samotnej antihypertenzívnej liečby a rôznych terapeutických režimov na tento vaskulárny parameter. Veľa štúdií bolo malých, nekomparatívnych a nerandomizovaných, a preto možno ťažko urobiť záver, či popisovaný pokles rýchlosti pulzovej vlny (a tým i tuhosti) bol v dôsledku poklesu TK, či špecifických vlastností liekov alebo regresie k priemeru.

Množstvo malých, placebo kontrolovaných relatívne krátkotrvajúcich (iba niekoľko týždňov) štúdií naznačilo, že niekoľko antihypertenzív môže skutočne priaznivo ovplyvniť rýchlosť pulzovej vlny (398), ale pozorovaný pokles by mohol byť dôsledkom zníženia TK. Tieto závery sú posilnené nedávnou štúdiou s viac či menej intenzívnym znížením TK, pričom významné zníženie rýchlosti pulzovej vlny sa našlo iba v intenzívnejšie liečenej skupine (399). Či rôzne lieky majú rôzne účinky, je ešte stále nejasné; štyri nedávne komparatívne štúdie poskytli protichodné výsledky (400 – 403) pravdepodobne v dôsledku nedostatočnej štatistickej sily každej štúdie.

#### 4.5.3 Mozog a kognitívne funkcie

Existuje málo randomizovaných štúdií s antihypertenzívmi, ktoré použili mozgovú léziu a kognitívnu dysfunkciu ako cieľové body (404). Jedna malá podštúdiá štúdie PROGRESS objasnila účinok zníženia TK na progresiu postihnutia bielej hmoty (vyšetrenie magnetickou rezonanciou) a ukázala v skupine liečenej perindoprilom a indapamidom významné zníženie priemerného celkového objemu nových lézií pri znížení TK o 11/4 mmHg v porovnaní s placebo (405).

Štúdie, ktoré skúmajú kognitívne funkcie ako cieľové ukazovatele, sa zahrnuli do nedávnej metaanalýzy (406). Tri štúdie s 13 143 pacientmi, ktorí sa vyšetrili pomocou testu na zhodnotenie mentálneho stavu (Mini Mental State Evaluation Test) (283, 407, 408), zistili malé, ale významné zlepšenie pri znížení TK (porovnanie oproti placebo) o -4,8/-2,6 mmHg. Päť štúdií so 717 pacientmi skúmalo účinok zníženia TK na testovanie logickej pamäte (409 – 413) a zistilo, že zníženie TK o 3,2/1,5 mmHg (oproti placebo) sa spájalo so významne lepšími výsledkami testovania okamžitých a oneskorených úloh. Na druhej strane štyri randomizované štúdie s 2 396 pacientami (409 – 412, 414), ktoré analyzovali percepčné spracovanie a sekvenčné schopnosti zistili, že priemerné zníženie TK o 17,1/7,0 mmHg sa spájalo s malým, ale významným skrátením testu. Teda je zrejme, že zníženie TK môže zlepšiť vykonávanie skríningových testov zameraných na demenciu a pamäť, čo ďalej podporuje úžitok antihypertenzívnej liečby na cerebrovaskulárnu morbiditu. Avšak zníženie TK nemusí priaznivo ovplyvniť výkonnosť percepčného spracovania a schopnosť (kapacitu) učiť sa, čo naznačuje, že rôzne kognitívne funkcie môžu rôzne ovplyvniť. Treba však zdôrazniť, že štúdie, ktoré nepreukázali prospech v percepčnom spracovaní a v testovaní schopnosti učiť sa, sa spájali s oveľa vyšším znížením TK, a tým nemožno vylúčiť účinok zodpovedajúci tvaru písmena J (406). Možno uzatvoriť, že je veľa štúdií testujúcich kognitívne funkcie pri aktívnej antihypertenzívnej liečbe s placebo, ale je málo štúdií, ktoré porovnávali rôzne režimy antihypertenzívnej liečby navzájom. Neexistuje teda žiadny dôkaz o tom, či jedno antihypertenzívum je prospešnejšie pri ochrane kognitívnych funkcií než druhé. Jediná placebo kontrolovaná štúdiá, ktorá zistila významné zníženie výskytu demencie, bola štúdiá s kalciovým antagonistom nitrendipínom (275, 407).

#### 4.5.4 Renálna funkcia a ochorenie obličiek

Veľký počet randomizovaných štúdií skúmal účinky antihypertenzív na rozmanitosť cieľových ukazovateľov ochorenia obličiek, ako je mikroalbuminúria alebo proteinúria, miera glomerulovej filtrácie a renálne ochorenie v koncovom štádiu pri diabete, diabetická nefropatia, nediabetické renálne ochorenie alebo jednoduchá hypertenzia. Pri „horúcej“ diskusii o nedávnej metaanalýze (415 – 417) sa pre rozmanitosť klinických stavov a cieľových ukazovateľov, ako aj veľkosti a štatistickej sily štúdií, ukázalo, že skúmaný problém nie je ideálny pre metaanalýzy. Pravdepodobne najlepším spôsobom sú kritické prehľady dostupných údajov (418, 419).

Veľkým problémom je, či pri renálnom ochorení sa renálna funkcia lepšie zachová pri znížení TK pod hodnoty nekomplikovanej hypertenzie, t. j. skôr pod 130/80 mmHg než 140/90 mmHg. Hoci to všetky odporúčania uvádzajú (3, 30, 420), je dôležité poznamenať, že dôkazy zo štúdií, ktoré randomizovali pacientov s renálnym ochorením k viac či menej intenzívnej antihypertenzívnej liečbe, sú nedostačujúce. Dôkaz založený na dlhodobom sledovaní v rámci štúdie MDRD (421) ukazuje významné zmiernenie renálneho ochorenia v koncovom štádiu u randomizovaných pacientov s predominantne nediabetickou nefropatiou na hodnoty stredného TK < 92 mmHg (t. j. pod 120/80 mmHg) skôr než < 107 mmHg (t. j. pod 140/90 mmHg). V iných štúdiách randomizácia k týmto cieľom u pacientov s nediabetickou nefropatiou (318) alebo s diabetom (422) nebola sprevádzaná väčším zachovaním renálnej funkcie než randomizácia k o málo vyššiemu TK. V ďalšej štúdií s normotenznými diabetikmi neovplyvnilo zníženie TK < 120/80 mmHg pri liečbe valsartanom klírens kreatinínu viac, než menej intenzívna liečba s dosiahnutím hodnôt TK ľahko nad 120/80 mmHg, avšak práve pri agresívnej liečbe (423) sa priaznivo ovplyvnila exkrécia bielkovín do moču. V inej štúdií s nediabetickou nefropatiou nebolo ďalšie zníženie TK po pridaní kalciového antagonistu k ACEI (424) sprevádzané ďalším znížením incidence renálneho poškodenia a proteinúrie v koncovom štádiu. Pozitívne údaje zo štúdie MDRD sú posilnené retrospektívnymi a observačnými, analýzami štúdie IDNT (425) a ešte 11 štúdiami s nediabetikmi s renálnym postihnutím, ktoré ukázali, že zníženie systolického TK prinajmenšom na 120 mmHg môže byť prospešné (426). Zbytočnou môže byť debata o cieľovej hodnote TK na ochranu obličkových funkcií u diabetikov z pohľadu dostupného dôkazu o prospechu intenzívneho zníženia TK u týchto pacientov dokonca pod 130/80 mmHg pri sledovaní KV príhod (311, 422, 427 – 429).

Vo veľkom počte randomizovaných štúdií sa skúmali nefroprotektívne vlastnosti antihypertenzív, najmä ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora. Niekoľko placebo kontrolovaných štúdií ukázalo, že antagonisti angiotenzínového receptora, ACEI, alebo kombinácia nízkej dávky ACEI a diuretika odďaľujú progresiu renálneho ochorenia do koncového štádia alebo zabraňujú významnému vzostupu sérového kreatinínu a znižujú alebo zabraňujú mikroalbuminúrii alebo proteinúrii tak u pacientov s diabetickou, ako aj nediabetickou nefropatiou (308, 309, 428, 430 – 435). Antiproteinurický účinok oproti placebo sa potvrdil tiež pri užívaní spironolaktónu (436). Okrem jednej štúdie (430) vo všetkých ostatných placebo kontrolovaných štúdiách renálne účinky aktívnej liečby sprevádzalo o málo väčšie zníženie TK, ktoré môže byť, prinajmenšom čiastočne, zodpovedné za účinok na obličky. Ukázalo sa, že takisto kalciové blokátory (nitrendipín v štúdií SYST-EUR) lepšie ochraňujú renálnu funkciu než placebo (437).

Porovnanie rôznych aktívnych terapií poskytlo menej jasné výsledky. Dve štúdie, jedna u pacientov s proteinúriou pri diabetickej nefropatii (309), druhá pri nediabetickej nefropatii (317) ukázali pri

obličkovom ochorení v koncovom štádiu nadradenosť antagonistu angiotenzínového receptora alebo ACEI nad kalciovým antagonistom v oddialení koncového štádia obličkového ochorenia a signifikantné zníženie sérového kreatinínu, avšak post-hoc subanalýza štúdie ALLHAT ukázala u tých hypertonikov, ktorí mali zníženú renálnu funkciu na začiatku (ale proteinúria nebola známa) rovnakú incidenciu týchto cieľových ukazovateľov u pacientov liečených diuretikom, kalciovým antagonistom alebo ACEI (438). Štúdie skúmajúce zmeny glomerulovej filtrácie majú nekonzistentné výsledky, iba jedna štúdia preukázala v porovnaní s betablokátorom alebo kalciovým antagonistom (317, 318) signifikantne menší pokles pri ACEI, kým ostatné štúdie neboli schopné demonštrovať rozdielne účinky ACEI v porovnaní s kalciovým antagonistom (319, 422) alebo betablokátorom (316), alebo antagonistom angiotenzínového receptora (439) alebo – kalciového antagonistu spolu s diuretikami (438); rovnaký účinok kalciového antagonistu a diuretika tiež zistila iná štúdia (322).

Jasnejšie výsledky sa získali pri porovnávaní účinkov rôznych antihypertenzív na mikroalbuminúriu alebo proteinúriu. Blokátory angiotenzínového receptora sú účinnejšie v znížení vylučovania bielkovín do moču v porovnaní s betablokátorom (440) kalciovým antagonistom (441) alebo tiazidom (442) a antagonistom aldosterónu viac než kalciový antagonist (443) a ACEI viac než kalciový antagonist (432). Treba spomenúť aj rozdielne výsledky, keďže v troch štúdiách boli ACEI rovnako účinné ako kalciové antagonizy (319, 422, 444) alebo ako diuretikum v inej štúdii (445).

Predmetom záujmu je i niekoľko nedávnych štúdií, ktoré skúmali kombináciu antagonistu angiotenzínového receptora a ACEI (v porovnaní s monoterapiou). Štúdia COOPERATE referovala o zníženej progresii nediabetickej nefropatie pri kombinovanej liečbe v porovnaní s každou zložkou kombinovanej liečby v monoterapii bez rozdielu TK medzi liečebnými skupinami (446). Ďalšie štúdie však ukázali väčší antiproteinurický účinok pri kombinácii, ktorá väčšmi znižovala TK (447, 448). Pri titrovaní dávky ACEI na dosiahnutie toho istého zníženia TK ako pri kombinácii, sa nepozorovali žiadne rozdiely v antiproteinurickom účinku (449). Dostupné štúdie sa zaradili do nedávnej metaanalýzy (450), ktorá potvrdila väčší antiproteinurický účinok pri kombinovanej liečbe spojenj s väčším znížením TK. Na druhej strane, dve malé štúdie naznačujú, že veľmi vysoké dávky antagonistov angiotenzínového receptora môžu mať signifikantne väčší antiproteinurický účinok než štandardná dávka, bez akéhokoľvek zvýšenia antihypertenzívneho účinku (451, 452). Tieto štúdie by sa mali potvrdiť väčšími štúdiami.

#### 4.5.5 Novovzniknutý diabetes

Diabetes a hypertenzia sa často spájajú (453) a je známe, že ich kombinácia má neblahé následky (454). Obava, že niektoré antihypertenzíva môžu mať neželateľné metabolické účinky, urýchlila výskum (často post-hoc) incidencie novovzniknutého diabetu v štúdiách s antihypertenzívnou liečbou (455). Takmer všetky štúdie s antihypertenzívmi, ktoré použili ako cieľový ukazovateľ novovzniknutý diabetes, ukázali signifikantne vyššiu incidenciu u pacientov liečených diuretikami a/alebo betablokátorami v porovnaní s ACEI (313, 322, 327, 456) a antagonistami angiotenzínového receptora (307, 332, 457) alebo kalciovými antagonistami (315, 321, 322, 331). Nedávno sa ukázalo, že blokátory angiotenzínových receptorov (335) a ACEI (322) sa spájajú so signifikantne nižším počtom novovzniknutého diabetu než kalciové antagonizy. Nevedno, či lieky interferujúce s renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom majú reálny antidiabetogénny účinok, alebo či im jednoducho chýba diabetogénny účinok, ktorý majú betablokátor a diuretiká

a v menšej miere i kalciové antagonizy (455, 458). Jediná placebo kontrolovaná štúdia s antihypertenzívnou liečbou zaznamenala vznik nového diabetu. Bola to štúdia SHEP, kde sa vyššia incidencia diabetu pozorovala v aktívne liečenom ramene (s diuretikom a často betablokátorom) (459). Podľa nedávnej metaanalýzy (460) sa podobné pozorovania dosiahli v štúdiu MRC so staršími osobami (288), uvádza sa menšie množstvo novovzniknutého diabetu v placebovej skupine než v skupine s diuretikom či betablokátorom. Iné placebo kontrolované štúdie v podmienkach odlišných od hypertenzie (vysoké KV riziko, chronické srdcové zlyhávanie) takisto ukázali nižšiu incidenciu novovzniknutého diabetu u pacientov liečených ACEI (306, 461, 462) alebo antagonistami angiotenzínového receptora (463) než u pacientov liečených placebo, ale vo všetkých týchto štúdiách sa placebo (tak ako aj aktívna látka) pridalo k mnohým liekom, medzi ktorými na začiatku dominovali diuretiká a betablokátor a počas štúdie sa mohli meniť do neznámeho rozsahu. Ten istý skresľujúci faktor sťažuje interpretáciu recentného negatívneho nálezu v štúdiu DREAM (464): v tejto štúdiu sa podanie ramiprilu pacientom s porušenou glukózovou toleranciou nespájalo s nižšou následnou incidenciou diabetu než podávanie placebo. Takmer polovica pacientov v štúdiu DREAM mala hypertenziu a jedna tretina dyslipidémiu a veľký počet dostával rôzne typy antihypertenzív a hypolipemík. Pri nedávnej metaanalýze 22 štúdií s vyše 160 000 účastníkmi (460) sa zistilo, že spojitosť antihypertenzív s novovzniknutým diabetom je najnižšia pri antagonistoch angiotenzínového receptora a ACEI, v poradí nasledujú kalciové blokátory a placebo, betablokátor a diuretiká.

Liečbou navodený novovzniknutý diabetes nemusí mať tie isté nežiaduce prognostické účinky ako „spontánne“ vzniknutý diabetes. Toto tvrdenie sa zakladá na pozorovaniach počas kontrolovaných štúdií. Pacienti, u ktorých sa vyvinul diabetes, nemali vyššiu morbiditu než tí pacienti bez novo vzniknutého diabetu (322). Známe je, že KV komplikácie nasledujú vznik diabetu s časovým posunom viac než 10 rokov, čo je dlhšie než sú možnosti kontrolovaných randomizovaných štúdií (465).

Observačné štúdie s dlhším časovým obdobím (16 – 30 rokov) ukázali signifikantne vyššiu incidenciu KV komplikácií u pacientov so vznikom diabetu počas antihypertenzívnej liečby najmä diuretikami a/alebo betablokátorami (466 – 470). Pozoruhodnou výnimkou je 14-ročné sledovanie v rámci štúdie SHEP (459), počas ktorého sa novo vzniknutý diabetes u aktívne liečených pacientov (chlórtalidón, prípadne plus atenolol) nespájalo so zvýšenou mortalitou. Limitáciou už uvedených štúdií s dlhým obdobím sledovania je, že mikrovaskulárne cieľové ukazovatele, t. j. komplikácie vysoko spojené s hyperglykémiou, sa nezhodnotili. Sledovanie v dlhodobých štúdiách nemožno vykonávať pri kontrolovaných podmienkach a prekvapujúce faktory môžu byť časté a neznáme. Preto tvrdenie, že liečbou navodený a „spontánne“ vzniknutý diabetes môžu mať rôznu prognózu, nemožno potvrdiť, ani vyvrátiť. Pri chýbaní dôkazov vzbudzuje zvýšená incidencia diabetu v spojitosti s antihypertenzívmi záujem, ktorý by sa nemal ignorovať.

## 5. Terapeutický prístup

### 5.1 Kedy začať s antihypertenzívnou liečbou

Rozhodnutie, kedy začať s antihypertenzívnou liečbou by sa malo zakladať na dvoch kritériách: 1. Hodnote systolického a diastolického TK podľa klasifikácie uvedenej v **tabulke 1. 2**. Úrovní celkového KV rizika, čo je uvedené v **grafe 2**.

Všetci pacienti, u ktorých opakované merania TK preukážu hypertenziu 2. či 3. stupňa, sú definitívnymi kandidátmi na antihy-

pertenzívnu liečbu z dôvodu, ktorý bol uvedený v Odporúčaniach ESH/ESC z roku 2003 (3), že veľa placebom kontrolovaných štúdií ukázalo, že u pacientov s poklesom TK sa znížila incidencia KV chorobnosti a fatálnych príhod nezávisle od úrovne celkového rizika (t. j. stredné, vysoké a veľmi vysoké) (10, 23, 292, 471). Dôkaz pre prospech z liečby (medikamentózne) hypertonikov 1. stupňa je nedostačujúci, keďže špecifické štúdie nepriniesli výsledok. Nedávny poznatok zo štúdie FEVER o ochrannom účinku zníženia systolického TK na hodnotu menšiu ako 140 mmHg radšej ako málo nad 140 mmHg aj u hypertonikov v strednom (moderate) riziku (301) podporuje odporúčanie osobitne antihypertenzívnu intervenciu pri systolickom TK  $\geq$  140 mmHg.

Všetkých hypertonikov s 1. až 3. stupňom hypertenzie treba hneď pri podozrení alebo potvrdení hypertenzie upozorniť na zmenu životného štýlu, kým rýchlosť začatia liečby závisí od stupňa celkového KV rizika. V štúdií VALUE sa v liečebnom ramene u vysoko rizikových hypertonikov, u ktorých sa kontrola TK o málo oneskorila, prejavila tendencia k väčšiemu počtu KV príhod (335). U hypertonikov v štúdií ASCOT (ktorí mali ďalšie RF, hoci celkové KV riziko bolo menšie než u pacientov v štúdií VALUE) sa prospešný účinok liečby spojený s lepšou kontrolou TK prejavil počas niekoľkých mesiacov (472). Preto na obrázku 2 sa akceptuje kratší časový úsek na zhodnotenie indexu zmeneného životného štýlu, ako ho uvádzali minulé Odporúčania (3). Medikamentózna liečba by sa mala začať okamžite pri 3. stupni hypertenzie a rovnako aj pri 1. a 2. stupni, ak je celkové KV riziko vysoké alebo veľmi vysoké. U hypertonikov v 1. či 2. stupni so stredne závažným celkovým KV rizikom možno medikamentóznou liečbu oddialiť o niekoľko týždňov a pri 1. stupni bez iných RF (nízke pripočítateľné riziko) o niekoľko mesiacov. Avšak, ak u týchto pacientov pri nefarmakologických

intervenciách je kontrola TK nedostačujúca, je potrebné začať s medikamentóznou liečbou spolu so zmenou životného štýlu.

Keď vstupný TK je v rozmedzí vysokonormálneho tlaku 130 – 139/85 – 89 mmHg, rozhodnutie o medikamentóznej liečbe závisí najmä od stupňa rizika. Pri diabete, anamnéze cerebrovaskulárneho, koronárneho ochorenia či ochorenia periférnych artérií randomizované štúdie (238, 300, 302, 305, 319) ukázali, že antihypertenzívna liečba sa spája so znížením KV fatálnych a nefatálnych príhod, hoci v dvoch iných štúdiách u pacientov s KCHS sa nijaký prospech zo zníženia TK nepreukázal (306) alebo zníženie výskytu KV príhod sa prejavilo len vtedy, ak začiatková hodnota TK bola v rozmedzí hypertenzných hodnôt (304). Dokázalo sa, že u diabetikov s proteinúriou sa zníženie TK na veľmi nízke hodnoty ( $<$  125/75 mmHg) spája so znížením mikroalbuminúrie alebo proteinúrie (t. j. prediktorov renálneho poškodenia a KV rizika) (473) tak, ako aj so zníženou mierou progresie do závažnejšej proteinúrie. V tomto prípade, keď sú začiatkové hodnoty TK pod 140/90 mmHg, použijú sa lieky s priamym antiproteinurickým účinkom, ako sú blokátory renín-angiotenzínového systému (319, 474, 475). Potvrzuje to odporúčanie začať antihypertenzívnu medikamentóznou liečbu (spolu s intenzívnymi zmenami životného štýlu) aj u pacientov, ktorí nemajú TK zvýšený, ale je v rozmedzí vysokého normálneho (a niekedy normálneho) za predpokladu, že je prítomné KV ochorenie alebo diabetes. Nie je jasné či podobný terapeutický prístup (t. j. intenzívna zmena životného štýlu v kombinácii s antihypertenzívnou liečbou) môže byť prospešný i u pacientov s vysokým normálnym TK, ktorí sú vysoko rizikovní pre prítomnosť troch a viac RF pre MS, alebo orgánové postihnutie, nie je jasné. Treba zdôrazniť, že prospektívne observačné štúdie ukázali, že jedinci s vysokým normálnym TK majú vyššiu incidenciu KV ochore-

Krvný tlak (mmHg)					
Iné rizikové faktory Orgánové postihnutie alebo ochorenie	Normálny STK 120 – 129 alebo DTK 80 – 84	Vysoký normálny STK 130 – 139 alebo DTK 85 – 89	1. stupeň STK 140 – 159 alebo DTK 90 – 99	2. stupeň STK 160 – 179 alebo DTK 100 – 109	3. stupeň STK 180 alebo DTK 110
Žiadne iné rizikové faktory	Žiadna intervencia	Žiadna intervencia	Zmena životného štýlu počas niekoľkých mesiacov, potom lieková terapia, ak nie je TK pod kontrolou	Zmena životného štýlu počas niekoľkých týždňov, potom lieková terapia, ak nie je TK pod kontrolou	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
1 – 2 rizikové faktory	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu počas niekoľkých týždňov, potom lieková terapia, ak nie je TK pod kontrolou	Zmena životného štýlu počas niekoľkých týždňov, potom lieková terapia, ak nie je TK kontrolovaný	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
3 rizikové faktory, metabolický syndróm alebo orgánové postihnutie	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu + zväčšíť medikamentóznou liečbu	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
Diabetes	Zmena životného štýlu	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + medikamentózna liečba	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia
Kardiovaskulárne alebo renálne ochorenie	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia	Zmena životného štýlu + okamžitá medikamentózna terapia

**Obrázok 2** Začatie s antihypertenzívnou liečbou  
STK – systolický tlak krvi, DTK – diastolický tlak krvi

nia v porovnaní s ľuďmi s normálnym alebo optimálnym TK (7, 11, 33). Riziko vývoja hypertenzie je vyššie u osôb s vysokým normálnym, než u tých s normálnym alebo optimálnym TK, pri zvýšenom príspevku riziku (pri prítomnosti viacerých RF a MS) (31, 32, 69). Napokon, vznik hypertenzie sa môže o nejaký čas oddialiť podávaním antihypertenzíva (476). Proti týmto potenciálne priaznivým argumentom stoja negatívne výsledky štúdie DREAM (464), ktorá ukázala, že podávanie ramiprilu osobám s metabolickými poruchami (väčšinou pri vysokom normálnom krvnom tlaku, či hypertenzii 1. a 2. stupňa) napriek zníženiu TK signifikantne neoddiadlo vznik diabetu alebo neznižilo KV príhody. Žiaľ, štúdia DREAM nebola (dostatočne) výpovedná pre zhodnotenie účinkov na KV príhody a sú nevyhnutné dostatočne silné štúdie, aby objasnili tento dôležitý problém. Dovtedy osoby s vysokým KV rizikom v dôsledku iných faktorov než diabetes, ale s hodnotou TK stále vo vysokom normálnom rozmedzí, mali by intenzívne zmeniť životný štýl (vrátane ukončenia fajčenia) a TK treba starostlivo monitorovať kvôli relatívne vysokej možnosti progresie do hypertenzie (31, 32), ktorá bude potom vyžadovať medikamentóznú liečbu. Avšak lekári a pacienti môžu niekedy zvážiť antihypertenzívnu liečbu, najmä účinnejšiu v ochrane proti orgánovému poškodeniu, novo vzniknutej hypertenzii a novo vzniknutému diabetu. Opatrenia týkajúce sa zmeny životného štýlu a starostlivého monitoringu TK sú potrebné u osôb s normálnym TK a nízkym alebo miernym pridaným rizikom.

## 5.2 Ciele liečby (Panel 8)

Primárnym cieľom liečby hypertonika je dlhodobo dosiahnuť maximálne zníženie dlhodobého celkového rizika KV morbidity a mortality. Vyžaduje to liečbu všetkých zistených reverzibilných RF vrátane fajčenia, dyslipidémie, abdominálnej obezity alebo diabetu a vhodný manažment pridružených klinických stavov, ako aj liečbu zvýšeného TK *per se* (ako takého).

### Panel 8 Vyjadrenie stanoviska: Ciele liečby

- U hypertonikov je primárnym cieľom liečby dosiahnutie maximálneho zníženia dlhodobého celkového rizika kardiovaskulárneho ochorenia
- Toto si vyžaduje liečbu zvýšeného TK ako takého (*per se*) a zároveň všetkých pridružených reverzibilných rizikových faktorov
- Krvný tlak by sa mal znížiť u všetkých hypertonikov aspoň pod 140/90 mmHg (systolický/diastolický) a k nižším hodnotám, ak je tolerovaný
- Cieľový krvný tlak by mal byť < 130/80 mmHg u diabetikov a u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým rizikom, teda u takých, ktorí majú pridružené klinické stavy (cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu, renálna dysfunkcia, proteinúria)
- Napriek užívaniu kombinovanej liečby môže byť zníženie systolického TK < 140 mmHg obťažné a ešte viac, ak je cieľom hodnota < 130 mmHg. Prekážky možno očakávať u starých pacientov, diabetikov a všeobecne u pacientov s kardiovaskulárnym postihnutím
- Na ľahšie dosiahnutie cieľových hodnôt TK treba začať s antihypertenzívnu liečbou ešte pred vznikom signifikantného postihnutia kardiovaskulárneho systému

## 5.2.1 Cieľová hodnota tlaku krvi v celkovej populácii hypertonikov

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 (3) s istou rezervovanosťou odporúčali zníženie TK pod 140/90 mmHg u všetkých hypertonikov, keďže dôkazy zo štúdií o prospechu z dosiahnutia tohto cieľa boli obmedzené na pacientov s diabetom alebo predošlým KV ochorením a na post-hoc analýzu štúdie HOT (311), ktorá poukázala na najnižšiu incidenciu príhod pri hodnote TK okolo 138/83 mmHg. Na doplnenie údajov v odporúčaniach z roku 2003 (3) sa pridal nepriamy dôkaz z post-hoc analýz štúdií VALUE a INVEST, ktorý podporuje cieľ zníženia TK na < 140 mmHg. V štúdií VALUE (477) mali hypertonici „kontrolovaní“ pri liečbe (TK < 140/90 mmHg) signifikantne nižšiu incidenciu CMP, IM, SZ, ako aj KV morbidity a mortality než ostatní „nekontrolovaní“, nezávisle od ich antihypertenzívnej liečby. V štúdií INVEST (478) bol pomer nefatálnych a fatálnych KV príhod nižší u „kontrolovaných“, oproti „nekontrolovaným“ hypertonikom. Toto všetko je v súlade s výsledkami štúdií hypertonikov, ktorí dosiahli hodnoty TK < 140/90 mmHg, u ktorých bola KV morbidita a mortalita oveľa nižšia než u liečených, ale nekontrolovaných (479). Údaje získané mimo analýz randomizovaných štúdií treba interpretovať s opatrnosťou. Avšak treba zdôrazniť, že odporúčanie dosiahnuť cieľovú hodnotu TK pod 140/90 mmHg je teraz založené na priamych údajoch, keďže nedávna štúdia FEVER (301) ukázala, že hypertonici randomizovaní k aktívnej liečbe, ktorí dosiahli hodnoty TK 138,1/82,3 mmHg mali v porovnaní s pacientmi randomizovanými k placebo (ktorí zostali na hodnotách 141,6/83,9 mmHg) o 28 % nižší počet CMP, koronárnych príhod a KV mortality.

Existujú argumenty v prospech dosiahnutia hodnôt pod 140/90 mmHg, t. j. čím bližšie k optimálnemu TK, ak to pacient dobre toleruje. 1. Výsledky štúdie HOT (311) ukázali, že sa nezvyšilo KV riziko u pacientov randomizovaných do skupiny s najnižšími cieľovými hodnotami TK, zistenie, ktoré zodpovedá klinickej praxi, lebo stanovenie nižších cieľových hodnôt TK by umožnilo väčšiemu počtu osôb dosiahnuť aspoň tradičné ciele. 2. Observačné štúdie ukazujú priamy lineárny vzťah s KV príhodami pri hodnotách TK 115 – 110/75 – 70 mmHg bez dôkazu Fenoménu krivky v tvare písmena „J“ (7, 11). 3. Dôkaz, že dosiahnutie nižších cieľových hodnôt TK pri liečbe môže zvýšiť ochranu hypertonikov so zvýšeným rizikom, je uvedené ďalej.

## 5.2.2 Cieľové hodnoty tlaku krvi u diabetikov a u pacientov s vysokým, prípadne veľmi vysokým rizikom

S cieľom maximalizovať KV ochranu, u chorých s diabetom sa odporúča, aby antihypertenzívna liečba bola intenzívnejšia a cieľový TK by mal byť < 130/80 mmHg. Existuje spoľahlivý dôkaz o prospešnom účinku (zníženie makro- a mikrovaskulárnych komplikácií) väčšieho oproti menšiemu poklesu TK u diabetikov 2. typu, ako ukázali štúdie HOT a UKPDS (311, 427) a potvrdili štúdie ABCD (319, 422). Nedávna metaanalýza dostupných štúdií u diabetikov zistila zníženú incidenciu KV príhod (najmä CMP) oproti intenzívnej liečbe a pri medziskupinovom rozdiel medzi skupinami v systolickom TK v priemere 6,0 a v diastolickom TK 4,6 mmHg (296). Dôkaz o prínose zo striktného dodržiavania cieľovej hodnoty < 130/80 mmHg je obmedzenejší. Niekoľko randomizovaných štúdií preukázalo prospech zo zníženia diastolického TK na hodnoty veľmi blízke alebo aj nižšie ako 80 mmHg (311, 319, 422, 427), ale je dostupných veľmi málo údajov o priaznivom účinku zníženia systolického TK < 130 mmHg je dostupných veľmi málo údajov. 1. V štúdiách ABCD (319, 422) sa u diabetikov s hypertenziou alebo normotenzných dosiahli v každej skupine hodnoty TK 132 mmHg



a 128 mmHg a spájali sa s nižšou incidenciou celkovej mortality a CMP než v skupinách s menej precíznou kontrolou TK (systolický TK 138 a 137 mmHg). 2. Prospektívna observačná štúdia v rámci programu UKPDS zistila signifikantný vzťah medzi sledovaním systolického TK a incidenciou makro- a mikrovaskulárnych komplikácií u diabetikov s kontinuálnym nárastom komplikácií pri hodnotách > 120 mmHg (429).

Údaje, ktoré uprednostňujú nižšie cieľové hodnoty TK u pacientov s vysokým rizikom v dôsledku iných faktorov, ako je diabetes, sú rôzne. Najjasnejší dôkaz je u pacientov s predchádzajúcou CMP či tranzitorným ischemickým atakom, pretože v štúdií PROGRESS (283) osoby s anamnézou cerebrovaskulárneho ochorenia, u ktorých liečba znížila TK zo 147/86 mmHg na 138/82 mmHg, ukázala 28 % zníženie rekurencie CMP a 26 % zníženie incidencie veľkých KV príhod v porovnaní s placebom, pri ktorom bolo zníženie TK zanedbateľné. Významný KV prínos sa ukázal aj u normotenzných pacientov, u ktorých sa pri liečbe znížil TK na 127/75 mmHg. Navyše v nedávnej post-hoc analýze údajov zo štúdie PROGRESS sa ukázal významný pokles incidencie rekurentnej CMP (osobitne hemoragickej) až pri dosiahnutí hodnoty systolického TK okolo 120 mmHg (480). Dôkazy slabej štatistickej sily sú dostupné pre iné vysokorizikové skupiny. V post-hoc analýze podskupiny štúdie HOT (481) sa väčšie zníženie diastolického a systolického TK (82 oproti 85 mmHg a 142 – 145 oproti 145 – 148 mmHg) spájalo s väčším prospechom u pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým celkovým KV rizikom (50 % populácie štúdie HOT), ale nie u pacientov s nižšou úrovňou rizika. V placebom kontrolovaných štúdiách u prežívajúcich po IM podávanie betablokátorov alebo ACEI (482, 483) znížilo incidenciu rekurujúceho IM a smrti aj pri normálnom TK. Kvôli protektívnemu účinku týchto liekov *per se*, sa TK zriedkavo považoval za možný mechanizmus, často sa neuvádzal, ak sa uviedol, bol nižší v aktívnej liečebnej než v placebovej skupine. Už v stati 5.1 sa uviedlo, že väčšina placebom kontrolovaných štúdií u pacientov s AP alebo KCHS (302, 304, 305) poskytla dôkaz o zníženej incidencii KV príhod znížením TK pod nízke hodnoty (EUROPA: 128/78 skôr než 133/80 mmHg; ACTION – hypertonici: 137/77 mmHg skôr než 144/81 mmHg; CAMELOT: 124/76 mmHg skôr než 130/77 mmHg), hoci v inej štúdií s pacientmi s anginou pectoris podobné cieľové zníženie TK (129/74 mmHg skôr než 132/76 mmHg) neprineslo nijaký ďalší prospech (306).

Neexistujú žiadne dostačujúce KV údaje, na základe ktorých možno u pacientov s nediabetickým renálnym ochorením odporučiť nižší cieľový TK, avšak dostačujúce, hoci nie nezvratné dôkazy naznačujú, že hodnoty nižšie než 130/80 mmHg môžu pomôcť pri ochrane renálnej funkcie, najmä v prítomnosti proteinúrie (pozri stať 4.5.4).

Toto a väčšie zníženie TK počas liečby v nemocnici v porovnaní s 24-hodinovými hodnotami TK poukazujú pravdepodobne, že optimálny cieľový TK sa veľmi neodlišuje pri meraní v a mimo ordinácie (ambulancie).

### 5.2.3 Ciele domáceho a ambulantného monitorovania tlaku krvi

Z prognostického hľadiska stúpa dôležitosť domáceho a ambulantného monitorovania TK, preto sa tieto merania využívajú stále častejšie na hodnotenie účinnosti liečby. Čo sa týka ambulantného monitorovania TK, tento prístup je podporovaný dôkazom, že pri podobne dosiahnutých hodnotách TK v ordinácii sa nižšie hodnoty TK počas ambulantného monitorovania sa spájajú s nižším výskytom KV príhod (88). Neexistuje však dôkaz o tom, aké hodnoty TK v domacom prostredí a ambulantne 24-hodinové

monitorovaného TK možno považovať za optimálne. TK nameraný doma a ambulantne 24-hodinový monitorovaný TK sú o niekoľko mmHg nižšie než hodnoty TK v ordinácii (ambulancii) (tabuľka 5), avšak tieto rozdiely sú proporcionálne k hodnote TK v ambulancii (484), t. j. sú obvykle vyššie, ak je TK v ordinácii vysoký a nižšie pri nižšej hodnote TK v ordinácii, čo predstavuje liečebný cieľ (77). Toto a väčšie zníženie TK počas liečby v nemocnici v porovnaní s 24-hodinovými hodnotami TK pravdepodobne poukazujú, že optimálny cieľový TK sa veľmi neodlišuje pri meraní v a mimo ordinácie (ambulancie) (485).

### 5.2.4 Závěry

Na základe súčasných dôkazov možno odporučiť, aby sa u všetkých hypertonikov TK znížil minimálne pod 140/90 mmHg a k nižším hodnotám, ak ich pacient bude tolerovať.

Antihypertenzívna liečba má byť agresívnejšia u diabetikov, u ktorých je cieľová hodnota < 130/80 mmHg javí ako primeraná. Podobné cieľové hodnoty by sa mali osvojiť pre osoby s anamnézou cerebrovaskulárneho ochorenia a prinajmešom by sa mali zväziť u pacientov s KCHS. Hoci môžu existovať rozdiely medzi jednotlivými pacientmi, riziko hypoperfúzie vitálnych orgánov je veľmi nízke, okrem epizód posturálnej hypotenzie, ktorej sa treba vyhnúť, najmä u starých pacientov a diabetikov. Existencia krivky v tvare písmena „J“, ktorá vyjadruje vzťah medzi príhodami a dosiahnutým TK, sa už suponovala z výsledkov post-hoc analýz (486 – 490), ktoré uvádzali narastajúcu mieru príhod pri úplne nízkom diastolickom TK. Randomizované štúdie s pacientmi po IM alebo s chronickým SZ, u ktorých betablokátor alebo ACEI znížili incidenciu KV príhod napriek zníženiu TK z už veľmi nízkych vstupných hodnôt systolického a diastolického TK (482, 491), poskytli ďalší dôkaz, že inflexia krivky sa môže vyskytnúť iba pri hodnotách TK oveľa nižších, než tých pri intenzívnej antihypertenzívnej liečbe.

Napriek širokému používaniu kombinovanej liečby viacerými liekmi, zostal vo väčšine štúdií dosiahnutý priemerný systolický TK na hodnote nad 140 mmHg (492) a rovnako aj v štúdiách dosahujúcich priemerné hodnoty TK < 140 mmHg. Hodnotu TK < 140 mmHg dosiahlo 60 – 70 % sledovaných pacientov. U diabetikov sa pri liečbe priemerné hodnoty TK pod 130 mmHg nedosiahli (492), okrem štúdie ABCD s normotonikmi, ktorej sa zúčastnili pacienti so vstupným normálnym alebo vysoko normálnym TK (319). Dosiahnutie odporúčaných cieľových hodnôt TK môže byť preto ťažké a obťažnosť môže byť ešte väčšia pri vyššom vstupnom TK a u starších, pretože s vekom sa systolický TK zvyšuje závisle od zvýšenia tuhosti a fibrózy steny aorty. Existuje aj ďalší dôkaz zo štúdií, že pri tom istom, alebo ešte väčšom použití kombinovanej liečby zostáva dosiahnutý systolický TK u diabetikov obvykle o málo vyšší než u nediabetikov (249, 428, 493).

### 5.3 Náklady – účinnosť antihypertenzívnej terapie

Niekoľko štúdií ukázalo, že u vysoko alebo veľmi vysoko rizikových pacientov efektívnosť liečby hypertenzie prevyšuje náklady, t. j. zníženie incidencie KV ochorení a smrti vyvažuje náklady na liečbu napriek celoživotnému trvaniu liečby (494). Pravdepodobné je, že prospech je ešte väčší, ako ten, ktorý sa vypočíta z počtu príhod liečbou zachránených počas jedného roka a vyjadrený pomocou takzvaného čísla potrebného k liečbe alebo „NNT“ (number needed to treat) (495). 1. V niekoľkých placebom kontrolovaných štúdiách podstatná väčšina pacientov randomizovaných k placebo dostávala liečbu a skupina pacientov priradených k aktívnej liečbe sa z nej vylúčila a pokračovala ďalej, a títo pacienti boli považovaní

za súčasť originálnych skupín podľa princípu „intention-to-treat“ (273). 2. Niektoré štúdie ukázali, že rozdiel v incidencii príhod medzi liečenou a placebovou skupinou progresívne narastá počas niekoľkých málo rokov trvania štúdie, z čoho vyvstáva možnosť väčšieho dlhodobého protektívneho účinku zníženia TK. 3. Pri kalkulácii počas liečebnej periódy trvajúcej päť rokov sa môže u mladších nízkorizikových hypertonikov relatívne malý prospech zvýšiť v ďalších rokoch života v porovnaní so staršími vysoko rizikovými pacientami (274). Značí to, že u mladších pacientov môže štatistická informácia poskytnúť lepšie zhodnotenie prospechu než údaje získané v štúdiách (496). U mladých pacientov nie je účelom liečby prevencia nepravdepodobnej príhody alebo smrti v nasledovných málo rokoch, ale skôr prevencia vzniku a/alebo progresie orgánového postihnutia, ktoré počas dlhého obdobia premení nízkorizikových pacientov na pacientov vo vyššom riziku. Niekoľko štúdií s antihypertenzívnou liečbou, najmä štúdie HDFP (312) a HOT (497) ukázali, že napriek intenzívnemu zníženiu TK zostáva incidencia KV ochorení oveľa vyššia u hypertonikov vo vysokom riziku alebo hypertonikov s komplikáciami ako u hypertonikov so vstupným nízkym alebo stredne závažným rizikom. Naznačuje to, že môže byť obťažné zvrátiť niektoré zo zmien hlavných KV rizík a že obmedzenie antihypertenzívnej liečby a pacientov vo vysokom alebo veľmi vysokom riziku nezodpovedá optimálnej stratégii. Napokon náklady na medikamentóznou liečbu hypertenzie sú často v kontraste s opatreniami týkajúcimi sa zmeny životného štýlu, ktoré sa považujú za nenákladné. Avšak skutočná realizácia a tým aj účinnosť zmien životného štýlu si vyžaduje psychickú podporu, poradenstvo, ktorých náklady nemusia byť zanedbateľné (498, 499).

## 6. Liečebné stratégie

### 6.1 Zmeny životného štýlu (Panel 9)

S opatreniami týkajúcimi sa životného štýlu treba začať kedykoľvek a u všetkých pacientov, vrátane osôb s vysokým normálnym TK a u pacientov, ktorí vyžadujú medikamentóznou liečbu. Účelom je zníženie TK, kontrola ostatných RF a klinických stavov a zníženie počtu a dávok antihypertenzív. Medzi opatrenia týkajúce sa životného štýlu, o ktorých je všeobecná zhoda, že znižujú TK alebo KV riziko a ktoré treba zväziť u všetkých pacientov, patria: 1. Ukončenie fajčenia. 2. Zníženie hmotnosti pri nadhmotnosti. 3. Zmiernenie konzumácie alkoholu. 4. Fyzická aktivita. 5. Zníženie príjmu soli. 6. Zvýšenie príjmu ovocia a zeleniny a zníženie príjmu saturovaného a celkového tuku (500). Zdravé stravovacie návyky sa majú vždy podporovať. Avšak opatrenia týkajúce sa životného štýlu sa ukázali nedostatočné pri prevencii KV komplikácií u hypertonikov a ich dlhodobé osvojenie a uplatnenie je stále slabé (501). Nesmú nikdy oddialiť začatie medikamentóznej liečby, najmä u rizikových pacientov.

#### 6.1.1 Ukončenie fajčenia

Fajčenie spôsobuje akútne zvýšenie TK a srdcovej frekvencie, ktoré pretrvávajú viac ako 15 minút po vyfajčení jednej cigarety (502). Mechanizmom je pravdepodobne stimulácia sympatikového nervového systému na centrálnej úrovni a v nervových zakončeniach, ktorá je zodpovedná za zvýšenie katecholamínov v plazme paralelne so zvýšením TK (503, 504). Paradoxne niekoľko epidemiologických štúdií ukázalo, že TK bol medzi fajčiarimi taký istý alebo nižší než u nefajčiarov (505). Štúdie s ambulatným monitorovaním TK ukázali, že tak neliečení hypertonici, ako aj normotenzní fajčiari mali vyššie denné hodnoty TK v porovnaní s nefajčiarimi (506 – 508) a tento postup bol výrazný najmä u silných fajčiarov (502). Fajčenie sa uvádzalo ako prediktívny faktor budúceho zvýšenia systolického

### Panel 9 Vyjadrenie stanoviska: Zmena životného štýlu

- S opatreniami týkajúcimi sa životného štýlu treba začať kedykoľvek a u všetkých pacientov, vrátane tých, ktorí vyžadujú medikamentóznou liečbu. Účelom je zníženie TK, kontrola ostatných rizikových faktorov a zníženie počtu dávok antihypertenzív
- Zmena životného štýlu je vhodná u jedincov s vysoko normálnym krvným tlakom a ďalšími rizikovými faktormi za účelom zníženia vzniku hypertenzie
- Opatrenia týkajúce sa životného štýlu, ktoré znižujú krvný tlak alebo kardiovaskulárne riziko, sú:
  - ukončenie fajčenia
  - zníženie hmotnosti (alebo stabilizácia hmotnosti)
  - zníženie nadmerného príjmu alkoholu
  - fyzická aktivita
  - zníženie príjmu soli
  - zvýšenie príjmu ovocia a zeleniny a zníženie príjmu saturovaného tuku a celkového príjmu tuku
- Odporúčania týkajúce sa životného štýlu nemôžu byť okrajové, ale sa musia zakladať na primeranej periodickej sa opakujúcej odbornej podpore
- Pretože dlhodobá spolupráca pri zmene životného štýlu je slabá a odpoveď TK je nestála, pacientov pri nefarmakologickej liečbe treba starostlivejšie kontrolovať a v prípade potreby treba začať s antihypertenzívnou liečbou

TK (509), ale ani v jednej štúdií (510) sa nezistil nezávislý chronický účinok fajčenia na TK, a ukončenie fajčenia neznižilo TK (511).

Fajčenie je silným KV rizikovým faktorom (512) a ukončenie fajčenia je pravdepodobne jednoduchým a najúčinnjším opatrením pri prevencii veľkého počtu KV ochorení vrátane CMP a IM (512 – 514). Potvrdzujú to pozorovania, že tí, ktorí prestanú fajčiť ešte pred dosiahnutím stredného veku, majú takú istú predpokladanú dĺžku života ako celoživotní nefajčiari (515, 516). Preto fajčiari s hypertenziou treba poučiť o ukončení fajčenia.

V prípade potreby možno zväziť nikotínovú náhradu (517) alebo terapiu bupropiónom, keďže sa javia, že uľahčujú ukončenie fajčenia (518). Vareniklín je nový selektívny parciálny agonista nikotínového acetylcholinového receptora, ktorý sa vyvinul špeciálne na ukončenie fajčenia, má dokumentovanú krátkodobú a dlhodobú účinnosťou oproti placebo (519). Pasívne fajčenie spôsobuje nárast rizika koronárnych a iných chorôb v súvislosti s fajčením (520, 521). Expozícia pasívnemu fajčeniu môže klesnúť v tých krajinách, kde sa prijali opatrenia na ochranu nefajčiarov a exfajčiarov. Je žiadateľné, aby sa tak stalo v celej Európe.

#### 6.1.2 Striedmosť v konzumácii alkoholu

Veľa štúdií ukázalo spojitosť v tvare písmen „U“ alebo „J“ medzi mortalitou a konzumáciou alkoholu. Lahká až mierna konzumácia alkoholu viedla k zníženej mortalite v porovnaní s nekonzumentmi alkoholu, kým ťažká alkoholici majú narastajúcu mieru úmrtia (522), ale tento vzťah sa nedávno podrobil metaanalýze z dostupných údajov (523). Vzťah medzi konzumáciou alkoholu, hodnotami TK a prevalenciou hypertenzie v populácii je lineárny (524). Vysoký príjem alkoholu sa spája s vysokým rizikom CMP

(525), osobitne pri nadmernom pití počas večierok alkohol oslabuje účinok antihypertenzívnych liekov, ale tento účinok je čiastočne reverzibilný počas 1 – 2 týždňov pri zmiernení pitia alkoholu až o 80 % (526). U ťažkých alkoholikov (päť alebo viac štandardných dávok denne) môže dôjsť k zvýšeniu TK po náhlom prerušení príjmu alkoholu a v takýchto prípadoch sa môže diagnostikovať hypertenzia na začiatku týždňa, ak cez víkend došlo k zvýšenému príjmu alkoholu. Štúdie ukázali signifikantné zníženie systolického i diastolického TK (500) pri znížení príjmu alkoholu. Mužov s hypertenziou, ktorí konzumujú alkohol, treba poučiť o znížení jeho príjmu na 20 – 30 g etanolu denne a ženy s hypertenziou na 10 – 20 g etanolu denne. Treba ich upozorniť na zvýšené riziko CMP, ktorá súvisí s nadmerným pitím na večerných zábavách.

### 6.1.3 Reštrikcia príjmu sodíka

Epidemiologické štúdie naznačujú, že príjem soli podporuje zvýšenie TK a prevalenciu hypertenzie (527, 528). Randomizované kontrolované štúdie s hypertonikmi (500) ukazujú, že zníženie príjmu sodíka o 80 – 100 mmol denne (4,7 – 5,8 g chloridu sodného) zo začiatočného príjmu asi 180 mmol (10,5 g chloridu sodného) denne znižuje TK v priemere o 4 – 6 mmHg (529 – 533), hoci s veľkou variabilitou medzi pacientmi. Reštrikcia sodíka môže mať vyšší anti-hypertenzívny účinok pri kombinácii s inými diétnymi opatreniami (500) a môže znížiť dávky a počet antihypertenzív. Účinok reštrikcie sodíka na TK je vyšší u čiernej rasy, ľudí v strednom veku a starších ľudí, ako aj u osôb s hypertenziou, diabetom alebo s chronickým obličkovým ochorením, t. j. v skupinách, ktoré majú menej responzívny renín-angiotenzín-aldosterónový systém (534), ktorého aktivácia spolu s aktiváciou sympatika (535, 536) môže brániť zníženiu TK pri reštrikcii sodíka. Pri diéte s reštrikciou príjmu soli treba pacientom poradiť, aby dodatočne neprisáľali a aby sa vyhýbali presoleným jedlám (hotovým jedlám) a konzumovali viac jedál pripravených priamo z prírodných ingrediencií obsahujúcich viac draslíka (537). Nadmerný príjem soli môže spôsobiť rezistentnú hypertenziu. Odporúčaná adekvátna denná dávka sodíka sa nedávno redukovala zo 100 na 65 mmol/deň, čo zodpovedá množstvu 3,8 g chloridu sodného denne, čo môže byť v súčasnosti ťažšie dosiahnuteľné. Odporúčaná dávka príjmu, ktorý možno dosiahnuť, je menej než 5 g chloridu sodného za deň (85 mmol denne) (538).

### 6.1.4 Iné diétné zmeny

Počas posledných 10 rokov sa ukazuje, že zvýšený príjem draslíka a diétna odporúčania založené na diéte DASH (diéta bohatá na ovocie, zeleninu, nízkoenergetické mliečne výrobky so zníženým obsahom cholesterolu, ako aj nasýteného a celkového tuku) (539) takisto znižujú TK. Niekoľko malých klinických štúdií a ich metaanalýzy dokumentovali, že vysoká dávka omega-3 nenasýtených mastných kyselín (bežne nazývaných rybí olej) môžu znížiť TK u hypertonikov, hoci účinok možno vidieť až pri relatívne vysokých dávkach ( $\geq 3$  g denne) (500, 540, 541). U hypertonikov boli priemerné poklesy systolického TK o 4 mmHg a diastolického TK o 2,5 mmHg (542). Pokiaľ ide o zvýšený príjem samotnej vlákniny (534, 544), údaje sú nedostačujúce na to, aby sa odporučila na zníženie TK. Suplementácia kalcia alebo magnézia (500, 545, 546) sa navrhovala na zníženie TK, ale údaje nie sú úplné a je potrebný ďalší výskum pred odporúčaním iných špecifických diét vrátane tých s modifikovaným obsahom uhľohydrátov (500, 547, 548). Všeobecne treba hypertonikov oboznámiť s tým, aby prijímali viac ovocia a zeleniny (štyri až päť porcií alebo 300 gramov zeleniny denne) (549), viac rýb (550) a znížili príjem nasýteného tuku a cholesterolu. Vhodné je poradiť sa s dietológom.

### 6.1.5 Redukcia hmotnosti

Hlavným dôkazom z observačných štúdií je priama spojitosť telesnej hmotnosti s krvným TK (551). Nadbytočný telesný tuk predisponuje k zvýšenému TK a hypertenzii (552). Existuje takisto dôkaz, že pokles hmotnosti znižuje TK u obeznych pacientov a má prospešné účinky na pridružené RF, ako je inzulínová rezistencia, diabetes, hyperlipidémia, hypertrofia LK a obštrukčné spánkové apnoe. V metaanalýze dostupných štúdií bol priemerný pokles systolického TK (4,4 mmHg) a diastolického (3,6 mmHg) TK spojený s priemernou stratou hmotnosti o 5,1 kg (553). V ďalšej analýze podskupiny bolo zníženie TK u nehypertonikov podobné, ako aj hypertonikov, ale bolo vyššie u tých, ktorí viac schudli. V rámci analýzy štúdie s odpoveďou na dávku (554, 555) a prospektívnych observačných štúdií (556) sa takisto dokumentuje, že väčší úbytok hmotnosti vedie k väčšiemu zníženiu TK. Miernou redukciou hmotnosti s alebo bez zníženia príjmu sodíka možno predísť hypertenzii u osôb s nadhmotnosťou s vysoko normálnym krvným tlakom (557) a môže uľahčiť liečbu smerom nadol („stepdown“) a prerušenie terapie (558, 559). Pretože u osôb v strednom veku telesná hmotnosť často ukazuje progresívny nárast (0,5 – 1,5 kg ročne), treba hmotnosť stabilizovať.

### 6.1.6 Telesná námaha

Nedostatok fyzickej námahy je silným prediktorom KV mortality nezávislej od TK a iných RF (560). Závěry nedávnej metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných štúdií (561) ukázali, že dynamická aeróbna záťaž znižuje pokojový systolický i diastolický TK o 3,0/2,4 mmHg a denné ambulantné monitorovanie TK o 3,3/3,5 mmHg. Pokles pokojového TK bol výraznejší v skupine hypertonikov (-6,9/-4,9 mmHg) než u normotonikov (-1,9/-1,6 mmHg). Aj mierna záťaž znížila TK (562) a tento druh záťaže takisto znížil telesnú hmotnosť, telesný tuk a obvod pása a zvýšil inzulínovú sensitivitu, ako aj hodnoty HDL cholesterolu. Dynamické odporové cvičenie znížilo pokojový TK o 3,5/3,2 mmHg (563). Pacientov so sedavým spôsobom života treba upovedomiť, aby pravidelne cvičili so stredne veľkou intenzitou a pravidelne, napríklad 30 – 45 minút denne (564). Typ záťaže by mal byť kombináciou vytrvalostnej fyzickej záťaže (chôdza, jogging, plávanie) doplnenej o odporové cvičenie (144, 564, 565). Rozsah plánovanej záťaže bude závisieť od predtréningového zhodnotenia KV stavu, symptómov pacienta, celkového KV rizika a pridružených klinických stavoch. Intenzívne izometrické cvičenie, ako je dvíhanie ťažkých bremien, môže mať značný presorický účinok a treba sa mu vyhnúť. Pri zlej kontrole hypertenzie by sa malo odložiť záťažové testovanie, ako aj vyhýbať sa ťažkej telesnej námahe, až po adekvátnu kontrolu TK pri medikamentóznej liečbe (566).

## 6.2 Farmakologická liečba (Panely 10 a 11)

### 6.2.1 Výber antihypertenzív

Veľký počet randomizovaných štúdií s antihypertenzívnou liečbou porovnávajúcich aktívnu liečbu oproti placebo a porovnávajúcich rozličné liečebné režimy založené na rôznych zložkách potvrdil závery Odporúčaní ESH/ESC z roku 2003 (3), že: 1. Hlavné prínosy antihypertenzívnej liečby sú zo zníženia TK *per se* a sú nezávislé od druhu antihypertenzíva a 2. Tiazidové diuretiká (ako aj chlórtafidon a indapamid), betablokátoary, kalciové antagonisty, ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora môžu adekvátne znížiť TK a významne znížiť KV príhody. Preto sú tieto všetky lieky vhodné na začatie a udržanie antihypertenzívnej liečby či už v monoterapii alebo v kombináciách. Každá z odporúčaných anti-

### Panel 10 Vyjadrenie stanoviska: Voľba antihypertenzíva

- Hlavným prospechom antihypertenzívnej liečby je zníženie TK *per se*
- Päť veľkých tried antihypertenzív – tiazidové diuretiká, kalciové blokátory, ACE inhibítory, antagonizy angiotenzínového receptora a betablokátory – je vhodných na začatie a pokračovanie antihypertenzívnej liečby, samé alebo v kombinácii. Betablokátory, najmä v kombinácii s tiazidovými diuretikami, sa nemajú používať u pacientov s metabolickým syndrómom alebo s vysokým rizikom vzniku diabetu
- Pretože mnohí pacienti potrebujú viac ako jedno antihypertenzívum, zisťovanie, ktorú triedu lieku treba použiť ako prvú, je často zbytočné. Viac-menej je veľa stavov, pri ktorých existuje dôkaz pre uprednostnenie niektorej skupiny liekov pred inými, či už v úvode liečby alebo v rámci kombinovanej liečby
- Pri voľbe špecifického lieku alebo kombinácie a pri vyhnutí sa iným, treba brať do úvahy toto:
  1. Predchádzajúcu priaznivú alebo nepriaznivú skúsenosť pacienta s danou skupinou liekov
  2. Účinok liekov na kardiovaskulárne rizikové faktory v spojitosti s kardiovaskulárnym rizikovým profilom pacienta
  3. Prítomnosť subklinického orgánového poškodenia, klinického kardiovaskulárneho ochorenia, renálneho ochorenia alebo diabetu, ktoré by mali byť liečené prednostne určitými skupinami liekov (panel 11 a tabuľka 6)
  4. Prítomnosť iných porúch, ktoré obmedzujú použitie určitej skupiny antihypertenzív (tabuľka 7)
  5. Možnosti interakcií s liekmi, ktoré sa užívajú pre iné dôvody
  6. Náklady na lieky, či zo strany pacienta alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, avšak tieto nemajú nikdy prevažovať nad účinnosťou, tolerovateľnosťou a ochranou pacienta
- Neustála pozornosť sa má venovať vedľajším účinkom liekov, pretože sú najčastejšou príčinou nespokojnosti. Čo sa týka nežiaducich účinkov, lieky nie sú rovnaké, pre každého pacienta sú iné
- Hypotenzný účinok znižujúci TK by mal pretrvať 24 hodín, čo možno skontrolovať meraním TK v ordinácii alebo doma v čase jeho najnižších hodnôt (trough) alebo ambulantným monitorovaním TK
- Pre jednoduchosť liečby treba uprednostniť lieky s 24-hodinovým účinkom, ktoré sa podávajú jedenkrát denne, lebo zlepšujú spoluprácu pacienta

hypertenzív má špecifické vlastnosti. Výhody a nevýhody sú predmetom diskusie v nasledovných odstavcoch, aby sa lekári mohli rozhodnúť pre najlepšiu voľbu u daného pacienta. V časti 4.4.5 sme sa zmienili, že v dvoch nedávnych veľkých štúdiách (330, 332) a v nedávnej metaanalýze (343) mali betablokátory zníženú schopnosť ochrany proti CMP, hoci sú rovnako účinné v ochrane pred koronárnymi príhodami a mortalitou. Podávanie betablokátorov sa

### Panel 11 Vyjadrenie stanoviska: Antihypertenzívna liečba: uprednostňované lieky

#### Subklinické orgánové poškodenie

hypertrofia ľavej komory	ACEI, CaA, ARB
asymptomatická ateroskleróza	CaA, ACEI
mikroalbuminúria	ACEI,ARB
renálna dysfunkcia	ACEI,ARB

#### Klinická príhoda

prekonaná cievna mozgová príhoda	akékoľvek antihypertenzívum
prekonaný infarkt myokardu	BB, ACEI, ARB
angína pectoris	BB,CaA
srdcové zlyhanie	diuretiká, BB, ACEI, ARB, lieky s antialdosterónovým účinkom

#### Fibrilácia predsiení

rekurujúca	ARB,ACEI
permanentná	BB, nedihydropyridínové CaA
ESRD/proteinúria	ACEI,ARB, kľúčkové diuretiká
ochorenie periférnych ciev	CaA

#### Stav

ISH (staroba)	Diuretiká, CaA
metabolický syndróm	ACEI, ARB, CaA
diabetes mellitus	ACEI,ARB
tehotenstvo	CaA, metyldopa, BB
čierna rasa	Diuretiká, CaA

ISH – izolovaná systolická hypertenzia, ESRD – renálne zlyhanie v koncovom štádiu, ACEI – ACE inhibítory, ARB – blokátory angiotenzínového receptora, CaA – kalciové antagonizy, BB – betablokátory

overilo ako prospešné u pacientov s angínou pectoris, SZ, nedávnym IM a významnými komplikáciami pri hypertenzii (482, 483, 567). Betablokátory možno stále považovať za lieky voľby pri začatí a pokračovaní antihypertenzívnej liečby. Keďže podporujú nárast hmotnosti (568), majú nežiaduce účinky na lipidový metabolizmus a zvyšujú incidenciu novovzniknutého diabetu (v porovnaní s inými liekmi) (455, 458), nemožno ich jednoznačne uprednostňovať u hypertonikov s viacerými metabolickými RF vrátane MS s jeho hlavnými súčasťami (abdominálna obezita, vyššia normálna glykémia alebo porušená glukózová tolerancia) (569, 570). To sa týka takisto tiazidových diuretik, ktoré pri užívaní vysokých dávok majú dyslipidemický a diabetogénny účinok (455). V štúdiách, v ktorých sa zaznamenal relatívny nárast novovzniknutého diabetu, sa tiazidy podávali často spolu s betablokátormi, čím sa sťažilo prísúdenie účinku jednému z liekov. Netýka sa to betablokátorov s vazodilatačným účinkom, ako je karvedilol alebo nebivolol, ktoré majú menší alebo nijaký dysmetabolický účinok a incidenciu novovzniknutého diabetu je nižšia v porovnaní s klasickými betablokátormi (571, 572). Betablokátory, ACEI a blokátory angiotenzínového receptora sú menej účinné u čiernej rasy, u ktorej treba uprednostniť diuretiká a kalciové blokátory (299, 573).

Štúdie hodnotiace intermediárne cieľové ukazovatele (subklinické orgánové poškodenie) poukazujú na iné rozdiely medzi rôznymi antihypertenzívami: ACEI a blokátory angiotenzínových re-

ceptorov sú osobitne účinné pri zmenšení hypertrofie LK (349) vrátane fibrotickej zložky (219, 367), sú takisto pomerne účinné pri znižovaní mikroalbuminúrie a proteinúrie (308, 309, 430 – 432, 437) pri zachovaní renálnej funkcie a oddialení renálneho ochorenia (308, 309, 430, 431, 434); kalciové blokátory sú účinné na hypertrofiu LK, ale aj spomaľujú progresiu hypertrofie cievnej steny karotickej artérie a aterosklerózu (220 – 222, 391, 392, 395).

Dôkazy, ktoré sa týkajú prospechov iných tried antihypertenzív, sú podstatne obmedzenejšie. Alfa 1-blokátory, centrálné antihypertenzíva (agonisty  $\alpha_2$ -receptorov a modulátory imidazolínových receptorov) sa ukázali, ako látky adekvátne znižujúce TK s priaznivými metabolickými účinkami (574). Antihypertenzný účinok znižujúci TK majú takisto antagonisy aldosterónu (575). Keďže jediná štúdia testujúca  $\alpha_1$ -blokátor (doxazosínové rameno štúdie ALLHAT) bola prerušená pred dosiahnutím kľúčového dôkazu (576), celkový úspech alebo neúspech liečby  $\alpha_1$ -blokátormi zostal neoverený. Toto platí aj pre centrálné pôsobiace lieky a antagonisy aldosterónu. Avšak všetky tieto látky sa často používali ako doplnkové lieky v štúdiách zameraných na KV ochranu a možno ich použiť v kombinovanej terapii. Alfa 1-blokátory majú špecifickú indikáciu pri benígnej hypertrofii prostaty. Aliskirén ako nový liek zameraný na aktivovaný renínový systém (577) je už dostupný v USA a bude dostupný i v Európe. Tento liek sa ukázal ako účinný pri znížení tlaku v kombinácii s tiazidovým diuretikom (579, 580) a v predklinických štúdiách (581) mal antiproteinurické účinky. Predpokladalo sa, že renín môže mať účinky, ktoré nesúvisia s klasickou renínovou-angiotenzínovou kaskádou (577), že by mohol byť prognostickým faktorom nezávislým od tvorby angiotenzínu II (582). Záverečný dôkaz, ako aj údaje o KV protektívnych účinkoch inhibície renínu ešte nie sú dostupné.

Určenie prvej skupiny liekov, ktorá by sa mala použiť v manažmente hypertenzie, je stále otvoreným problémom. Avšak už teraz existuje nezvratný dôkaz zo štúdií, že kombinovaná liečba je

potrebná ku kontrole TK u väčšiny pacientov (583). Ak pacient počas celého života užíva dva alebo viac liekov, nie je dôležité, ktorý z nich užíval v monoterapii v prvých týždňoch liečby. Liekové triedy sa odlišujú typom a frekvenciou nežiaducich účinkov a rôzne osoby môžu byť rozdielne náchylné k vzniku daného vedľajšieho účinku. Lieky môžu pôsobiť rôzne na RF, orgánové postihnutie a príhody so špecifickou príčinou a môžu mať špecifické protektívne vplyvy u špecifických skupín pacientov, čo pomáha pri výbere určitého lieku samotného alebo v kombinácii s inými liekmi podľa potreby. Pri výbere liekov treba brať do úvahy: 1. Predchádzajúce priaznivé či nepriaznivé skúsenosti individuálneho pacienta s danou triedou liekov v spojitosti s vedľajšími účinkami a účinkami na TK. 2. Účinok liekov na KV RF v spojitosti s KV rizikovým profilom pacienta. 3. Prítomnosť subklinického orgánového postihnutia, KV ochorenia, renálneho ochorenia či diabetu, ktoré možno prednostne liečiť určitými liekmi. 4. Prítomnosť iných porúch, ktoré môžu obmedziť použitie určitých tried antihypertenzív. 5. Možnosť interakcií s liekmi užívanými z iných dôvodov. 6. Náklady na lieky, či už zo strany pacienta alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. Uvažovanie o nákladoch by nemalo nikdy prevyšovať nad účinnosťou, tolerovateľnosťou a ochranou pre individuálneho pacienta. Lekári by mali uprednostňovať lieky, ktoré majú dlhodobý účinok a dokumentovanú schopnosť účinne znížiť TK počas 24 hodín s podávaním jedenkrát denne. Zjednodušenie liečby zlepšuje spoluprácu pri liečbe (584) a účinná kontrola TK počas 24 hodín je prognosticky dôležitá pri ďalšej kontrole TK v ordinácii (88). Lieky s dlhotrvajúcim účinkom majú počas 24 hodín vyrovnaný antihypertenzívny účinok a minimalizujú tým variabilitu TK (585).

Kritériá uvedené v tejto stati umožňujú výber liekov alebo liekových kombinácií u väčšiny pacientov. Stav, pri ktorých sa určité lieky uprednostňujú, či kontraindikujú, sú uvedené podrobnejšie v **tabuľke 6** a **7** a v **paneli 11**, kým špecifické terapeutické postupy pri špeciálnych stavoch a skupinách pacientov sú uvedené podrobnejšie v stati 7.

**Tabuľka 6** Stav uprednostňujúce použitie niektorých antihypertenzív oproti iným

Tiazidové diuretiká	Betablokátory	Kalciové antagonisy (dihydropyridíny)	Kalciové antagonisy (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> <li>izolovaná systolická hypertenzia (staroba)</li> <li>srdcové zlyhávanie</li> <li>hypertenzia čiernej rasy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>angína pectoris</li> <li>po infarkte myokardu</li> <li>srdcové zlyhávanie</li> <li>tachyarytmie</li> <li>glaukóm</li> <li>tehotenstvo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>izolovaná systolická hypertenzia (staroba)</li> <li>angína pectoris</li> <li>hypertrofia ľavej komory</li> <li>ateroskleróza karotíd/koronárnych artérií</li> <li>tehotenstvo</li> <li>hypertenzia čiernej rasy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>angína pectoris</li> <li>ateroskleróza karotíd</li> <li>supraventrikulárna tachykardia</li> </ul>
ACE inhibítory	Antagonisy angiotenzínového receptora	Diuretiká (antialdosterónové)	Slučkové diuretiká
<ul style="list-style-type: none"> <li>srdcové zlyhávanie</li> <li>dysfunkcia ľavej komory</li> <li>po infarkte myokardu</li> <li>diabetická nefropatia</li> <li>nediabetická nefropatia</li> <li>hypertrofia ľavej komory</li> <li>ateroskleróza karotíd</li> <li>proteinúria/mikroalbuminúria</li> <li>fibrilácia predsieni</li> <li>metabolický syndróm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>srdcové zlyhávanie</li> <li>po infarkte myokardu</li> <li>diabetická nefropatia</li> <li>hypertrofia ľavej komory</li> <li>proteinúria/mikroalbuminúria</li> <li>fibrilácia predsieni</li> <li>metabolický syndróm</li> <li>kašeľ indukovaný inhibítormi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>srdcové zlyhávanie</li> <li>po infarkte myokardu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>renálne ochorenie v koncovom štádiu</li> <li>srdcové zlyhávanie</li> </ul>

**Tabuľka 7** Absolútne a relatívne kontraindikácie užívania antihypertenzív

	Závažné	Možné
Tiazidové diuretiká	Dna	Metabolický syndróm Porucha glukózovej tolerancia Tehotenstvo Ochorenie periférnych artérií
Betablokátor	Astma AV blokáda (2. alebo 3. stupeň)	Metabolický syndróm Porucha glukózovej tolerancia Atléti a fyzicky aktívni pacienti Chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba
Kalciové antagonisy (dihydropyridíny)		Tachyarytmie Srdcové zlyhávanie
Kalciové antagonisy (verapamil/diltiazem)	AV blokáda (2. alebo 3. stupeň) Srdcové zlyhávanie	
ACE inhibítory	Tehotenstvo Angioneurotický edém Hyperkaliémia Bilaterálna stenóza renálnych artérií	
Antagonisy angiotenzinového receptora	Tehotenstvo Hyperkaliémia Bilaterálna stenóza renálnych artérií	
Diuretiká (antialdosterónové)	Renálne zlyhanie Hyperkaliémia	

Pri iniciálnej voľbe lieku a takisto pri nasledovnej modifikácii liečby treba venovať pozornosť nežiaducim príhodám, aj pri čisto subjektívnom charaktere ťažkostí, pretože nežiaduce príhody sú najdôležitejšou príčinou nespôlupráce (584, 586). Počas antihypertenzívnej liečby sa nežiaducim príhodám nemožno úplne vyhnúť, lebo môžu mať čiastočne psychologický charakter a možno ich zaznamenať i počas podávania placebo (291). Ochrane kvality života a obmedzeniu vedľajších účinkov, ktoré sa spájajú s podávaním liekov, treba venovať veľké úsilie, či už zmenou liečby alebo zastavením nepotrebných zvyšovaní dávky daného lieku. Vedľajšie účinky tiazidových diuretik, betablokátorov a kalciových antagonistov závisia od dávky, kým pri antagonistoch angiotenzinových receptorov a ACEI vedľajšie účinky závisia od zvyšovania dávky málo alebo vôbec nie (587).

### 6.2.2 Monoterapia (Panel 12)

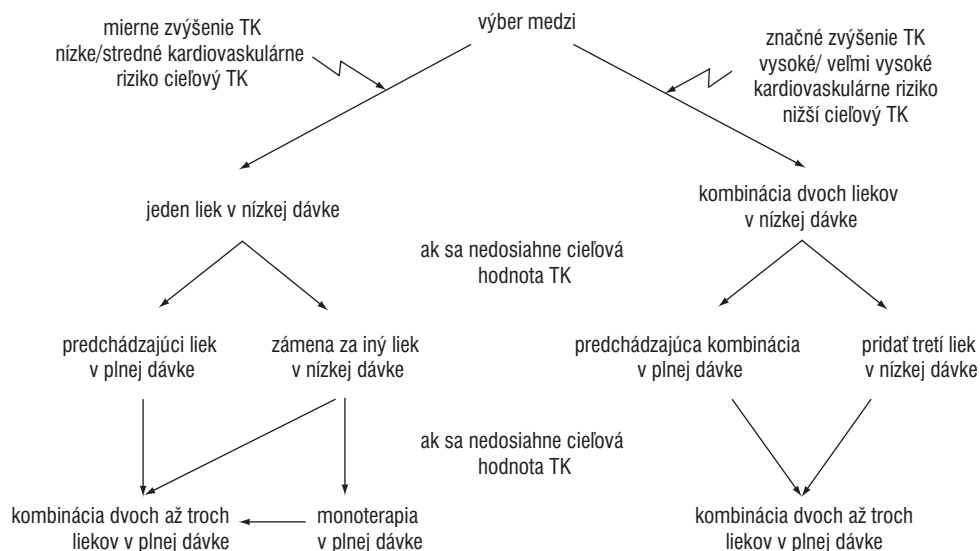
Liečba môže začať jedným liekom, ktorý treba spočiatku podávať v nízkej dávke. Ak sa tlak pri liečbe dobre nekontroluje, možno podať buď plnú dávku pôvodného lieku alebo zmeniť liečbu na liek z inej triedy (ktorý možno takisto podať najprv v nízkej dávke a potom v plnej dávke). Zmena liečby na inú skupinu je povinná v prípade, ak prvý liek nemal hypotenzívne účinky alebo navodil významné vedľajšie účinky. Táto „sekvenčná monoterapia“ môže umožniť nájsť liek, na ktorý jediniec najlepšie odpovedá tak v zmysle účinnosti, ako aj tolerovateľnosti. Hoci takzvaná „miera odpovede“ (zníženie systolického TK o  $\geq 20$  mmHg a diastolického TK o 10 mmHg) na akýkoľvek liek v monoterapii je približne 50 % (588) možnosť akýkoľvek liek použiť samostatne na dosiahnutie cieľových hodnôt TK ( $< 140/90$  mmHg) nepresahuje 20 – 30 % celkovej populácie hypertonikov okrem osôb s 1. stupňom hypertenzie (589, 590). Navyše postup je namáhavý a frustrujúci tak pre lekára, ako aj pacienta, vedie k nízkej spolupráci a odďaľuje urgentnú kontrolu TK u vysokorizikových hypertonikov. Nádeje sa vkladajú do farmakogenomiky, ktorá môže mať v budúcnosti úspech v identifikovaní liekov, s najlepšou šancou byť u pacientov účinné a prospešné. V tejto oblasti však treba posilniť výskum.

### 6.2.3 Kombinovaná terapia (Panel 12)

Vo väčšine štúdií sa na efektívnejšie zníženie TK najčastejšie používala kombinácia dvoch alebo viacerých liekov. Použitie kombinovanej liečby sa ukázalo ako osobitne potrebné u diabetikov,

#### Panel 12 Monoterapia oproti kombinovanej liečbe

- Bez zreteľa na typ lieku monoterapia umožňuje dosiahnutie cieľovej hodnoty TK iba pri obmedzenom počte hypertonikov
- U väčšiny pacientov je potrebné použiť viac ako jeden liek na dosiahnutie cieľových hodnôt TK. Existuje veľké spektrum účinných a dobre tolerovaných kombinácií
- Na začiatku možno použiť monoterapiu alebo kombináciu dvoch liekov v nízkej dávke s následným vzostupom liekových dávok alebo počtu liekov v prípade potreby (grafy 3 a 4)
- Monoterapia by mohla byť iniciálnou liečbou pri miernom zvýšení TK u pacientov s nízkym alebo stredným (miernym) celkovým kardiovaskulárnym rizikom. Kombinácia dvoch liekov v nízkych dávkach sa má uprednostniť ako krok č. 1 pri hypertenzii 2. alebo 3. stupňa alebo pri vysokom, či veľmi vysokom celkovom kardiovaskulárnom riziku (obrázok 3)
- Fixná kombinácia dvoch liekov môže zjednodušiť liečbu a zlepšiť spoluprácu pacienta
- U niektorých pacientov nemožno dosiahnuť adekvátnu kontrolu TK ani dvoma liekmi, preto je potrebná kombinácia troch a viacerých liekov
- U nekomplikovaných hypertonikov a u starších sa má liečba antihypertenzívami iniciovať postupne. U hypertonikov s vyšším rizikom cieľový TK treba dosiahnuť rýchlejšie, čo už od začiatku uprednostňuje kombinovanú liečbu a rýchlejšiu úpravu dávok



**Obrázok 3** Monoterapia

pacientov s renálnym ochorením, u pacientov s vysokým rizikom a všeobecne kedykoľvek, keď je potrebné znížiť TK (311). Napríklad v nedávnej veľkej štúdií s vysokorizikovými hypertenzikmi malo deväť pacientov z desiatich kombináciu dvoch alebo viacerých liekov na zníženie TK pod 140/90 mmHg (330).

V odporúčaní ESH/ESC z roku 2003 (3) sa navrhlo pri prvej voľbe liečby neobmedzovať liečbu dvoma liekmi až po vyskúšaní monoterapie, ale zvážiť liečbu dvoma liekmi ako alternatívu monoterapie ako prvú voľbu (**obrázok 3**). Nevýhodou začatia liečby dvoma liekmi je potenciálne vystavenie niektorých pacientov k užívaniu nepotrebného lieku. Výhody sú, že: 1. Použitie kombinácie umožňuje podať prvý aj druhý liek v nízkej dávke, čo nespôsobí toľko vedľajších účinkov v porovnaní s monoterapiou v plnej dávke. 2. Vyhneme sa frustrácii z opakovaného hľadania účinnej monoterapie u pacientov s veľmi vysokými hodnotami TK alebo orgánovým postihnutím. 3. Dostupné sú fixné kombinácie nízkych dávok, umožňujúce podávanie dvoch látok v jednej tablete a zjednodušenie liečby zlepšuje i spoluprácu pacienta. 4. Začatie liečby kombináciou dvoch látok môže umožniť skoršie dosiahnutie cieľových hodnôt TK ako pri monoterapii. Je to veľmi dôležité u vysokorizikových pacientov, pretože v štúdií VALUE väčšie zníženie TK (-3,8/-2,2 mmHg) v amlodipínovej skupine v porovnaní s valsartanom v prvých šiestich mesiacoch liečby bolo sprevádzané rozdielom vo výskyte KV príhod v prospech účinnejšie liečenej skupiny (335). Na základe toho kombinovaná liečba sa má zvážiť ako liečba prvej voľby najmä pri vysokom KV riziku, t. j. u osôb, u ktorých je TK zvýšený nad prahové hodnoty hypertenzie (napríklad viac než 20 mmHg systolický alebo 10 mmHg diastolický TK), alebo ak sa miernejšie stupne hypertenzie spájajú s viacerými RF, subklinickým orgánovým poškodením, diabetom, renálnym či pridruženým KV ochorením. Pri všetkých týchto stavoch je potrebné dosiahnuť významné zníženie TK, čo je obťažné dosiahnuť pri monoterapii.

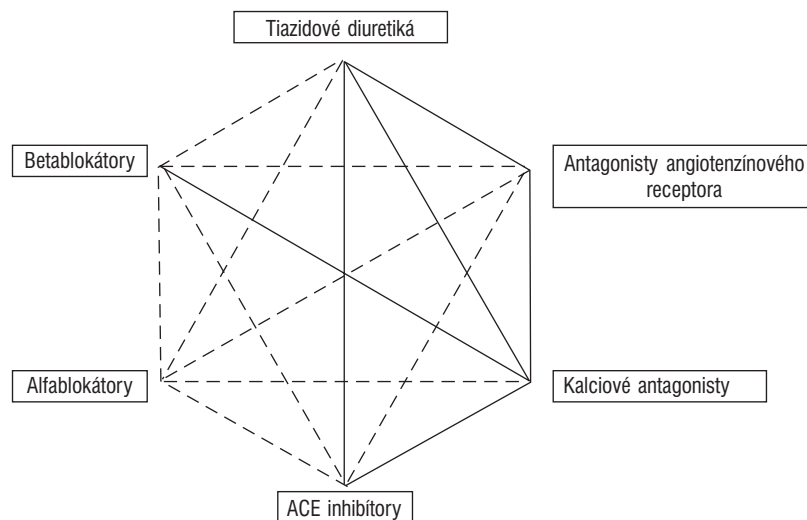
Antihypertenzíva z rôznych tried možno kombinovať, ak: 1. Majú rôzne a doplnajúce sa mechanizmy účinku. 2. Existuje dôkaz, že antihypertenzný účinok kombinácie je väčší ako pre každý liek

v kombinácii osobitne. 3. Kombinácia môže mať priaznivý profil tolerance, komplementárne mechanizmy účinku jednotlivých zložiek minimalizujú ich jednotlivé vedľajšie účinky. Zistilo sa, že účinné a dobre tolerované sú nasledovné kombinácie dvoch liekov, ktoré sa použili v randomizovaných štúdiách zameraných na účinnosť. Sú označené plnou neprerušovanou čiarou v diagrame **obrázku 4**.

- tiazidové diuretikum a ACE inhibítor
- tiazidové diuretikum a antagonistu angiotenzínových receptorov
- kalciový antagonist a ACE inhibítor
- kalciový antagonist a antagonistu angiotenzínového receptora
- kalciový antagonist a tiazidové diuretikum
- betablokátor a kalciový antagonist (dihydropyridínový)

Kombinácia tiazidového diuretika a betablokátoru sa úspešne použila v mnohých placebom i aktívne kontrolovaných štúdiách, ale existuje dôkaz o ich dysmetabolických účinkoch, ktoré môžu ešte zosilnieť pri ich spoločnom podávaní (state 4.4.5 a 4.5.5). Hoci je táto kombinácia stále prijateľná ako terapeutická alternatíva, u pacientov s MS a u pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu by sme sa jej mali vyhnúť. Kombinácia tiazidového diuretika s káliumšetriacim diuretikom (amilorid, triamteren alebo spironolaktón) sa používala počas dlhého obdobia ako prevencia straty draslíka pri používaní tiazidov, a tým aj možného zníženia incidencie náhlej smrti (591), pri prevencii poruchy glukózovej tolerance a poklesu incidencie diabetu spojenej s hypokaliémiou navodenou tiazidmi (592, 593). Kombinácia ACEI a antagonistu angiotenzínového receptora sa stala cieľom nedávnych štúdií. Hoci lieky zaradené do tejto kombinácie môžu spolu interferovať, aj keď na odlišných úrovniach, ale tým istým fyziologickým mechanizmom, ich kombinácia má o málo vyšší antihypertenzný účinok a pri diabetickej i nediabetickej nefropatii viac vyznačený antiproteinurický účinok ako každá zložka tejto kombinácie zvlášť (446, 594).

Ukázalo sa, že táto kombinácia zlepšuje prežívanie pri SZ (595). Či výhodu tejto kombinácie možno znásobiť jednoduchým zvýše-



**Obrázok 4** Možné kombinácie medzi jednotlivými triedami antihypertenzív. Uprednostňované kombinácie vo všeobecnej populácii hypertonikov sú plné čiary. V rámkoch sú liekové triedy schválené ako prospešné na základe kontrolovaných intervenčných štúdií.

ním dávky každej jej zložky v monoterapii (449, 596), zostáva nejasné. Viac dôkazov o prospechu kombinácie antagonistu angiotenzinového receptora a ACEI poskytnú štúdia ONTARGET (339). Možné sú aj iné kombinácie, avšak tieto sa používajú menej často a dôkazy o ich terapeutickú účinnosti sú obmedzenejšie. Niektoré z týchto kombinácií sú označené prerušovanou čiarou v **obrázku 4**.

Kombinácie dvoch liekov v jednej tablete, obvykle v nízkych dávkach (ale niekedy tak v nižších i vyšších dávkach), sú široko dostupné, najmä: antagonistu angiotenzinového receptora a tiazidové diuretikum, alebo ACEI a tiazidové diuretikum alebo kalciový blokátor či betablokátor a diuretikum, ďalej tiazidové diuretikum s kálium šetriacim diuretikom. Hoci fixná dávka liekov v kombinácii síce obmedzuje flexibilitu titrovania dávky nahor či nadol, fixné kombinácie znižujú počet užívaných tabliet, čo je určitou výhodou pre spoluprácu pacienta pri liečbe (584, 597). Fixné kombinácie dávok možno nahradiť improvizovanými kombináciami, ktoré úspešne kontrolovali TK, a tiež v nízkych dávkach ich možno zväziť ako liečbu prvej voľby, ak je začiatkové použitie dvoch liekov v porovnaní s monoterapiou indikované. Treba zdôrazniť, že kombinácia dvoch liekov nie je stále schopná kontrolovať TK, u niektorých pacientov je nevyhnutné použitie troch či štyroch liekov, najmä u tých s renálnym ochorením a inými komplikovanými typmi hypertenzie. Ďalšie informácie o výhodách tohto terapeutického postupu budú dostupné po ukončení štúdie ACCOMPLISH (598), ktorá porovnáva účinok na KV morbiditu a mortalitu pri liečbe začatej fixnou kombináciou ACEI a kalciového antagonistu alebo diuretika.

## 7. Terapeutický prístup v špeciálnych podmienkach

### 7.1 Staroba (Panel 13)

Starší pacienti majú prospech z antihypertenzívnej medikamentózneho terapie v zmysle zníženej KV morbiditu a mortality, bez zreteľa na to, či majú systolicko-diastolickú hypertenziu alebo izolovanú systolickú hypertenziu (294, 471), ako sa ukázalo vo veľkom množstve randomizovaných štúdií, ktoré zahŕňali pacientov vo veku

60 – 70 rokov alebo viac. Metaanalýza týchto štúdií ukázala, že zníženie výskytu fatálnych a nefatálnych KV príhod, ako aj CMP, sa zistilo u liečených pacientov vo veku nad 80 rokov, hoci mortalita z akejkoľvek príčiny sa neznižila (599). Pozitívne účinky na morbiditu, ale nie na mortalitu, u veľmi starých pacientov nedávno potvrdila pilotná štúdia HYVET (600).

Randomizované kontrolované štúdie, ktoré ukázali prospech z antihypertenzívnej liečby oproti placebo alebo oproti žiadnej liečbe u starých pacientov so systolicko-diastolickou hypertenziou, používali v rámci liečby prvej línie buď diuretiká, alebo betablokátory (281, 282, 287, 288). Aktuálna metaanalýza naznačila, že v starobe môžu mať betablokátory menej vyjadrený preventívny účinok na KV príhody ako diuretiká, ale u mnohých týchto pacientov sa diuretiká a betablokátory používali spoločne (601). V štúdiách s izolovanou systolickou hypertenziou medzi lieky prvej línie patrili diuretiká (280) alebo dihydropyridínové kalciové blokátory (284). Kalciovými blokátormi sa liečba začala aj v dvoch čínskych štúdiách, v jednej so systolicko-diastolickou hypertenziou (285) a v druhej s izolovanou systolickou hypertenziou (286), v ktorých sa použilo viac alternatívne ako randomizované priradenie. Vo všetkých týchto štúdiách bola aktívna liečba nadradená placebo alebo žiadnej liečbe. Ostatné liekové skupiny sa používali iba v štúdiách, kde sa „novšie“ lieky porovnávali so „staršími“. Štúdia STOP-2 (314) zistila, že incidencia KV príhod bola podobná u starých hypertonikov randomizovaných ku kalciovému antagonistovi, ACEI alebo ku konvenčnej liečbe s diuretikom alebo betablokátorom. Štúdia ALLHAT (322) ukázala, že diuretikum, kalciový antagonist a ACEI ovplyvnili KV príhody rovnako v podskupine pacientov starších ako 65 rokov. Štúdia LIFE (332) ukázala, že v skupine 55 – 80-ročných hypertonikov s dokázanou hypertrofiou LK bol losartan ako antagonistu angiotenzinového receptora v porovnaní s betablokátorom atenololom účinnejší v znížení výskytu KV príhod, najmä CMP, a tiež u pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou (602). Štúdia SCOPE (307) poukázala na zníženie výskytu nefatálnych CMP u hypertonikov starších ako 70 rokov liečených antihypertenzívmi vrátane antagonistu angiotenzinového receptora kandesartanu v porovnaní



### Panel 13 Antihypertenzívna liečba v starobe

- Randomizované štúdie s pacientami so systolicko-diastolickou hypertenziou alebo izolovanou systolickou hypertenziou vo veku > 60 rokov ukázali, že antihypertenzívmi možno dosiahnuť významné zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality
- Medikamentóznú liečbu možno podľa všeobecných odporúčaní začať tiazidovými diuretikami, kalciovými antagonistami, ACE inhibítormi, antagonistami angiotenzínového receptora a betablokátormi. Štúdie zaoberajúce sa liečbou izolovanej systolickej hypertenzie ukázali pozitívny efekt tiazidov a kalciových antagonistov, pričom subanalýza ďalších štúdií tiež ukázala účinnosť antagonistov angiotenzínového receptora
- Kvôli väčšej pravdepodobnosti výskytu nežiaducich účinkov, najmä u veľmi starých a slabých osôb sú potrebné nižšie začiatkové dávky a postupná titrácia dávky
- Cieľová hodnota TK rovnaká ako u mladších pacientov, t. j. < 140/90 mmHg alebo nižšie, ak je tolerovaná. Veľa starých pacientov potrebuje na kontrolu TK dva alebo viac liekov a dosiahnutie zníženia systolického TK pod 140 mmHg môže byť obťažné
- Medikamentózna liečba má byť upravená podľa prítomnosti rizikových faktorov, poškodenia cieľových orgánov a pridružených kardiovaskulárnych a nekardiovaskulárnych ochorení, ktoré sú v starobe časté. Kvôli vyššiemu riziku posturálnej hypotenzie sa má TK merať vždy aj v stoji
- U osôb ≥ 80 rokov existujú nejednoznačné dôkazy o benefitoch antihypertenzívnej liečby. Neexistuje žiadny dôvod na prerušenie úspešnej a dobre tolerovanej liečby, ak pacient dosiahne vek 80 rokov

### Panel 14 Antihypertenzívna liečba diabetikov

- U všetkých diabetikov je potrebné zintenzívniť nefarmakologické opatrenia s osobitnou pozornosťou venovanou redukcii telesnej hmotnosti a zníženiu príjmu soli u diabetikov 2. typu
- Cieľová hodnota TK má byť < 130/80 mmHg a medikamentóznú liečbu antihypertenzívmi možno začať už pri hodnotách TK vo vysokom normálnom rozmedzí
- Na zníženie TK možno použiť všetky účinné a dobre tolerované lieky. Často je potrebná kombinácia dvoch a viacerých liekov
- Dostupný dôkaz naznačuje, že zníženie TK má takisto ochranný účinok na vznik a progresiu renálneho poškodenia. Dodatočnú ochranu možno získať užívaním blokátora renín-angiotenzínového systému (antagonistu angiotenzínového receptora alebo ACE inhibítora)
- Blokátor renín-angiotenzínového systému má byť stálou súčasťou kombinovanej liečby a má byť uprednostňovaný pri monoterapii
- Prítomnosť mikroalbuminúrie má urýchliť začiatok antihypertenzívnej medikamentózne liečby, ako aj vstupný TK vo vysokom normálnom rozmedzí. Blokátory renín-angiotenzínového systému majú antiproteinurický účinok a treba ich používať uprednostňovať
- V liečebnej stratégii je potrebné zvážiť intervenciu voči všetkým kardiovaskulárnym rizikovým faktorom vrátane statínovej liečby
- Kvôli väčšej pravdepodobnosti posturálnej hypotenzie treba merať TK aj v stoji

s pacientami, ktorí dostávali antihypertenzívnu liečbu bez kandesartanu. Analýza podskupiny pacientov v štúdiu SCOPE s izolovanou systolickou hypertenziou ukázala signifikantné 42 % zníženie výskytu CMP u pacientov liečených kandesartanom (603). Z týchto dôvodov možno povedať, že u starších hypertonikov sa preukázal benefit najmenej jedného lieku z každej liekovej skupiny, t. j. u diuretik, betablokátorov, kalciových antagonistov, ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora. Neexistujú dostatočné podklady pre stratégiu výberu antihypertenzíva v závislosti od veku (344).

Začatie antihypertenzívnej liečby u starých pacientov by sa malo riadiť všeobecnými odporúčaniami. Pred a počas liečby by sa mal TK merať vsede aj vstojí, pretože vyššie riziko posturálnej hypotenzie môže byť antihypertenzívmi zosilnené (604). Starší pacienti majú v porovnaní s mladšími častejšie prítomné iné RF, poškodenie cieľových orgánov a pridružené KV a nekardiovaskulárne klinické stavy. To znamená, že pri výbere antihypertenzíva prvej voľby je potrebné liek „ušiť na mieru“ individuálnemu pacientovi. Veľa pacientov bude na kontrolu TK potrebovať dva alebo viac liekov, pretože v starobe je často veľmi ťažké znížiť systolický TK pod 140 mmHg (492, 605).

Nie je jasná otázka, akou liečbou dosiahnuť optimálny diastolický TK. V post-hoc analýze riešiteľa štúdie SHEP hodnotili úlohu diastolického TK u liečených pacientov s izolovanou systolickou hypertenziou (606) a dospeli k záveru, že dosiahnutý diastolický TK pod 70 mmHg, a najmä pod 60 mmHg, identifikuje vysokorizikóvu

skupinu s horšími výsledkami. Výsledky naznačili, že sa tak možno stalo v dôsledku prehnaneho liečenia („preliečenia“). V štúdiu Syst-Eur neexistoval dôkaz poškodenia pri znížení diastolického TK na 55 mmHg (pod touto hodnotou neexistujú dostatočné údaje), s výnimkou anamnézy KCHS pri vstupe do štúdie (607). V tej istej štúdiu sa nízky diastolický TK spájal s vyššou nekardiovaskulárnou mortalitou aj v placebovej skupine, čo naznačuje, že riziko týchto pacientov nevzniklo ako dôsledok prehnaneho liečenia („preliečenia“). Vyššia KV a nekardiovaskulárna mortalita pri hodnotách systolického TK pod 120 mmHg a diastolického TK pod 60 mmHg sa zaznamenala v metaanalýze niekoľko tisíc pacientov (487). Naznačuje to reverznú kazualitu, t. j. že začiatčne vysoké riziko môže byť zodpovedné za nadmerné zníženie TK počas liečby a nie opačne. Potrebné sú ďalšie štúdie, aby bolo možné zistiť, ako ďalej možno u starých pacientov bezpečne znížiť TK a ktoré hodnoty diastolického TK možno akceptovať pri izolovanej systolickej hypertenzii s cieľom optimálnej medikamentózne kontroly TK.

### 7.2 Diabetes mellitus (Panely 14 a 15)

Diabetes má dve odlišné formy: 1. typ, ktorý sa obvykle vyskytuje u mladších osôb a je charakterizovaný deštrukciou betabuniek a absolútnym nedostatkom inzulínu a 2. typ, ktorý je typický pre osoby v strednom a staršom veku a je charakterizovaný znížením schopnosti inzulínu pomôcť transportu glukózy cez membránu svalových buniek, hoci môžu byť prítomné i poruchy sekrécie inzulínu (168). Bežnejšou formou choroby je 2. typ, ktorý je približne 10- až

### Panel 15 Antihypertenzívna liečba pacientov s renálnou dysfunkciou

- Renálna dysfunkcia a zlyhanie sú spojené s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.
- Ochrana proti progresii renálnej dysfunkcie má dve hlavné požiadavky: a) prísna kontrola TK (< 130/80 mmHg a ešte nižšie pri proteinúrii > 1g denne); b) zníženie proteinúrie na hodnoty čo najbližšie ku normálnym hodnotám
- Na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK je obvykle potrebná kombinovaná liečba niekoľkými antihypertenzívami (vrátane kľúčových diuretik).
- Na zníženie proteinúrie sa vyžaduje liečba antagonistom angiotenzínového receptora alebo inhibítorom ACE alebo v prípade potreby kombináciou oboch.
- Existujú protichodné dôkazy, či blokáda renínového-angiotenzínového systému má prospešnú úlohu v prevencii alebo spomalení nefrosklerózy u hypertonikov bez diabetu a proteinúrie (možno okrem Afroameričanov). Zaradenie jedného z týchto liekov do kombinovanej liečby sa ukázalo ako prospešné.
- U pacientov s renálnym postihnutím treba často posúdiť integrovaný terapeutický prístup (antihypertenzíva, statíny, antiagreganciá), pretože títo pacienti majú veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko.

20-krát častejší, než inzulínne závislý typ, pričom pri 2. type má hypertenzia prevalenciu až 70 – 80 % (453).

Koexistencia hypertenzie a diabetu akéhokoľvek typu podstatne zvyšuje riziko vývoja poškodenia obličiek, ako aj iných orgánov, čo vedie k vyššej incidencii CMP, KCHS, kongestívneho SZ, ochorenia periférnych ciev a KV mortality (454). Ako je uvedené v stati 3.6.3, prítomnosť mikroalbuminúrie je včasným markerom renálneho ochorenia (245) a indikátorom zvýšeného KV rizika (178, 186, 248). Údaje o KV ochrane pri antihypertenznej liečbe sú pri diabete 1. typu obmedzené, hoci existuje dôkaz o konvenčnej liečbe a liečbe ACEI, ktoré oddaľujú progresiu nefropatie (434, 608).

Na základe dostupných dôkazov, ktoré boli predmetom diskusie v stati 4.4, niet pochýb o tom, že zníženie TK pri diabete 2. typu má značný KV protektívny účinok bez zreteľa na použitý liek (296, 609). Placebom kontrolované štúdie s pozitívnymi výsledkami používali diuretiká (často v kombinácii s betablokátormi), kalciové antagoný a ACEI, čo naznačuje, že ešte aj pri diabete KV benefit vzniká zo zníženia TK *per se*. Aktuálna metaanalýza poukazuje na skutočnosť, že zníženie TK môže navodiť ešte väčšie KV benefity u diabetikov 2. typu v porovnaní s nediabetikmi (296). Odporúčanie začatia liečby, keď je TK ešte vo vyššom normálnom rozmedzí a jeho zníženie na hodnoty < 130/80 mmHg podporujú údaje, ktoré sú predmetom diskusie v statiach 5.1 a 5.2. Či však tieto nižšie hodnoty TK tiež pomáhajú spomaliť diabetickú nefropatiu, je menej jasné (pozri stať 4.5.4).

Niekoľko kontrolovaných randomizovaných štúdií skúmalo, či pri 2. type diabetu majú niektoré antihypertenzíva špecifický ochranný účinok na obličky, ktorý by uľahčil ochranu spojenú so znížením TK *per se*. Ako sa diskutovalo v stati 4.5.4., sú to dôkazy nadsadenosti antagonistov angiotenzínového receptora alebo ACEI. Dô-

kaz je obzvlášť silný pre prevenciu a zníženie mikroalbuminúrie a proteinúrie. Pri diabete 2. typu možno odporúčať zníženie TK na < 130/80 mmHg. Intenzívne opatrenia spojené so zmenou životného štýlu treba implementovať s určitým dôrazom na intervencie (obmedzenie kalorického príjmu a zvýšená fyzická aktivita) na zníženie hmotnosti, pretože nadhmotnosť a obezita sú pri diabete 2. typu bežné a redukcia hmotnosti sa spája s poklesom TK a zlepšením tolerancie glukózy (168). Podávanie antihypertenzív treba zvážiť pri TK vo vysokom normálnom rozmedzí a pri mikroalbuminúrii (319, 473 – 475). V princípe možno uvažovať o všetkých antihypertenzívach, ale je potrebné dodržiavať účinnú kontrolu TK, ktorú sme schopní u diabetikov dosiahnuť osobitne ťažko, takže kombinácia dvoch a viacerých liekov bude potrebná častejšie. Betablokátoři a tiazidové diuretiká by sa nemali uprednostňovať ako lieky prvej voľby, pretože môžu zhoršovať inzulínovú rezistenciu a viesť k zvýšeným dávkam alebo zvýšeniu počtu antidiabetík (316, 331). Dostupné dôkazy naznačujú, že pri mikroalbuminúrii alebo diabetickej nefropatii musí liečba začať v kombinácii lieku s účinkom proti renín-angiotenzínovému systému. Aktuálne dôkazy svedčia o tom, že pri diabete 2. typu inhibícia ACE zabraňuje mikroalbuminúrii (432). ACEI možno odporúčať tiež ako primárne preventívnu intervenciu nefropatie. Takisto je potrebné zvážiť podávanie hypolipidemík, lebo podľa výsledkov štúdie CARDS majú diabetici prospech z prísnej kontroly lipidového spektra (610).

### 7.3 Cerebrovaskulárne ochorenie (Panel 16)

#### 7.3.1 Cievna mozgová príhoda a tranzitórny ischemický atak

Odporúčania ESH/ESC z roku 2003 už predložili dôkaz, že antihypertenzívna liečba je prospešná u pacientov s anamnézou CMP alebo tranzitórneho ischemického ataku. Zakladal sa na výsledkoch dvoch dvojito-slepých placebo kontrolovaných randomizovaných štúdií [štúdia PATS používala diuretikum indapamid (289) a štúdia PROGRESS ACEI perindopril, často v spojení s indapamidom (283)], ktoré dokázali približne 30 % zníženie opakovanej CMP u aktívne liečených pacientov. Tieto dve štúdie potvrdili benefity u pacientov s hypertenziou aj u normotonikov. V štúdiu HOPE sa pozoroval trend k pozitívnemu efektu ACEI versus placebo v podskupine pacientov s anamnézou CMP (611). Zníženie TK predstavuje účinnú sekundárne preventívnu stratégiu u pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením, aj keď začiatkový TK je pod 140/90 mmHg, čo je predmetom diskusie v stati 5.1.

Od publikovania Odporúčaní v roku 2003 sa nahromadili dôkazy, ktoré objasňujú úlohu antihypertenzívnej liečby u pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením. Dodatočná analýza štúdie PROGRESS ukázala, že benefit zahŕňa ischemickú aj hemoragickú CMP (283) a jeho veľkosť závisí od rozsahu zníženia TK (480). V tejto štúdiu kombinovaná liečba perindoprilom a indapamidom znížila systolický TK o 12,3 mmHg a incidenciu CMP o 43 % (36 % ischemických CMP a 76 % hemoragických CMP), kým perindopril sám znížil systolický TK iba o málo a mal nesignifikantný (5 %) ochranný účinok proti CMP. Hodnota, na ktorú možno znížiť TK, aby sa dosiahli maximálne pozitívne účinky medzi prežívajúcimi po CMP a tranzitórnom ischemickom ataku, nie je úplne známa, aj keď post-hoc analýza štúdie PROGRESS (480) poukazuje na cieľovú hodnotu systolického TK pod 130 mmHg.

Nazhromaždili sa tak isto údaje o používaní antagonistov angiotenzínového receptora. Analýza podskupiny štúdie SCOPE poukázala na významné zníženie CMP a veľkých KV príhod u pacientov s anamnézou CMP, ktorí boli randomizovaní na liečbu kandesarta-

### Panel 16 Antihypertenzívna liečba pacientov s cerebrovaskulárnym ochorením

- U pacientov s anamnézou cievnej mozgovej príhody alebo tranzitórneho ischemického ataku liečba antihypertenzívami značne znižuje incidenciu opakovania cievnej mozgovej príhody a tiež znižuje pridružené vysoké riziko kardiálnych príhod
- Antihypertenzívna liečba je prospešná u hypertonikov, u pacientov s krvným tlakom vo vysokom normálnom rozmedzí. Cieľová hodnota TK by mala byť < 130/80 mmHg
- Dôkazy zo štúdií naznačujú, že benefit značne závisí od zníženia TK *per se*. Možno použiť všetky dostupné lieky a ich racionálne kombinácie. Údaje zo štúdií sa väčšinou získali pri liečbe ACE inhibítormi a antagonistami angiotenzínového receptora podaných k základnej liečbe diuretikami a ku konvenčnej liečbe. Je potrebných viac dôkazov pred tým, ako potvrdia špecifické cerebrovaskulárne protektívne vlastnosti
- V súčasnosti neexistuje dôkaz, že zníženie TK má prospešný účinok pri akútnej cievnej mozgovej príhode, ale výskum stále prebieha. Odkedy sa získalo viac dôkazov, s antihypertenzívnou liečbou možno začať pri stabilnom klinickom stave po cievnej mozgovej príhode, obvykle niekoľko dní po príhode. V tejto oblasti je ešte potrebný ďalší výskum, pretože kognitívna dysfunkcia je prítomná u približne 15 % a demencia u 5 osôb starších ako 65 rokov
- V observačných štúdiách má pokles kognitívnych funkcií a incidencia demencie pozitívny vzťah k hodnotám TK. Jestvuje dôkaz, že oboje možno oddialiť antihypertenzívnou liečbou

nom v porovnaní s kontrolnou terapiou plus placebo (612). Ako už bolo uvedené v štúdiu MOSES (333) s hypertonikmi po cerebrovaskulárnej príhode, bola incidencia KV príhod menšia o 31 % pri liečbe eprosartanom (antagonistom angiotenzínového receptora) v porovnaní s kalciovým antagonistom nitrendipínom, ale zníženie výskytu opakovanej CMP (12 %) nedosiahlo úroveň štatistickej významnosti. Úloha redukcie TK sa síce zdá jasná, porovnateľná účinnosť rôznych antihypertenzív pri prevencii recidívy CMP si vyžaduje ďalšie výskumy.

Obmedzené informácie sú dostupné v oblasti želaného rozsahu a najlepších metód zníženia TK pri akútnej CMP. Ojedinelé dôkazy a patofyziologické údaje naznačujú, že pri akútnej CMP je porušená cerebrálna autoregulácia porušená najmä v a okolo infarktového alebo hemoragického ložiska a prudké zníženie TK môže viesť k hypoperfúzii v penumbra area a k zväčšeniu poškodenia (613). V nedávnej štúdiu s 339 hypertonikmi podávanie kandesartanu od prvého dňa po CMP významne a výrazne znížilo 12-mesačnú mortalitu a počet KV príhod (614). Kandesartan sa podával obom liečebným skupinám, okrem prvých pár dní, počas ktorých jedna skupina dostávala iba antagonistov angiotenzínového receptora, čo mohlo zväčšiť protektívne účinky nezávislé od TK alebo ochranný účinok kvôli rýchlejšej kontrole TK. Na objasnenie podstaty sú potrebné ďalšie randomizované štúdie týkajúce sa manažmentu TK počas akútnej CMP, pričom ich niekoľko práve prebieha (615, 616). Opatrnosť si však vyžaduje znižovanie TK počas prvých

hodín po CMP, pretože zvýšený TK, ktorý sa často zistil pri CMP má tendenciu k spontánnemu zníženiu počas nasledujúcich dní (614). Na druhej strane značné zvýšenie TK môže byť pre týchto ťažko postihnutých pacientov život ohrozujúce. Preto je potrebná rýchla redukcia hodnôt TK, ak je prítomný pľúcny edém, diskcia aorty a čerstvý IM. Za každých okolností by sa mal TK znižovať pomaly pri dôkladnej kontrole.

### 7.3.2 Kognitívna dysfunkcia a demencia

Niekoľko observačných štúdií ukázalo, že vysoký TK sa spája s kognitívnou dysfunkciou a že u hypertonikov alebo osôb s anamnézou hypertenzie sú niektoré formy demencie častejšie ako u ľudí s normálnym TK (270 – 272). Je známe, že vysoký TK vedie k ochoreniu malých ciev, ktoré je zodpovedné za lakunárne infarkty a lézie bielej hmoty, obe sú častejšie u hypertonikov a sú spojené s kognitívnym zhoršením (270, 617 – 620).

Zatiaľ neexistujú jednoznačné dôkazy, že zníženie TK sa spája so znížením rizika CMP. Miernejšie formy cerebrovaskulárneho ochorenia, ako je lézia bielej hmoty, poškodenie kognitívnych funkcií a progresia demencie sú ovplyvnené menej jasne. V štúdiu 4.5.3 sa na základe nedávnej metaanalýzy (406) diskutovalo o výsledkoch štúdií skúmajúcich účinky antihypertenzívnej liečby na rôzne kognitívne funkcie oproti placebo. Zníženie TK sa celkovo javilo ako priaznivé v zmysle mierneho zlepšenia kognitívnych funkcií a pamäte, ale bez prospešného účinku na schopnosť učenia. V súčasnosti kognitívne poškodenie u hypertonikov možno považovať za indikáciu na znižovanie TK. V tejto oblasti je potrebný ešte ďalší výskum, pretože dôkazy sú predbežné a kognitívna dysfunkcia je prítomná približne u 15 % osôb vo veku ≥ 65 rokov s 5 % prevalenciou demencie, ktorá stúpa až na 25 % vo veku ≥ 85 rokov (621).

### 7.4 Koronárna choroba srdca a srdcové zlyhávanie (Panel 17)

Pacienti s KCHS majú často zvýšený TK alebo anamnézu hypertenzie (622) a po IM je riziko následnej fatálnej alebo nefatálnej koronárnej príhody väčšie v prípade, ak je TK zvýšený (623, 624). Okamžite alebo po určitom čase od IM sa v placebom či aktívne kontrolovaných randomizovaných štúdiách skúšalo niekoľko beta-blokátorov ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora, pričom sa pri tejto liečbe zistilo významné zníženie KV morbidít alebo mortality (340, 341, 482, 483, 625). V mnohých prípadoch sa štúdie zameriavali priamo na zistenie priameho protektívneho účinku na orgány viac ako na zníženie TK až do takej miery, že niektoré z týchto štúdií nehovorili o zmenách TK. Ak sa aj hlásili zmeny v TK, tieto boli v aktívne liečenej skupine pacientov, takže relatívnu váhu priamych a TK mediovaných benefitov nebolo možné objasniť. Nezávisle od mechanizmu existuje jasný dôkaz, ktorý uprednostňuje podávanie antihypertenzív, ako sú beta-blokátory, ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora u pacientov s čerstvým IM, najmä pri systolickej dysfunkcii (482, 483, 625).

Výsledky štyroch aktuálnych placebom kontrolovaných štúdií s pacientami s chronickou KCHS sú zhrnuté v štúdiu 4.2, tri štúdie (302 – 305), ale nie štvrtá (306), ukázali zlepšenie KV cieľov spojených so znížením TK. Dôležitú úlohu zníženia TK u pacientov s KCHS podporuje post-hoc analýza štúdie INVEST, ktorá ukázala u hypertonikov so známou KCHS bez zreteľa na typ liečby klesajúcu incidenciu KV príhod v spojitosti s dosiahnutým TK a bola značne menšia u pacientov s kontrolou TK ako bez nej (478). V rámci štúdií porovnávajúcich rozličné režimy liečby, štúdia INVEST zaznamenala rovnakú incidenciu koronárnych a KV príhod u hypertonikov s KCHS liečených buď verapamilom (prípadne plus

**Panel 17 Antihypertenzívna liečba pacientov s koronárnou chorobou srdca a srdcovým zlyhávaním**

- U pacientov po infarkte myokardu včasné podanie betablokátorov, ACE inhibítorov alebo antagonistov angiotenzínového receptora znižuje incidencia opakovaného infarktu myokardu a smrti. Tieto pozitívne účinky možno pripísať špecifickým ochranným vlastnostiam uvedených liekov, ale tiež možno pridruženému malému zníženiu TK
- Antihypertenzívna liečba je prospešná aj u hypertonikov s chronickou koronárnou chorobou srdca. Benefit možno získať rôznymi liekmi a ich kombináciami (vrátane kalciových antagonistov) a ukazuje sa, že sa spája so stupňom zníženia TK. Pozitívny účinok sa prejavil aj pri iniciálnej hodnote TK < 140/90 mmHg a dosiahnutí hodnoty TK okolo 130/80 mmHg alebo menej
- Anamnéza hypertenzie je bežná, kým zvýšený TK je relatívne zriedkavý u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním. Týchto pacientov možno liečiť tiazidmi a slučkovými diuretikami, ako aj betablokátormi, ACE inhibítormi alebo antagonistami angiotenzínového receptora a liekmi s antialdosterónovým účinkom pridaných k diuretikám. Kalciovým antagonistom, ak nie sú potrebné ku kontrole TK alebo angínóznych symptómov, sa treba vyhnúť
- Diastolické srdcové zlyhávanie je bežné u pacientov s anamnézou hypertenzie a má nepriaznivú prognózu. Neexistuje žiadny dôkaz o nadradenosti špecifických antihypertenzív

trandolapril) alebo atenololom (prípadne plus hydrochlórotiazid) (330). Tento záver doplnili údaje z veľkej podskupiny pacientov s hypertenziou a KCHS štúdie ALLHAT, ktorá ukázala tie isté incidence koronárných a KV príhod pri liečbe chlórťalidonom, lizinoprilom alebo amlodipínom (322).

Zdá sa teda, že pacienti s KCHS majú prospech zo zníženia TK, pričom nie je dôležité, ktorý liek TK znížil. Tvrdenia, že kalciové antagonisy môžu byť nebezpečné u pacientov s KCHS, sa vyvrátili. U pacientov s KCHS sa TK musí uvážlivo a postupne znižovať a pritom zabrániť tachykardii.

Zvýšený TK nie je častý u pacientov so zjavným SZ, pretože srdce ako pumpa zlyháva a srdcový výdaj je znížený. Množstvo randomizovaných štúdií ukázalo zlepšené prežívanie alebo menej hospitalizácií pri podávaní antihypertenzív. Pri liečbe možno použiť tiazidové a slučkové diuretiká, ako aj betablokátor, lieky s antialdosterónovým účinkom, ACEI a antagonisy angiotenzínového receptora pridané k diuretickej liečbe (pozri kapitolu 4). Ak sa u pacientov so SZ vyskytuje hypertenzia aj pri užívaní týchto liekov, možno pridať kalciové antagonisy, najmä pri angíne pectoris. Narastajú dôkazy, že významná časť pacientov s chronickým SZ, najmä hypertonikov a starších ľudí, nemá systolickú dysfunkciu, ale skôr diastolickú dysfunkciu LK (pozri stať 3.6.1). V nedávnej štúdií sa zistilo, že podávanie antagonistu angiotenzínového receptora sa spája s miernym benefitom u pacientov so SZ a zachovanou systolickou funkciou (626), ale dôkazy sú ešte limitované a benefity podávania antihypertenzív pri tejto bežnej forme SZ potrebujú potvrdenie z prebiehajúcich štúdií.

## 7.5 Fibrilácia predsieni

Hypertenzia je v populácii najdôležitejším RF FP v populácii (627). FP zvyšuje riziko KV morbidita a mortality približne dva až päťnásobne so značným zvýšením rizika embolickej CMP (628). Zväčšená masa LK a zväčšenie ľavej predsieni nezávisle podmieniajú nový vznik FP (215). Hypertonici s týmito zmenami vyžadujú intenzívnu antihypertenzívnu liečbu. Kontrola TK sa nevyhnutne vyžaduje pri antikoagulačnej liečbe kvôli CMP a epizodám krvácania, ktoré sú častejšie pri systolickom TK > 140 mmHg (629). Vzhľadom na výsledky post-hoc analýz dvoch nedávnych štúdií (376 – 378) sa ukazuje nižšia incidencia novej FP pri užívaní antagonistov angiotenzínových receptorov (pozri kapitolu 4.5.1), tieto látky možno uprednostňovať, hoci sa čaká ešte na potvrdenie z prebiehajúcich štúdií.

U pacientov s predchádzajúcou FP dve štúdie zistili menšiu rekurenciu po pridaní antagonistov angiotenzínového receptora k amiodarónu (383, 384) (pozri kapitolu 4.5.1). Uvedené štúdie boli relatívne malé, a preto je potrebné potvrdenie z veľkých prebiehajúcich štúdií pred tým, než sa tieto látky budú podávať v rámci spoľahlivého odporúčania pre sekundárnu prevenciu FP. Antagonisty angiotenzínových receptorov možno uprednostniť tiež u pacientov s predošlými epizodami FP, ktorí vyžadujú antihypertenzívnu liečbu. Pri metaanalýze s publikovanými údajmi o primárnej a sekundárnej prevencii FP, ACEI a antagonisy angiotenzínového receptora znižovali incidencia týchto epizód u pacientov s paroxyzmálnou FP aj s kongestívnym SZ (630), čo naznačuje, že blokáda renín-angiotenzín-aldosterónového systému týmito liekovými triedami je prospešná. Pri neprestajnej fibrilácii predsieni zostávajú betablokátor a nedihydropyridínové kalciové antagonisy (verapamil a diltiazem) dôležitými triedami liekov na kontrolu komorovej odpovede.

## 7.6 Nediabetické ochorenie obličiek (Panel 15)

Pred érou antihypertenzív bolo renálne poškodenie u pacientov s primárnou hypertenziou časté. V roku 1955 Perera (631) opísal, že proteinúria bola v súbore 500 pacientov, ktorých sledoval do smrti, prítomná v 42 % a chronické obličkové zlyhanie v 18 %. Očakávaná dĺžka života bola u týchto pacientov po začatí renálneho poškodenia nie viac než 5 – 7 rokov. Po príchode antihypertenzív sa renálne komplikácie hypertenzie považovali za relatívne nie časté, ale pri zavedení vzorcov odhadujúcich glomerulovú filtráciu a clearance kreatinínu sa zistilo, že významná časť hypertonikov má poškodené renálne funkcie, čo je na druhej strane dôležitým RF KV ochorenia (252).

Ako je zhrnuté v stati 4.5.4, existujú dostačujúce dôkazy na odporúčanie znižovania TK u týchto pacientov prinajmenšom na hodnotu 120/80 mmHg, najmä pri prítomnosti proteinúrie. V niekoľkých štúdiách sa blokáda renín-angiotenzínového systému ukázala nadradená v oddialení terminálneho štádia obličkového ochorenia a vzostupu sérového kreatinínu a v znížení proteinúrie a mikroalbuminúrie (318, 430, 442). Toto sa ale v ďalších štúdiách nezistilo, napríklad ALLHAT (438). Dosiahnutie veľmi nízkeho cieľového TK si ale obvykle vyžaduje kombinovanú liečbu, preto sa zdá opodstatnené, aby každá kombinácia obsahovala buď ACEI, alebo antagonistu angiotenzínového receptora. V málo prípadoch, keď sa vystačí s jedným liekom, by to mal byť blokátor renín-angiotenzínového systému. Ak sa dosiahne cieľová hodnota TK, ale proteinúria zostáva > 1 g/deň (> 1g/g kreatinínu), treba liečbu posilniť (632). Existujú sľubné údaje o používaní ACEI a antagonistov angiotenzínového receptora v kombinácii (446, 450) alebo vysokých dávok antagonistov angiotenzínových receptorov (451, 452) za predpokla-

du, že sa starostlivo kontroluje možné riziko zvýšenia sérového kreatinínu a kália. V tejto oblasti sa pred závažnými odporúčaniami vyžaduje ešte ďalší výskum.

## 7.7 Hypertenzia u žien (Panel 18)

Vo vekovej skupine 30 – 44 rokov majú ženy typicky nižší systolický TK než muži (633). Systolický TK narastá s vekom prudšie u žien ako u mužov (634), čo znamená, že vo veku  $\geq 60$  rokov majú ženy vyšší TK a väčšiu prevalenciu hypertenzie. Kontinuálny vzťah medzi TK a KV ochorením je rovnaký u žien i mužov, okrem zníženej absolútnej incidencie KCHS u žien pred starobou (635). Pri metaanalýze individuálnych pacientov sa zistilo, že prospešný účinok antihypertenzívnej liečby oproti placebo bol rovnaký pre obe pohlavia (295). Doteraz sa nezrealizovala žiadna metaanalýza štúdií porovnávajúcich rôzne aktívne liečby so zameraním na pohlavie, ale väčšina štúdií ukázala rovnakú redukciu rizika rôznymi liečebnými režimami pri ktoromkoľvek pohlaví okrem štúdie ANBP 2, ktorá zistila benefit z liečby enalaprilom oproti liečbe hydrochlórtiazidom, ale iba u mužov (327) a štúdia VALUE, kde bol amlopilín účinnejší než valsartan pri znižovaní TK a znížení kardiálnych príhod u žien, avšak nie u mužov (636).

Najdôležitejším odporúčaním pre antihypertenzívnu liečbu u žien v plodnom veku je vyhýbanie sa potenciálne teratogénnym liekom. Zo súčasných antihypertenzív by fertílné ženy nemali užívať ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora, alebo ich užívanie by mali okamžite ukončiť v prípade tehotenstva.

### 7.7.1 Orálne kontraceptíva

Orálne kontraceptíva zapríčínajú mierne zvýšenie TK u väčšiny žien a pri diagnostikovanej hypertenzii približne v 5 % (637, 638). Riziko KV komplikácií sa zistilo primárne u žien nad 35 rokov veku a u tých, ktoré fajčia (638). Hypertenzia navodená perorálnymi antikonceptívami je obvykle mierna a TK sa vracia do normálnych hodnôt počas šiestich mesiacov od ich vysadenia. Existujú proti-choďné správy o úlohe perorálnej kontracepcie pri indukcií akcelerovanej hypertenzie (639). Niektoré štúdie spájali perorálne kontraceptíva s biopťicky dokázaným renálnym poškodením pri neprítomnosti primárneho renálneho ochorenia (640). Všeobecne sa trauje, že estrogény sú hlavným faktorom zodpovedným za zvýšenie TK, avšak mechanizmus nie je stále známy (640). Hoci estrogény zlepšujú funkciu endotelu (641), ich podávanie môže tiež stimulovať syntézu angiotenzinogénu v pečeni (642), navyše distenzibilita artérií sa počas menštruačného cyklu v spojitosti so zmenami koncentrácie estrogénu mení (643). Uvádza sa, že používanie orálnych kontraceptív sa spája so zvýšenou albuminúriou (644).

Preparáty, ktoré obsahujú 30  $\mu\text{g}$  estrogénu a 1 mg alebo menej progestogénu, sa považujú za relatívne bezpečné. Skrížená štúdia stratifikovanej náhodnej vzorky Angličaniek ukázala, že napriek skutočnosti, že najpoužívanejšie kombinované perorálne kontraceptívum používané v Anglicku v roku 1994 obsahovalo nízku dávku estrogénu, ženy užívajúce perorálnu antikoncepciu mali signifikantne vyššie hodnoty TK (2,3 mmHg/1,6 mmHg) (637). Vo veľkej prospektívnej štúdií s americkými zdravotnými sestrami sa zistilo zdvojnásobenie upraveného relatívneho rizika hypertenzie, ktoré bolo zdokumentované u súčasných užívateľiek nízкодávkovanej perorálnej antikoncepcie (638).

Niekoľko štúdií uskutočnených koncom 60. rokov podporilo spojitost medzi užívaním perorálnej antikoncepcie a CMP (645 – 647). Napriek nedávnym údajom (648), ktoré riešia otázku tohto klinicky dôležitého prepojenia pri užívaní nízкодávkovanej perorál-

## Panel 18 Hypertenzia u žien

### 1. Liečba hypertenzie u žien

Odpoveď na antihypertenzíva a pozitívne účinky zo zníženia TK sú rovnaké u žien i mužov. Podávanie ACE inhibítorov a antagonistov angiotenzínového receptora sa treba vyhýbať u tehotných a tehotenstvo plánujúcich žien kvôli potenciálne teratogénnym účinkom počas tehotenstva

### 2. Orálne kontraceptíva

Kontraceptíva s nízkym obsahom estrogénov sa spájajú so zvýšeným rizikom hypertenzie, cievej mozgovej príhody a infarktu myokardu. Tabletky iba s obsahom progestogénu je kontraceptívnu voľbou pre ženy s hypertenziou, ale ovplyvnenie kardiovaskulárnych výsledkov ešte nebolo dostatočne preskúmané

### 3. Hormonálna substitučná liečba

Existuje dôkaz, že jediným benefitom tejto liečby je klesajúca incidencia kostných fraktúr a rakoviny hrubého čreva, čo však sprevádza zvýšené riziko koronárnych príhod, cievej mozgovej príhody, tromboembolizmu, rakoviny prsníka, ochorenia žľazníka a demencia. Táto liečba sa neodporúča ako kardioprotekcia u postmenopauzálnych žien

### 4. Hypertenzia v gravidite

- Preeklampsia v gravidite môže mať nepriaznivé následky pre plod i matku
- U tehotných žien so systolickým krvným tlakom 140 – 149 mmHg alebo diastolickým krvným tlakom 90 – 95 mmHg je potrebné zvážiť nefarmakologickú liečbu (vrátane prísneho dohľadu a obmedzenia námahy). Pri gestačnej hypertenzii (s alebo bez proteínúrie) je indikovaná medikamentózna liečba pri krvnom tlaku  $\geq 140/90$  mmHg. Hodnoty systolického TK  $\geq 170$  alebo diastolického TK  $\geq 110$  mmHg si urgentne vyžadujú hospitalizáciu
- Pri nie závažnej hypertenzii sú liekmi voľby metyldopa, labetalol, kalciové antagonisty a menej často betablokatory
- Pri preeklampsii s pľúcny edémom je liekom voľby nitroglycerín. Nevhodná je diuretická liečba kvôli zníženému plazmatickému objemu
- Pri emergentnej situácii sú indikované: intravenózne labetalol, perorálne metyldopa a perorálne nifedipín. Intravenózne hydralazín nie je už liekom voľby z dôvodu značných perinatálnych nežiaducich účinkov. Intravenózna infúzia nitroprusidu sodného je užitočná pri hypertenznej kríze, ale treba sa vyhnúť prolongovanému podávaniu
- Suplementácia kalcia, rybí tuk a aspirín v nízkej dávke sa neodporúčajú. Nízka dávka aspirínu by sa však mohla použiť profylakticky u žien s anamnézou včasného vzniku preeklampsie

nej antikoncepcie, aktuálny systematický prehľad o kombinovanej perorálnej antikoncepcie užívanjej ženami s hypertenziou, ukazuje vyššie riziko CMP a akútneho IM pri užívaní antikoncepcie v porovnaní so ženami, ktoré antikoncepciu neužívajú (649). Trombotická CMP sa častejšie zistila pri užívaní perorálnej antikoncepcie, pričom sa spájala s 2 – 6-násobným nárastom relatívneho rizika

venózne tromboembolickej choroby (650). Tabletky obsahujúca iba progesterogén je voľbou pre ženy s vysokým TK, či už navodeným užívaním kombinovanej kontracepcie alebo v dôsledku iných príčin. Nepreukázala sa žiadna významná spojitosť medzi hypertenziou a užívaním tabletky obsahujúcej iba progesterogén sa počas dvoj- až štvoročného obdobia sledovania nepreukázala (651). Tejto problematike sa randomizované štúdie nevenovali, lebo plánovanie potomstva je predmetom osobnej voľby, čo sťažuje náhodné priradenie k aktívnemu či kontrolnému ramenu a je eticky problematické.

### 7.7.2 Hormonálna substitučná terapia

V západných krajinách sa u žien po menopauze vyskytuje prudšie zvýšenie systolického TK, ale nie je jasné, či je to v dôsledku veku alebo menopauzy, pretože štúdie, ktoré sa zaoberali týmto problémom dospeli k odlišným výsledkom, čo sa týka spojitosti medzi menopauzou a vyšším TK (652 – 655), ale nie k významným rozdielom TK (656 – 658). Nedávna skrížená štúdia s 18 326 ženami (652) naznačuje, že menopauza zvyšuje TK iba málo (okolo 3/3 mmHg) a je maskovaná presorickým účinkom starnutia. Niet pochyb, že ženy po menopauze sú nositeľkami zvýšeného rizika KV chorôb a že menopauza má nepriaznivý vplyv na viacero KV RF, čo rozšírilo záujem skúmania vplyvu hormonálnej substitučnej liečby na KV systém. Množstvo observačných štúdií ukázalo, že ženy užívajúce hormonálnu substitučnú liečbu mali lepší KV rizikový profil (659), zníženú prevalenciu koronárnej choroby (660) a CMP (661, 662) v porovnaní s tými, ktoré hormonálnu substitučnú liečbu neuzívali. Menší vzostup systolického TK v závislosti od času sa v porovnaní s kontrolami uvádzal u postmenopauzálnych žien užívajúcich hormonálnu substitučnú liečbu (663). Zatiaľ sa nepotvrdil benefit na KV systém. Posledné veľké intervenčné štúdie ukázali pri užívaní hormonálnej substitučnej liečby zvýšené riziko rakoviny a KV ochorenia (664, 665). Nedávny systematický prehľad (Cochrane) uvádzal, že jediným významným prospechom tejto liečby bol pokles incidencie kostných fraktúr a rakoviny hrubého čreva, ale súčasne sprevádzaný s významným zvýšením rizika koronárnych príhod, CMP, tromboembolizmu, rakoviny prsníka, ochorenia žľazy a u žien nad 65 rokov s demenciou (666). V súčasnosti sa preto neodporúča podávať hormonálnu substitučnú liečbu postmenopauzálnym ženám za účelom kardioprotekcie (667).

### 7.7.3 Hypertenzia v tehotenstve

Hypertenzia v gravidite zostáva celosvetovo najčastejšou príčinou maternálnej, fetálnej a neonatálnej morbidity a mortality. V druhom trimestri TK normálne klesá a dosahuje hodnoty približne o 15 mmHg nižšie než pred tehotenstvom. V treťom trimestri sa hodnoty vracajú k hodnotám pred tehotenstvom, alebo ich môžu prevýšiť. Tieto zmeny sú príznačné pre normotenzné ženy, ako aj pre tie, ktoré boli predtým hypertoničkami, alebo sa u nich vyvinula hypertenzia v gravidite.

Definícia hypertenzie v gravidite nie je jednotná (2, 668). Kým v minulosti sa definícia zakladala na zvýšení TK počas druhého trimestra (zo začiatočného merania v prvom trimestri či pred tehotenstvom), v súčasnosti sa uprednostňuje definícia založená na absolútnych hodnotách TK (systolický  $\geq 140$  mmHg alebo diastolický  $\geq 90$  mmHg) (669). Diagnóza hypertenzie v tehotenstve by sa mala zakladať na najmenej dvoch meraniach vysokého TK pri dvoch odlišných príležitostiach. Hodnoty TK počas 24 hodín sa pri predikcii proteinúrie, rizika predčasného pôrodu, hmotnosti dieťaťa pri narodení a vo všeobecnom výsledku tehotenstva ukázali ako nadradené konvenčným meraniam (670 – 672). Tak pre diagnostické, ako

aj terapeutické účely môže byť užitočné vykonávať ambulantné monitorovanie TK, najmä u vysokorizikových tehotných žien s hypertenziou alebo s diabetom, alebo s renálnym ochorením. Ešte nedávno existovalo odporúčanie identifikovať diastolický TK Korotkovovou fázou IV (oslabenie oziev), ktoré sa uvádzalo ako najviac korešpondujúce s intraarteriálnym diastolickým TK oproti fáze V (vymiznutie oziev), pri ktorej sa namerali príliš nízke hodnoty (673). Fáza IV je ale ťažšie detekovateľná a má obmedzenú reproducibilitu (674), preto sa teraz odporúča meranie diastolického TK v tehotenstve pri fáze V (675, 676), pri fáze IV iba ak Korotkovove zvuky pretrvávajú až k 0 mmHg.

Hypertenzia v gravidite zahŕňa:

- **Preexistujúcu hypertenziu**, ktorá je komplikáciou 1 – 5 % tehotenstiev a definuje sa ako TK  $\geq 140/90$  mmHg, ktorá buď tehotenstvo predchádza, alebo sa vyvíja ešte pred 20. gestačným týždňom a obvykle pretrváva viac ako 42 dní po pôrode. Môže byť spojená s proteinúriou.
- **Gestačná hypertenzia**, ktorá je navodená tehotenstvom bez proteinúrie. Gestačná hypertenzia spojená s významnou proteinúriou ( $> 300$  mg/l alebo  $> 500$  mg/24 hodín alebo lakmusovým papierikom zistené  $\geq 2+$ ) sa označuje ako preeklampsia. Hypertenzia sa vyvíja po 20. gestačnom týždni a väčšinou sa do 42 dní po pôrode upraví. Gestačná hypertenzia je charakterizovaná slabou perfúziou orgánov.
- **Preexistujúca hypertenzia spojená s gestačnou hypertenziou a proteinúriou**. Preexistujúca hypertenzia sa po 20. gestačnom týždni spája s ďalším zhoršením TK a s odpadom bielkovín  $\geq 3$  g/denno pri 24-hodinovom zbere moču, čo korešponduje s predchádzajúcou definíciou „chronickej hypertenzie s prídruženou preeklampiou“.
- **Pred graviditou neklasifikovaná hypertenzia**. Hypertenzia s alebo bez systémových manifestácií založených na meraní TK po 20. gestačnom týždni bez zistenia predchádzajúcich hodnôt. Pri týchto podmienkach je dôležité opätovné stanovenie po 42 dňoch po pôrode. Ak hypertenzia už nie je ďalej prítomná, stav sa má reklasifikovať ako gestačná hypertenzia s alebo bez proteinúrie. Ak hypertenzia pretrváva, stav sa má reklasifikovať ako preexistujúca hypertenzia.

Edémy sa vyskytujú až v 60 % normálnych tehotenstiev a pri stanovení diagnózy preeklampsie sa už ďalej nepoužívajú. Hypertenzia v gravidite, osobitne gestačná, s alebo bez proteinúrie, môže zapríčiniť hematologické, renálne a hepatálne zmeny, ktoré môžu nepriaznivo ovplyvniť tak plod, ako aj matku. U tehotných žien so systolickým krvným tlakom 140 – 149 a/alebo diastolickým TK 90 – 95 mmHg treba zvážiť nefarmakologický manažment (677). V závislosti od hodnoty TK, gestačného veku a prítomnosti RF pre matku a plod musí manažment zahŕňať starostlivé sledovanie a obmedzenie námahy. Odporúča sa normálna diéta bez obmedzenia soli. Intervencie zamerané na zníženie incidencie gestačnej hypertenzie, najmä preeklampsie, ako je suplementácia kalcia (2 g denne) (678), rybí tuk (679) a terapia nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (680) zlyhali a ďalej sa neodporúčajú. Kyselina acetylsalicylová (ASA) v nízkej dávke sa profylakticky používa u žien s anamnézou včasného vzniku ( $< 28$  týždňov) preeklampsie. Hoci zníženie hmotnosti pomáha pri znižovaní TK, v tehotenstve sa u obéznych žien neodporúča pre možnú spojitosť so zníženou hmotnosťou novorodenca a následným nižším rastom dieťaťa (681).

Predmetom diskusií je stále podávanie antihypertenzív tehotným ženám s preexistujúcou miernou až stredne závažnou hyper-

tenziou. Tieto ženy majú po prvé nízke riziko KV komplikácií počas krátkeho trvania samotného tehotenstva s dobrými výsledkami pre matku i plod (682, 683), po druhé, hoci môže zníženie TK byť prospešné pre matku s hypertenziou, na druhej strane môže poškodiť uteroplacentárnu perfúziu, a tým ohroziť vývoj plodu (684, 685). Údaje o farmakologickej liečbe miernej až stredne závažnej hypertenzie u tehotnej ženy pochádzajú väčšinou zo štúdií, ktoré boli príliš malé, aby detekovali prognosticky mierne zníženie pôrodných komplikácií. Zdá sa opodstatnené odporučiť medikamentóznú liečbu pri systolickom TK  $\geq 150$  mmHg alebo diastolickom TK  $\geq 95$  mmHg. Nižší prah (140/90 mmHg) je indikovaný kedykoľvek počas gravidity u žien s gestačnou hypertenziou (s alebo bez proteinúrie), preexistujúcou hypertenziou spolu s gestačnou hypertenziou, alebo hypertenziou so subklinickým orgánovým poškodením alebo symptómami. Pri systolickom TK  $\geq 170$  mmHg alebo diastolickom krvnom tlaku  $\geq 110$  mmHg je potrebná okamžitá hospitalizácia. V tehotenstve možno zníženie TK docieľiť intravenóznym podaním labetalolu, perorálnym podaním metyldopy alebo nifedipínu.

Intravenózne hydralazín nie je už liekom voľby kvôli značným perinatálnym nežiaducim účinkom v porovnaní s ostatnými liekmi (686). Intravenózna infúzia nitroprusidu sodného zostáva liečbou voľby pri hypertenznej kríze, ale treba sa vyhnúť prolongovanému podávaniu, ktoré je rizikové pre fétus a jeho otravu kyanidom, keďže nitroprusid je metabolizovaný na tiocyanát (687).

Pri preeklampsii s pľúcny edémom je liekom voľby nitroglycerín. Pri nezávažnej hypertenzii a pri neemergentných situáciách sa uprednostňujú metyldopa, labetalol a kalciové blokátory. Atenolol by sa mal počas tehotenstva podávať s opatrnosťou kvôli možnosti rastu plodu, ktoré súvisí s trvaním liečby (688). ACEI a antagonisty angiotenzínového receptora by sa v gravidite nikdy podávať nemali. Diuretická liečba je pri preeklampsii so zníženým plazmatickým objemom nevhodná, okrem prítomnosti oligúrie. Intravenózne podanie magnéziumsulfátu sa pri prevencii a liečbe eklampsie potvrdilo ako účinné (689). Pri gestačnej hypertenzii s proteinúriou a pri nežiaducich stavoch, ako sú poruchy vízu, poruchy koagulácie alebo ohrozenie plodu, je vhodná indukcia pôrodu. Všetky podávané antihypertenzíva sa vylučujú do materského mlieka, aj keď vo väčšine antihypertenzív je ich koncentrácia v materskom mlieku veľmi nízka (okrem propranololu a nifedipínu, ktorých koncentrácie sú rovnaké ako v plazme matky). Ženy s predchádzajúcou gestačnou hypertenziou majú zvýšené riziko KV ochorenia v neskoršom živote (690, 691), čo môže závisieť od relatívne hyperandrogénneho stavu a ďalej od zmien funkcie endotelu, metabolizmu sacharidov a tukov.

## 7.8 Metabolický syndróm (Panel 19)

MS obsahuje stavy charakterizované rôznymi kombináciami abnormalít glukózového a lipidového metabolizmu, a TK. Jednoduchá a široko prijatá definícia (hoci nie univerzálne) bola tá, ktorú navrhol The National Cholesterol Education Program Adult Treatment (49). Základnými charakteristikami MS sú: 1. Vysoká prevalencia s vekom (do 30 – 40 %) v strednom veku a v starobe. 2. KV morbidita a mortalita je značne vyššia v porovnaní s osobami bez prítomnosti syndrómu (69, 692 – 694). 3. Troj- až šesťnásobný vzostup rizika vzniku diabetu 2. typu (695, 696), vyššie riziko novovzniknutej hypertenzie (31 – 33, 476). 4. Časté spojenie so subklinickým orgánovým poškodením, ako je mikroalbuminúria, znížená glomerulová filtrácia (697 – 699), stuhnutie artériovej steny (700), hypertofia LK, diastolická dysfunkcia, zväčšenie predsieňe (69, 697, 698, 701 – 703) a v niektorých štúdiách zhrubnutie steny karotickej artérie (704) s detekovateľným poškodením bez zreteľa na prí-

### Panel 19 Metabolický syndróm

- Metabolický syndróm je charakterizovaný kombináciou viscerálnej obezity a zmien v metabolizme glukózy, lipidov a v hodnotách krvného tlaku. Má vysokú prevalenciu v strednom veku a v starobe
- Osoby s metabolickým syndrómom majú tiež vyššiu prevalenciu mikroalbuminúrie, hypertrofie ľavej komory a tuhosti artériovej steny v porovnaní s pacientmi bez neho. Ich kardiovaskulárne riziko je vysoké a šanca vývoja diabetu značne rastie
- U pacientov s metabolickým syndrómom majú diagnostické postupy zahŕňať hlbšie zhodnotenie subklinického orgánového poškodenia. Žiaduce je ambulantné monitorovanie TK, a meranie TK v domácom prostredí
- U všetkých osôb s metabolickým syndrómom treba odporučiť opatrenia v zmysle zmien životného štýlu. Pri hypertenzii je potrebné začať s medikamentóznou liečbou, ktorá nebude zvyšovať pravdepodobnosť vzniku diabetu. Možno preto použiť blokátor renín-angiotenzínového systému, ktorý sa v prípade potreby dá doplniť kalciovým antagonistom alebo nízkou dávkou tiazidového diuretika. Je vhodné znížiť hodnoty TK po normálne rozmedzie
- Nedostatok dôkazov zo špecifických klinických štúdií zabraňuje formulovaniu závažných odporúčaní na užívanie antihypertenzív u všetkých osôb s metabolickým syndrómom s vysokým normálnym krvným tlakom. Existujú dôkazy, že blokovanie renín-angiotenzínového systému môže tiež oddialiť vývoj hypertenzie
- Statíny a antidiabetiká možno podávať pri dyslipidémii a diabete. Ukázalo sa, že inzulínové senzitivizéry značne redukovávajú nový vznik diabetu, ale ich výhody a nevýhody pri zvýšenej glykémii nalačno alebo poruche glukózovej tolerance ako súčasť metabolického syndrómu je potrebné ešte dokázať

tomnosť alebo neprítomnosť hypertenzie ako súčasť MS (69, 705). Prítomnosť hypertrofie LK sa spája s vyšším rizikom (69), ako je zvýšenie TK doma či pri ambulantnom monitorovaní alebo v ambulancii (69). MS často sprevádzajú zvýšené hodnoty zápalových markerov (hsCRP), čo môže prispievať k ateroskleroze (706) a spôsobíť ďalšie zvýšenie KV rizika (172, 707).

Súčasná odporúčania považujú zníženie telesnej hmotnosti nízkokalorickou diétou a telesným cvičením za prvoradú a hlavnú liečebnú stratégiu u osôb s MS (708). Cieľom je znížiť hmotnosť o 7 – 10 % počas 6 – 12 mesiacov miernou redukciou kalorického príjmu (o 500 – 1 000 kalórií denne), čo je obvykle účinnejšie než extrémna diéta (709). Nutričná liečba znamená nízky príjem saturovaných tukov, transforiem mastných kyselín, cholesterolu a jednoduchých sacharidov, a zvýšenie príjmu ovocia, zeleniny a celozrnných potravín (710). Dlhodobé udržiavanie zníženej hmotnosti možno najlepšie dosiahnuť pravidelným cvičením (napríklad stredná intenzita telesnej aktivity minimálne 30 minút denne) (711). V programe „the Diabetic Prevention Program“ a v štúdií „the Finnish Diabetes Prevention Study“ (712, 713) práve úprava životného štýlu znížila progresiu smerom k diabetu 2. typu takmer o 60 %, pričom účinok bol väčší ako pri liečbe metformínom. V sekundárnej

analýze programu „the Diabetic Prevention Program“ klesla prevalencia MS počas 3,2 roka z 51 na 43 % práve v skupine so zmeneným životným štýlom, kým v skupine štandardnej starostlivosti sa zistil vzostup prevalencie z 55 na 61 % (714). Úpravy životného štýlu majú preto ochranný účinok.

U pacientov s MS sa okrem antihypertenzívnej liečby v prípade prítomnosti hypertenzie vyžaduje ešte liečba antidiabetikami pri diabete alebo hypolipidémikami pri hyperlipidémii. Keďže u hypertonikov sa vyskytuje vysoké KV riziko, je potrebné pokračovať v prísnej kontrole TK, t. j. znížiť hodnoty TK na menej než je vysoké normálne rozmedzie, ktoré je pri tomto syndróme bežné (69). Optimálne hodnoty TK, ktoré je potrebné dosiahnuť u pacientov s MS, sa doteraz neskúmali. Ako sa už spomínalo v statiach 4.4.5, 5.5 a 6.2.1, iba ak nie sú známe špecifické indikácie, u osôb s MS je potrebné sa vyhnúť betablokátorom pre ich nežiaduce účinky na incidenciu novovzniknutého diabetu, ako aj na telesnú hmotnosť (715), inzulínovú senzitivitu a lipidový profil (716). Tieto účinky sa zdajú menej vyznačené alebo chýbajú pri nových betablokátoroch s vazodilatačným účinkom, ako je karvedilol a nebivolol (572, 717). Diabetogénny a ďalší dysmetabolický účinok je charakteristický pre tiazidové diuretiká, najmä vo vysokých dávkach (455), preto ich používanie pri liečbe prvej línie sa u pacientov s MS neodporúča. Triedy, o ktorých treba uvažovať, sú antagonisty angiotenzínového receptora a ACEI, ktoré sa v porovnaní s inými antihypertenzívami spájajú s nižšou incidenciou diabetu (455, 458, 460, 718) a majú tiež priaznivý účinok na orgánové postihnutie (pozri kapitolu 4.5). Ak nie je TK monoterapiou dobre kontrolovaný jedným z týchto liekov, možno pridať dihydropridínový alebo nedihydropridínový kalciový blokátor, pretože kalciové blokátory sú metabolicky neutrálne a majú tiež priaznivé účinky na orgánové postihnutie (pozri kapitolu 4.5). Kombinácia blokátora renín-angiotenzínového systému a kalciového antagonistu sa spája s nižšou incidenciou diabetu v porovnaní s konvenčnou liečbou diuretikami alebo betablokátorom (330, 331). Keďže jedinci s MS sú často obézni a majú „soľ-senzitívny TK“, (719), možno ako druhý tretí krok pridať nízku dávku tiazidového diuretika. Tiazidové diuretiká môžu mať aj pri nízkej dávke dysmetabolické účinky (331, 455, 720), ale znižujú koncentráciu draslíka v sére v menšej miere, čo oslabuje nepriaznivý účinok hypokaliémie na inzulínovú rezistenciu, poruchu tolerancie glukózy a novovzniknutý diabetes (721). Ukázalo sa, že udržiavaním kaliémie sa predchádza tiazidmi indukovanej poruche tolerancie glukózy (592, 593). To naznačuje, že kombinácia tiazidov a kálium šetriacich diuretiká môže byť oproti samým tiazidovým diuretikám metabolicky výhodná.

Nedostatok špecifických intervenčných štúdií pri MS bráni akýmkoľvek závažným odporúčaniam spájať u pacientov s MS bez hypertenzie a diabetu úpravy životného štýlu s antihypertenzívnou liečbou, hoci nahromadenie rôznych RF a častá prítomnosť orgánového postihnutia zvyšuje KV riziko týchto pacientov. Údaje pre a proti podávaniu blokátorov renín-angiotenzínového systému, ak majú títo pacienti hodnoty TK vo vysokom normálnom rozmedzí, sú zhrnuté v kapitole 5. Hlavným terapeutickým postupom by mala zostať intenzívna úprava životného štýlu, ale v niektorých prípadoch treba zväziť lieky, ako sú blokátory renín-angiotenzínového systému pre ich potencionálnu schopnosť predchádzať novému vzniku hypertenzie, diabetu a vzniku orgánového postihnutia, ktoré sú pri tomto vysokorizikovom stave bežné. Neexistujú kompletne dôkazy, či pri neprítomnosti diabetu môžu osoby s MS mať benefit z užívania antidiabetík. V prehľade piatich prospektívnych štúdií s inhibítormi alfa-glukozidázy u osôb s poruchou glukózovej tolerancie nalačno sa uvádzala znížená incidencia diabetu 2. typu. Nenašiel sa nijaký

významný rozdiel v mortalite, iných druhoch morbidít, v glykovanom hemoglobíne a TK (722). Inzulínové senzitivizéry tiazolidindióny boli schválené na použitie pri liečbe diabetu 2. typu vzhľadom na ich schopnosť stimulovať PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ), na ktorý v menšej miere pôsobia aj niektoré blokátory angiotenzínových receptorov (723, 724).

Jedna z týchto látok, rozigitazón, sa skúšala u pacientov s poruchou tolerancie glukózy a ukázalo sa, že je významne účinný pri prevencii novovzniknutého diabetu (725). Tieto látky však zvyšujú hmotnosť a indukujú retenciu tekutín, čím je rovnováha medzi jeho benefitmi a nevýhodami pri neprítomnosti zjavného diabetu nejasná. Pioglitazón u diabetikov indukoval významné zníženie incidencie veľkých KV príhod (726), pričom táto trieda liekov má malý, ale významný hypotenzívny účinok (727). Dlhodobé zníženie telesnej hmotnosti a obvodu pásu, ako aj priaznivé zmeny ostatných metabolických RF KV chorôb (ako je plazmatická glykémia, HDL cholesterol, sérové triacylglyceroly a inzulínová rezistencia) sa nedávno preukázali pri užívaní blokátora endokanabinoidného C<sub>1</sub> receptora rimonabantu v placebom kontrolovaných štúdiách (728 – 731). Existuje tiež dôkaz, že podávanie rimonabantu nezvyšuje a môže ešte aj o málo znížiť TK. Vplyv rimonabantu na KV riziko je v súčasnosti predmetom výskumu v prospektívnych štúdiách (732).

**Záver:** U hypertonikov s MS by mali byť diagnostické postupy rozsiahlejšie než obvykle kvôli vyššej prevalencii poškodenia viacerých orgánov a zvýšených hladín zápalových markerov. Intenzívne zmeny týkajúce sa životného štýlu treba podporovať spolu s antihypertenzívnou liečbou pri hodnote TK  $\geq$  140/90 mmHg (uprednostňovať blokátor renín-angiotenzínového systému, v prípade potreby spolu s kalciovým antagonistom alebo tiazidovým diuretikom v nízkej dávke). V súčasnosti nemožno všeobecne odporúčať podávanie blokátora renín-angiotenzínového systému, ak je TK ešte stále vo vysokom normálnom rozmedzí s cieľom ochrany proti orgánovému poškodeniu a prevencii novovzniknutého diabetu alebo hypertenzie. Podobne u pacientov s MS a diabetom 2. typu treba podávať antidiabetiká, ale neexistujú závažné odporúčania týkajúce sa ich užívania alebo užívania inzulínových senzitivizérov u osôb, ktoré majú iba poruchu glukózovej tolerancie. U osôb, ktorým sa podávali statíny, sa zistila nižšia incidencia príhod, preto treba zväziť aj podávanie hypolipidémik (733). Skúmajú sa farmakologické prístupy u pacientov s MS bez hypertenzie či diabetu. Pri nesúlade výsledkov z rozličných klinických štúdií treba v bežnej praxi brať do úvahy, že adherencia k zmene životného štýlu je nízka a trvalé zníženie telesnej hmotnosti je zriedkavosťou (734).

## 7.9 Rezistentná hypertenzia

Hypertenzia sa obvykle definuje ako rezistentná alebo refrakterná k liečbe, ak terapeutický plán, ktorý zahŕňal zmenu životného štýlu a podávanie najmenej troch liekov vrátane diuretika v adekvátnych dávkach, zlyhal pri znižovaní systolického a diastolického TK na cieľovú hodnotu. Podľa tejto definície je prevalencia rezistentnej hypertenzie vysoká: napríklad v štúdiu ALLHAT kohorta 8 % pacientov dostávala  $\geq$  4 lieky a zistilo sa, že minimálne v 15 % by sa mala klasifikovať ako rezistentná hypertenzia (322). V takýchto situáciách treba pacienta odoslať ku špecialistovi alebo do centra zaoberajúceho sa hypertenziou, pretože rezistentná hypertenzia sa často spája so subklinickým orgánovým postihnutím a vysokým prirátateľným KV rizikom (735).

Príčiny rezistentnej hypertenzie sú uvedené v paneli 20. Jednou z najbežnejších príčin rezistentnej hypertenzie je slabá spo-



### Panel 20 Príčiny rezistentnej hypertenzie

- Slabá spolupráca pri terapii
- Nespolupráca pri zmene životného štýlu: nárast hmotnosti, veľký príjem alkoholu (nemierne pitie na večierkoch)
- Pokračovanie v užívaní liekov zvyšujúcich TK (sladké drievko, kokaín, glukokortikoidy, nesteroidné antireumatiká a pod.)
- Obštrukčné spánkové apnoe
- Sekundárna príčina
- Ireverzibilné alebo ťažko reverzibilné orgánové poškodenie
- Objemové preťaženie z dôvodu: neadekvátnej diuretickej liečby, progresie renálnej insuficiencie, vysokého príjmu sodíka, hyperaldosteronizmu

### Príčiny nepravnej rezistentnej hypertenzie

- Izolovaná hypertenzia v ordinácii (hypertenzia „bieleho plášťa“)
- Nepoužívanie veľkej manžety na veľké rameno
- Pseudohypertenzia

lupráca pri medikamentóznej liečbe alebo pri odporúčaných zmenách životného štýlu (najmä eliminácia abúzu alkoholu). V tejto situácii sú možné dve voľby. Pomôcť môže ukončenie medikamentóznej liečby pod starostlivým lekárskej dohľadom, ktorú možno opätovne začať v novom jednoduchšom režime; alebo pacienta krátko hospitalizovať a podávať liečbu pri monitorovaní TK. Inou, nie nečastou príčinou rezistentnej hypertenzie, je obštrukčné spánkové apnoe (736 – 739), možno kvôli dlhodobej nočnej hypoxii a stimulácii chemoreceptorov, ako aj spánkovej deprivácii. Bezpodmienečne treba vylúčiť príčiny sekundárnej hypertenzie (pozri kapitola 9). Napríklad skrytá stenóza renálnej artérie môže byť príčinou hypertenzie refraktérnej ku liečbe, a hoci sú šance na zlepšenie väčšie u mladých pacientov, stále možno redukovat liečbu aj u starších ľudí po intervenčnom výkone, akým je revascularizácia často vykonaná balónikovou angioplastikou či stentingom. Problémy so znížením TK po cieľové hodnoty môžu byť následkom rozsiahleho KV postihnutia, ktoré je ťažko alebo veľmi pomaly reverzibilné. Objemové preťaženie môže byť dôsledkom progresie renálnej insuficiencie, nadmerného príjmu soli, hyperaldosteronizmu a najčastejšie nedostatočnej diuretickej liečby. Treba taktiež zvážiť možnosť nepravnej hypertenzie, ako je hypertenzia izolovaná len v ordinácii („biely plášť“) a nepoužívanie veľkých manžiet na veľké ramená (čo vedie ku nadhodnoteniu hodnôt TK). U starých treba vylúčiť možnosť pseudohypertenzie, t. j. stavu, pri ktorom vysoká tuhosť artériovej steny môže brániť jej stlačeniu manžetou zvonku, čím možno namerať falošne vyššie hodnoty TK ako sú reálne hodnoty.

Prvým krokom v manažmente rezistentnej hypertenzie je starostlivá anamnéza, dôkladné vyšetrenie pacienta a diagnostické metódy na optimálne vylúčenie sekundárnych príčin hypertenzie, medzi ktoré patrí ambulantné monitorovanie TK, ktorým možno bližšie charakterizovať stupeň jeho zvýšenia a nárast KV rizika (96). Bude nevyhnutné zistiť, aká je spolupráca pacienta a starostlivý odber anamnézy, ktoré sú kľúčom ku príčine: napríklad pitie alkoholu môže vysvetliť, prečo možno TK u danej osoby ťažšie kontrolovať.

Tabuľka 8 Emergentné stavy pri hypertenzii

- Encefalopatia pri hypertenzii
- Zlyhanie ľavej komory pri hypertenzii
- Infarkt myokardu pri hypertenzii
- Nestabilná angína pectoris pri hypertenzii
- Disekcia aorty pri hypertenzii
- Ťažká hypertenzia spojená so subarachnoidálnym krvácaním alebo cerebrovaskulárnou príhodou
- Kríza pri feochromocytóme
- Užívanie drog, ako sú amfetamíny, LSD, kokain alebo extáza
- Perioperačná hypertenzia
- Ťažká preeklampsia alebo eklampsia

Veľa pacientov bude potrebovať podávanie viac než troch liekov. V súčasnosti sa randomizované štúdie nevenovali optimálnej voľbe tretieho, štvrtého a piateho antihypertenzíva. Nedávne observačné štúdie naznačujú, že spironolaktón ako antagonist aldosterónu poskytuje významné zníženie TK, ak sa u pacientov s rezistentnou hypertenziou pridá k liečbe s viacerými liekmi (575, 740). V jedinej placebom kontrolovanej randomizovanej štúdií Saha a spol. (741) zistili vyšší hypotenzívny účinok amiloridu v porovnaní so spironolaktónom. Zistilo sa, že spironolaktón podávaný v relatívne malých dávkach (25 – 50 mg denne) môže mať dobrú antihypertenzívnu odpoveď (742). Takisto sa uvádza dobrá odpoveď na amilorid (743). V súčasnosti nie je známe, či je dobrá odpoveď na antialdosterónové látky u niektorých osôb s rezistentnou hypertenziou dôsledkom neobjasneného primárneho hyperaldosteronizmu, alebo sekundárneho hyperaldosteronizmu indukovaného viacerými liekmi. Uvádzaná účinnosť malých dávok týchto liekov sa spája s nižšou pravdepodobnosťou vedľajších účinkov pri užívaní spironolaktónu, avšak potrebná je kontrola sérového draslíka i kreatinínu, pretože mnohí z týchto pacientov majú poškodené obličkové funkcie a pravdepodobne konkomitantne užívajú blokátory renín-angiotenzínového systému. Predmetom výskumu sú výhody podávania antagonistov endotelínu u pacientov s rezistentnou hypertenziou. U týchto pacientov sa nedávno uvádzala spojitost zníženia TK chronickou stimuláciou karotického sínusu pomocou implantovateľných elektrických zariadení (744).

### 7.10 Emergentné stavy pri hypertenzii

Emergentné stavy pri hypertenzii sa pozorujú pri ťažkých formách hypertenzie a spájajú sa s akútnym poškodením cieľových orgánov. Značné vzostupy TK spojené s akútnym orgánovým postihnutím, ako sa niekedy vyskytujú v starobe pri izolovanej systolickej hypertenzii, treba liečiť okamžite, ale tým istým spôsobom ako pri chronickom zvýšení TK. Najvýznamnejšie emergentné situácie spojené s hypertenziou sú uvedené v **tabuľke 8**. Takého stavy sú zriedkavé, ale môžu byť život ohrozujúce. Za týchto podmienok musí byť liečba hypertenzie rýchla. Treba opatrnosť, aj keď veľmi rýchle zníženie TK nemusí byť spojené s komplikáciami, akými sú hypoperfúzia mozgu a mozgový infarkt alebo poškodenie myokardu alebo obličiek.

Nadmernému či rýchlemu zníženiu TK sa treba vyhnúť pri akútnej cievnnej príhode (pozri stať 7.3.1).

### 7.11 Malígna hypertenzia

Hoci sa rezistentná a malígna hypertenzia zreteľne prekrývajú, v najrozvinutejších spoločnostiach sa malígna hypertenzia nepozoruje často a väčšinou je prítomná v ekonomicky slabších skupinách.

Malígna hypertenzia zahŕňa závažné zvýšenie artériového TK (diastolický TK je obvykle, ale nie vždy > 140 mmHg) s cievnym poškodením, ktoré sa môže prejaviť ako hemorágie do sietnice, exsudáty a/alebo edém papily zrakového nervu (745). Niektorí lekári používajú pri takomto syndróme bez prítomnosti edému papily zrakového nervu termín akcelerovaná hypertenzia. Malígnu hypertenziu možno vidieť pri rôznych stavoch. Závažná alebo nedostatočne liečená esenciálna hypertenzia je obvykle najbežnejšou predzvesťou malígnej fázy hypertenzie, hoci v rôznych štúdiách bola prítomnosť sekundárnej príčiny hypertenzie pravdepodobne podhodnotená (746). Uvádza sa, že veľké množstvo pacientov s malígnu hypertenziou sú aktívni fajčiari, a čierna rasa je postihnutá častejšie než biela (kaukazská) (747). Prevalencia tohto stavu medzi hypertonikmi sa následkom včasnejšej liečby hypertenzie a účinnejších terapeutických postupov, ako i poklesu najpredisponujúcejších príčin podstatne zmenšila. Porušenie autoregulácie v dôsledku vysokých hodnôt TK, akým je vystavená stena artérie, je príčinou malígnej hypertenzie s nepriaznivou prognózou. Patologické štúdie zaoberajúce sa cievnou stenou preukázali myointimálnu proliferáciu a fibrinoidnú nekrózu. Závažnosť proliferatívnej odpovede je paralelná so závažnosťou a dĺžkou trvania vysokého TK (748). Fibrinoidná nekróza má za následok spazmy a sťažujú dilatáciu malých arteriol. Presakovanie tekutiny do extracelulárneho priestoru sa spája s malými hemorágiami a taktiež poškodením cieľových orgánov (748).

Najnebezpečnejším stavom, ktorý sa spája s malígnu fázou, je hypertenzná encefalopatia (745, 747), ktorá je asociovaná s reverzibilnými zmenami neurologickej funkcie a môže zahŕňať bolesť hlavy, porušený mentálny stav a postihnutie videnia. S týmto stavom sa spája aj zhoršenie obličkovej funkcie, ktorá sa prezentovala ako prognosticky dôležitá. Závažnejšie formy renálneho zlyhania sa napriek rýchlej a účinnej liečbe hypertenzie spájajú so skrátenou očakávanou dĺžkou života. Niektorí pacienti majú ireverzibilné obličkové poškodenie vyžadujúce permanentnú dialýzu. Malígna fáza hypertenzie sa takisto spája s hemolýzou, fragmentáciou erytrocytov a dôkazom diseminovanej intravaskulárnej koagulácie. Ak sa malígna fáza hypertenzie nelieči, prognóza je veľmi nepriaznivá, 50 % osôb umiera v priebehu 12 mesiacov (254, 749). Po zavedení programov efektívneho manažmentu incidencie takýchto problémov poklesla (750, 751). Prežívanie je lepšie a neodráža iba zlepšenú kontrolu TK, ale taktiež identifikovanie sekundárnych príčin a širšiu dostupnosť dialýzy a transplantácie.

Malígna fáza hypertenzie sa musí považovať za emergentnú situáciu. Perorálnu medikáciu možno použiť pri dobrej odpovedi TK s cieľovou hodnotou pre diastolický TK 100 – 110 mmHg počas 24 hodín.

## 8. Liečba pridružených rizikových faktorov (Panel 21)

### 8.1 Hypolipidemiká

Niekoľko randomizovaných primárne a sekundárne preventívnych štúdií umožilo analýzu účinku hypolipidemikkej liečby statínmi (752 – 754). Hoci epidemiologické údaje ukazujú, že koncentrácia cholesterolu sa bezprostredne spája s koronárnymi príhodami, ale nie s CMP (755), ukázalo sa, že statíny sú pri prevencii tak koronárných, ako aj cerebrovaskulárných príhod účinné a prevencia oboch bola rovnaká tak u hypertonikov, ako aj u normotonikov (752 – 754). V najväčšej randomizovanej štúdií so statínom (the Heart Protection Study) (756) podávanie simvastatínu pacientom s KV ochorením značne znížilo v porovnaní s placebo kardiol

### Panel 21 Liečba pridružených rizikových faktorov

#### Hypolipidemiká

- U všetkých hypertonikov s kardiovaskulárnym ochorením alebo diabetom 2. typu by sa mala zväziť liečba statínom, ktorej cieľom je dosiahnuť celkový cholesterol v sére < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) a LDL cholesterol < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) a nižšie, podľa možnosti
- Hypertonici bez zrejmeho kardiovaskulárneho ochorenia, ale s vysokým kardiovaskulárnym rizikom ( $\geq 20$  % riziko príhod počas 10 rokov) by mali byť takisto adeptmi pre terapiu statínom, aj keď ich začiatkové hodnoty celkového cholesterolu a LDL cholesterolu nie sú zvýšené

#### Protidoštičková liečba

- Protidoštičkovú liečbu, osobitne aspirín v nízkej dávke, možno podávať pacientom s hypertenziou a predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami za predpokladu, že nie je prítomné významné riziko krvácania
- Aspirín v nízkej dávke treba zväziť u hypertonikov bez anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia, ak sú starší ako 50 rokov, so stredne zvýšeným sérovým kreatinínom alebo s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pri všetkých týchto stavoch sa zistil priaznivý pomer prospech/riziko tejto intervencie (zníženie infarktu myokardu prevyšuje riziko krvácania)
- Aby sa minimalizovalo riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody, treba začať s protidoštičkovou liečbou až po dosiahnutí kontroly TK

#### Kontrola glykémie

- Účinná kontrola glykémie je veľmi dôležitá u pacientov s hypertenziou a diabetom
- U týchto pacientov by sa pri diétnej a medikamentóznej liečbe mala dosiahnuť glykémia nalačno  $\leq 6$  mmol/l (108 mg/dl) a glykovaný hemoglobín < 6,5 %

a cerebrovaskulárne príhody. Účinky sa prejavili v subpopulácii hypertonikov (41 % z celkovej kohorty) bez zreteľa na typ anti-hypertenzívnej liečby. Podobné výsledky sa získali s pravastatínom v štúdií PROSPER (757), u starých pacientov, z ktorých bolo 62 % hypertonikov. Účinná prevencia sa zistila aj pri inom statíne – atorvastatíne – u pacientov s predchádzajúcou CMP (758). Statín by mali dostávať pacienti do veku najmenej 80 rokov s KV ochorením, ako je KCHS, ochorenie periférnych artérií, predchádzajúca CMP alebo dlhotrvajúci (viac ako 10 rokov) diabetes.

U všetkých týchto pacientov je cieľová hodnota celkového cholesterolu < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) a pre LDL cholesterol v sére < 2,5 mmol/l (100 mg/l) (možno takisto zväziť nižšie cieľové hodnoty: < 4 a < 2 mmol/l (155 a 80 mg/dl)).

Dve štúdie, ALLHAT a ASCOT, hodnotili špecificky u pacientov s hypertenziou prospechy spojené s užívaním statínov. V štúdií ALLHAT podávanie pravastatínu v dávke 40 mg denne 10 000 pacientom s hypertenziou (dve tretiny z nich mali vaskulárne ochorenie) znížilo v porovnaní s obvyklou starostlivosťou celkový cholesterol v sére o 11 % a LDL cholesterol v sére o 17 %, ale nemalo významný vplyv na koronárnu chorobu srdca, CMP a mortalitu zo všetkých príčin (759). Naproti tomu, v štúdií ASCOT

(760) podávanie atorvastatínu v dávke 10 mg denne 10 000 pacientom s hypertenziou s pridruženými KV RF a sérovým celkovým cholesterolom < 6,5 mmol/l znížilo celkový cholesterol v porovnaní s placebom o 19,9 %, v dôsledku čoho sa podstatne znížil celkový počet KV príhod (o 36 %) a CMP (o 27 %). Prospešný účinok, v štúdií ASCOT v porovnaní s chýbaním benefitu v štúdií ALLHAT, môže závisieť od väčšieho rozdielu v celkovom a LDL cholesterolu dosiahnutom medzi aktívne liečebnými oproti placebovej kontrole.

Vzhľadom na výsledky štúdie ASCOT (760) sa zdá opodstatnené zväziť statínovú liečbu u hypertonikov mladších ako 80 rokov s odhadovaným 10-ročným KV rizikom  $\geq 20\%$  alebo KV smrti (podľa modelu SCORE)  $\geq 5\%$ . Existujú správy, že prospech z podávania statínov u hypertonikov môže zahŕňať zníženie TK (761), hoci v štúdiách ASCOT (760) a PHYLLIS (390) pridanie statínov k antihypertenzívam nesprevádzali ďalšie jasné hypotenzívne efekty. Cieľové hodnoty majú byť pre celkový cholesterol v sére < 5 mmol/l (190 mg/dl) a pre LDL cholesterol < 3 mmol/l (115 mg/dl). Väčšina pacientov dosiahne tieto ciele pri terapii statínom vo vhodných dávkach v kombinácii s nefarmakologickými opatreniami. U pacientov, ktorí ciele nedosiahnu, alebo ktorých hladina HDL cholesterolu (< 1 mmol/l), či triacylglycerolov (> 2,3 mmol/l) zostáva abnormálna, môže byť indikované pridanie ezetimibu (762) alebo iných liekov, ako aj odoslanie pacienta špecialistovi.

## 8.2 Protidoštičková liečba

Protidoštičková liečba, najmä ASA v nízkej dávke 75 – 100 mg denne, znižuje riziko CMP a/alebo IM v celej škále jedincov od asymptomatických osôb v strednom veku s nízkym KV rizikom až k pacientom s KV ochorením (763). Riziko vážnej CMP sa znižuje približne o 25 %, avšak dlhodobá liečba nízkou dávkou ASA približne znásobuje riziko veľkého extrakraniálneho krvácania. U pacientov s diagnostikovaným KV ochorením, ktorí užívajú nízku dávku ASA, počet, u ktorých sa možno vyhnúť závažným cievny príhodám, jasne prevyšuje počet pacientov s veľkými krvácanými problémami (764, 765). Nie je zrejmé, či prospechy z ASA prevyšujú riziko krvácania u nízkorizikových pacientov, preto by sa rozhodnutie pridať ASA hypertonikom malo prijať v súlade s celkovým KV rizikom a/alebo s prítomnosťou orgánového postihnutia. Dôkaz o prospechu a možnom poškodení pri podávaní nízkej dávky ASA hypertonikom sa získal zo štúdie HOT (311). Štúdia ukázala 15 % zníženie veľkých KV príhod a 36 % zníženie akútneho IM bez účinku na CMP a bez zvýšenia rizika intracerebrálneho krvácania, ale práve zvýšenie rizika veľkých hemoragických príhod o 65 %. Analýza podskupiny štúdie HOT (764) identifikovala podskupinu hypertonikov, ktorí majú pravdepodobnejšie vyššie absolútne prospechy než poškodenie. Pacienti so sérovým kreatinínom > 115  $\mu\text{mol/l}$  (> 1,3 mg/dl) mali významne väčšie zníženie KV príhod a IM (-13 a -7 príhod/1 000 pacientorokov), kým riziko krvácania sa významne nezvýšilo. Priaznivá rovnováha medzi prospechmi a poškodeniami pri užívaní ASA sa zistila tiež u pacientov s vyšším celkovým začiatočným (vstupným) rizikom, vyššími začiatočnými hodnotami systolického alebo diastolického TK (prospech -3,1 až -3,3 KV príhod/1 000 pacientorokov oproti poškodeniu: 1 až 1,4 krvácania/1 000 pacientorokov), kým u hypertonikov s nižším začiatočným rizikom poškodenie ASA vyvažuje prospech. Tieto pozorovania sú v súlade s niekoľkými metaanalýzami primárne preventívnych štúdií, ktoré takisto zahŕňali nehypertonikov (766 – 769) a s nedávnymi výsledkami z Women Prevention Study, na veľkej kohorte osôb s veľmi nízkym rizikom. Všetky ukázali malý prospech z ASA (766). Preto liečba nízkou dávkou ASA má priaznivý pomer prospech/riziko, iba ak sa podá pacientom nad určitou hranicou

celkového KV rizika (15 – 20 % počas 10 rokov). Tak je to u pacientov s hypertenziou so stredne zvýšeným sérovým kreatinínom, hypertonikov vo veku  $\geq 50$  rokov vo vysokom alebo veľmi vysokom celkovom KV riziku alebo s vyššími začiatočnými hodnotami TK. Treba zdôrazniť, že v štúdií HOT nízka dávka ASA neinterferovala s konkomitantnou liečbou antihypertenzívami v zmysle efektu zníženia TK (770). Prospech mali pacienti s účinnou kontrolou TK (v skutočnosti mali všetci pacienti diastolický tlak krvi  $\geq 90$  mmHg) a je možné, že táto kontrola pomohla pri zamedzení nárastu intracerebrálneho krvácania, ktoré zistili niektoré štúdie (311, 765, 766 – 769). Zdá sa preto opodstatnené uviesť, že hypertenzní pacienti s vysokým, alebo veľmi vysokým rizikom by mali dostávať ASA iba vtedy, keď sa dosiahne účinná kontrola TK.

## 8.3 Kontrola glykémie

Diabetes, ale takisto porušená tolerancia glukózy sú hlavnými RF KV ochorení (771 – 773). Ako sa už spomenulo v stati 7.2, hypertenzia je bežná pri diabete 2. typu a diabetici s hypertenziou majú značne zvýšené celkové KV riziko. Navyše hypertenzia ako taká sa spája so zdvojením rizika vzniku diabete 2. typu (774). Účinná kontrola glykémii je veľmi dôležitá u pacientov s hypertenziou a diabetom. V štúdií UKPDS hypertonici s diabetom 2. typu mali prospech z intenzívnej kontroly TK najmä v zmysle mikrovaskulárnych komplikácií (775). Iné štúdie ukázali, že intenzívnejšia zmena životného štýlu alebo medikamentózna intervencia normalizujú a ochrania porušený metabolizmus glukózy pred makrovaskulárnymi komplikáciami (776 – 778). Štúdia EDIC tieto nálezy potvrdila pri diabete 1. typu (779).

Jestvuje priama spojitosť medzi makro- a mikrovaskulárnymi komplikáciami a priemernou hodnotou HbA1c, bez označenia prahových hodnôt HbA1c, pod ktoré už riziko ďalej neklesá (778, 780). Podľa Odporúčaní pre manažment diabete je cieľom liečby preprandálna glykémia  $\geq 6$  mmol/l (108 mg/dl) (priemer niekoľkých meraní) a menej ako 6,5 % pre glykovaný hemoglobín (168, 781). Pre známe účinky tiazidových diuretík a betablokátorov na metabolizmus glukózy používanie týchto antihypertenzív u osôb s porušenou toleranciou glukózy môže vyžadovať skoršiu a intenzívnejšiu anti-diabetickú medikáciu (316, 331). Ďalšie informácie o KV prospešných účinkoch prísnejšej kontroly krvného cukru budú dostupné po ukončení dvoch veľkých randomizovaných štúdií s diabetom 2. typu, ACCORD ([www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org)) a ADVANCE (782), ktoré takisto skúmajú protektívne účinky prísnejšej kontroly TK.

## 9. Skrining a liečba pri sekundárnej hypertenzii

V malom počte dospelých pacientov s hypertenziou možno identifikovať špecifickú príčinu zvýšenia TK. Jednoduchý skrining sekundárnych foriem hypertenzie možno získať z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a rutinných laboratórnych nálezov. Sekundárnu formu hypertenzie naznačuje závažné zvýšenie TK, náhly vznik či zhoršenie hypertenzie a slabá odpoveď TK na medikamentóznú liečbu. V týchto prípadoch sú nevyhnutné špecifické diagnostické postupy (uvedené ďalej).

### 9.1 Ochorenie parenchýmu obličky

Parenchymatózne ochorenie obličiek je najbežnejšou príčinou sekundárnej hypertenzie. Nález bilaterálnych zväčšení (más) v hornej časti brucha pri fyzikálnom vyšetrení nasvedčuje pre polycystické obličky a má viesť k sonografickému vyšetreniu brucha. Renálny ultrazvuk takmer úplne vystriedal pri vyšetrení anatomic-

kých pomerov obličky intravenóznou urografiou. Kým pri urografii je nevyhnutná injekcia nefrotoxickej kontrastnej látky, ultrazvuk je neinvasívny a poskytuje všetky nevyhnutné anatomické údaje o veľkosti a tvare obličiek, kortikálnom zhrubnutí, obštrukcii močového traktu a renálnych masách (783). Medzi vhodné funkčné skriningové testy renálneho parenchýmového ochorenia patrí zhodnotenie prítomnosti proteínu, erytrocytov a leukocytov v moči, ako aj stanovenie koncentrácie kreatinínu v sére (784, 785). Tieto testy treba vykonať u všetkých pacientov s hypertenziou (pozri stať 3.4). Ochorenie parenchýmu obličky možno vylúčiť, ak sú opakované vyšetrenia moču a koncentrácia sérového kreatinínu v norme. Prítomnosť erytrocytov a leukocytov treba potvrdiť mikroskopickým vyšetrením moču. Ak sú skriningové testy pre hypertenziu pri parenchýmovom obličkovom ochorení pozitívne, treba ich ďalej doplniť o ďalšie podrobnejšie vyšetrovacie postupy.

## 9.2 Renovaskulárna hypertenzia

Renovaskulárna hypertenzia je druhou najčastejšou príčinou sekundárnej hypertenzie, jej prevalencia je približne 2 % u dospelých pacientov so zvýšeným TK (pri hodnotení v špecializovaných centrách) (786). Je spôsobená jednou či viacerými stenózami renálnych artérií, ktoré majú v starobe často aterosklerotickú príčinu. Podiel fibromuskulárnej dysplázie je približne 25 % z celkového počtu prípadov a najbežnejšia je v populácii mladých dospelých osôb. Na tento stav treba myslieť, ak má hypertenzia náhly začiatok alebo zhoršenie a ak vysoké hodnoty TK možno len ťažko liečiť medikamentózne. Medzi znaky stenózy renálnej artérie patrí brušný šelest s lateralizáciou, hypokaliémia a progresívne zhoršenie obličkovej funkcie, avšak tieto znaky nie sú u viacerých pacientov s renovaskulárnou hypertenziou prítomné. Pri skriningu možno použiť stanovenie longitudinálneho rozmeru obličky pri ultrazvukovom vyšetrení. Rozdiel v dĺžke medzi dvoma obličkami viac než 1,5 cm, čo sa považuje za diagnostické pre stenózu renálnej artérie, sa nájde približne u 60 – 70 % pacientov s renovaskulárnou hypertenziou (787). Farebným dopplerovským vyšetrením často možno detekovať stenózu renálnej artérie, najmä pri jej lokalizácii blízko odstupe cievy (788). Umožňuje takisto určiť index rezistencie, ktorý môže byť prediktívny pre výsledok angioplastiky a stentingu. Jestvuje dôkaz, že vyšetrenie renálnej vaskulatury pomocou trojrozmernej magnetickej rezonančnej angiografie so zadržaním dychu a podaním gadolína je metódou voľby pre diagnostiku renovaskulárnej hypertenzie (789). Ďalším zobrazovacím postupom s podobnou senzitivitou je špirálová počítačová tomografia, ktorá si však vyžaduje podanie kontrastnej látky a použitie relatívne vysokých dávok roentgenového žiarenia. Ak však existuje silné podozrenie na stenózu renálnej artérie, mala by sa vykonať intraarteriálna digitálna subtrakčná angiografia, ktorá je síce invazívnu vyšetrovacou metódou, ale predstavuje zlatý štandard pre detekciu stenózy renálnej artérie. Stanovenie renínového pomeru v renálnej žile si vyžaduje viaceré katetrizácie a jej invazívnosť a zložitosť nie sú kompenzované prijateľnou úrovňou senzitivity a špecificity, a preto ho ako skriningovú metódu nemožno odporúčať.

Liečba pacientov s renovaskulárnou hypertenziou je kontroverzným problémom vzhľadom na obmedzený počet veľkých a dlhotrvajúcich štúdií, ktoré porovnávajú rôzne terapeutické postupy a zložitosti predikcie odpovede TK na revaskularizáciu u každého pacienta (786). Dostupné údaje podporujú tieto odporúčania: 1. Refraktérna hypertenzia (t. j. zvýšené hodnoty TK napriek podávaniu najmenej troch liekov, vrátane diuretika v adekvátnych dávkach), ako aj progredujúce zhoršenie renálnej funkcie predstavuje indikáciu na revaskularizáciu. 2. Hoci existujú rôzne názory, chirurgická

revaskularizácia sa teraz vykonáva menej často a postupne sa nahradzuje angioplastikou (790). 3. Samotná angioplastika je liečbou voľby fibromuskulárnej dysplázie, pri ktorej má vysokú úspešnosť (pretrvávajúca normalizácia TK alebo zníženie hodnôt TK, ktoré viac odpovedajú na medikamentóznou liečbu) (787, 791). Úspech je menší pri aterosklerotickej príčine, ktorá má vyššiu incidenciu restenózy (791), ale restenózu možno znížiť stentovaním, ktoré sa teraz pravidelne vykonáva pri angioplastickom riešení stenózy renálnej artérie na aterosklerotickom podklade. 4. Medikamentózna liečba sa porovnávala s angioplastickou vo viacerých štúdiách (792 – 794). Ich metaanalýza ukázala mierne, ale významné výhody angioplastiky (795). Výsledok tohto postupu veľmi závisí od zručnosti a skúseností lekára a medikamentózna liečba zostáva veľmi dôležitá u pacientov s aterosklerotickým postihnutím renálnej artérie. Mala by sa uprednostniť pri zachovanej funkcii obličky, pri predpokladanom dosiahnutí kontroly TK, ak stenóza renálnej artérie nie je tesná, alebo existuje dlhá anamnéza (t. j. > 10 rokov) hypertenzie. Vzhľadom na vysoké riziko progresie aterosklerotických lézií ich liečba pozostáva z intenzívnej zmeny životného štýlu, ASA v nízkej dávke, statínu a podávaní viacerých antihypertenzív. Mali by sa použiť tiazidové diuretiká v primeraných dávkach a kalciové antagonisy s možným pridaním blokátora renínového-angiotenzínového systému (v neprítomnosti bilaterálnej stenózy renálnej artérie). Táto liečba môže znížiť TK u väčšiny pacientov s renovaskulárnou hypertenziou. Hlavným rizikom je akútne zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie sérového kreatinínu v dôsledku značného zníženia perfúzneho tlaku za stenózou, čo je bežnejšie pri užívaní blokátora renín-angiotenzínového systému, ale po vylúčení jeho užívania sa sérový kreatinín vracia do normálnych hodnôt.

## 9.3 Feochromocytóm

Feochromocytóm je veľmi zriedkavým predstaviteľom sekundárnej hypertenzie (0,2 – 0,4 % všetkých prípadov hypertenzie) s odhadovanou ročnou incidenciou 2 – 8 na milión obyvateľov (796). Môže byť získaný, alebo podmienený geneticky. Hypertenzia je prítomná približne v 70 % všetkých prípadov feochromocytómu, či už stabilizovaná alebo paroxyzmálna (prejavuje sa symptómami: bolesti hlavy, potenie, palpitácie a zblednutie) v približne rovnakých podieloch. Diagnóza sa zakladá na vzostupe katecholamínov alebo ich metabolitov v plazme či moči, čo možno podporiť farmakologickými testami, ktoré by mali predchádzať funkčným zobrazovacím vyšetrovacím postupom za účelom lokalizácie nádoru. Stanovenie plazmatických voľných metanefrínov má najvyššiu senzitivitu (97 – 98 %) spolu s metanefrínmi v moči. Stanovenie voľných plazmatických metanefrínov však nie je dostupné pre rutinnú diagnostiku, preto stanovenie metanefrínov a katecholamínov v moči zostáva diagnostickým testom voľby (797). Veľmi vysoké hodnoty už nevyžadujú ďalšie vyšetovanie (798). Na druhej strane, ak sú hodnoty v plazme či moči iba mierne zvýšené, a napriek tomu je veľké klinické podozrenie na feochromocytóm, potom možno vykonať stimulačné testy glukagónom či supresný test klonidínom, hoci, ak sú výsledky biochemických testov hraničné, mnoho klinikov uprednostňuje priame zobrazovanie metódy (799). Glukagónový test sa musí vykonávať po adekvátnom predliečení pacienta antagonistom  $\alpha$ -adrenoreceptorov, aby sa predišlo veľkému zvýšeniu TK po injekčnom podaní hormónu. Supresný test klonidínom sa považuje za negatívny, ak je prítomné značné zníženie plazmatických katecholamínov (800). Po stanovení diagnózy feochromocytómu je dôležitá lokalizácia tumoru (801). V nadobličke alebo jej blízkosti je lokalizovaných 95 % tumorov a keďže ide často o veľké nádory, možno ich niekedy detekovať aj sonograficky. Najsenzitívnejšími

metódami (98 – 100 %) sú počítačová tomografia (CT) a najmä magnetická rezonancia (MRI), ktorá má však nízku špecificitu (50 %). Doplnkovou metódou k CT a MRI je izotopové vyšetrenie metajodobenzylguanidínom, ktoré môže byť užitočné pri lokalizácii feochromocytómov mimo nadobličky a metastáz pochádzajúcich z 10 % feochromocytómov, ktoré sú malígne, alebo tiež na funkčné potvrdenie feochromocytómov zistených pomocou CT alebo MRI. Existuje niekoľko familiárnych porúch spojených so zvýšenou incidenciou feochromocytómu a medzi tieto patria viacpočetná endokrinná neoplázia 2. typu (MEN2), von Hippelova-Landauova choroba a neurofibromatóza 1. typu. Familiárne paragangliómy sa taktiež združujú s feochromocytómom. Preto sa pacientom a ich rodinným príslušníkom odporúčajú aj genetické testy, najmä, ak sa feochromocytóm spája s dedičnými syndrómami. Je známe, že zárodočné mutácie piatich génov vedú k familiárnym poruchám spojených s feochromocytómom (802). Definitívnu liečbu je odstránenie nádoru, predtým však treba pacienta adekvátne pripraviť, čo si vyžaduje podanie najprv antagonistu  $\alpha$ -adrenoreceptorov a následne po adekvátnom preliečení možno podať betablokátory. Potom nasleduje chirurgická excízia, ktorá sa v súčasnosti často vykonáva laparoskopicky, ale až po dostatočnom doplnení tekutín, pretože dlhodobé pôsobenie feochromocytómu zapríčiňuje natriurézu a vazokonstriktciu so značnou objemovou depléciou.

#### 9.4 Primárny hyperaldosteronizmus

Primárny hyperaldosteronizmus je v ostatných rokoch predmetom kontroverzných názorov na manažment hypertenzie, pretože jeho prevalencia kolíše (1 – 11 %) v rôznych štúdiách s neselektovanými pacientami s primárnou hypertenziou (803, 804). V rámci skríningu sa považuje za dôležité stanovenie kaliémie, avšak iba u malého počtu pacientov je hypokaliémia prítomná vo včasnom štádiu ochorenia (805, 806). V 30 % prípadov primárny hyperaldosteronizmus spôsobujú adenómy nadobličky, ktoré sú častejšie u žien a zriedkavejšie u detí. V 70 % prípadov je spôsobený hyperpláziou nadobličky a existujú raritné prípady karcinómu nadobličky a autozómovodominantného hyperaldosteronizmu upraviteľného (vyliečiteľného) glukokortikoidmi (806). Hodnoty TK sú stredne závažne až závažne zvýšené a rezistentné na liečbu. Glukokortikoidmi upraviteľná hypertenzia sa objavuje v prvých rokoch života a obvykle v detstve. Existuje súčasný výskyt primárneho hyperaldosteronizmu s feochromocytómom, hyperparatyreoidizmom a akromegáliou. Navrhlo sa (807), že iba pacienti s nevyprovokovanou hypokaliémiou alebo skutočne rezistentnou hypertenziou by sa mali vyšetrovať kvôli vylúčeniu primárneho hyperaldosteronizmu. Na jeho potvrdenie možno použiť fludrokortizónový supresný test (zlyhanie štvordňového podávania hormónu pri znížení plazmatického aldosterónu pod jeho prahovú hodnotu) a stanovenie aldosterónu a renínu pri štandardizovaných podmienkach (808). V ostatných rokoch sa zaviedlo stanovenie pomeru aldosterón/renín (809). U starých pacientov alebo u čiernej rasy môže byť hladina aldosterónu a renínu nízka. Vysoký pomer aldosterón/renín možno vidieť pri chronickom obličkovom ochorení, kedy vysoký draslík stimuluje uvoľňovanie aldosterónu a v prípade zriedkavých genetických mutácií vedúcich k zvýšeným hladinám aldosterónu. V metaanalýze 19 štúdií s 10 396 pacientmi sa zistilo veľké kolísanie v pomere aldosterón/renín. Vysoké hodnoty sa pozorovali v 5,5 % až 39 % pacientov, ale adenómy sa diagnostikovali iba u 0 % až 6,5 % osôb (810). Užitočnosť týchto vyšetrení je preto kontroverzná. Medzi zobrazovacie vyšetrovacie metódy nadobličiek teraz obvykle patria CT, magnetická rezonancia alebo izotopové vyšetrenia s použitím cholesterolu označeného rádioaktívnou látkou.

Adenómy možno pri CT alebo vyšetrení magnetickou rezonanciou zameniť s hyperpláziou. Falošne pozitívne výsledky sú pravdepodobne relatívne časté, pretože sa uvádza, že nodulárna hyperplázia zón glomerulosa je aj pri funkčných adenómoch a pozorované adenómy môžu byť v skutočnosti nefunkčné (811). To značí, že pri vyšetrení zobrazovacími metódami treba doplniť odber vzorky zo žíl nadobličky. Existujú správy, ktoré naznačujú, že na základe samého CT vyšetrenia by sa mohla v 25 % pacientov vykonať adrenalectómia, ktorá nebola potrebná (812). Chirurgické odstránenie suspektného adenómu spočíva v laparoskopickej adrenalectómii. Neuvádza sa žiadna mortalita a iba minimálna morbidita s priemerným pooperačným pobytom v nemocnici 2,6 dňa. Pred chirurgickým riešením alebo v prípade hyperplázie nadobličiek sa odporúča liečba s antagonistom aldosterónu, ako je spironolakton, čo sa však spája s vedľajšími účinkami, ako je gynekomastia, ktorá môže znižovať jeho užitočnosť. V takomto prípade treba zväziť podávanie eplerenónu, hoci v odporúčaných dávkach je jeho účinnosť v porovnaní so spironolaktonom menšia (813).

#### 9.5 Cushingov syndróm

Cushingov syndróm postihuje < 0,1 % celkovej populácie (814). Hypertenzia je bežným nálezom a udáva sa u približne v 80 % takýchto pacientov s 50 % prevalenciou, ak sa ochorenie vyskytuje u detí a adolescentov. Pre syndróm je typický telesný habitus pacienta. Najpraktickejším a najdôveryhodnejším diagnostickým testom je stanovenie 24-hodinového odpadu kortizolu do moču a hodnoty prevyšujúce 110 mmol (40  $\mu$ g) vysoko svedčia pre Cushingov syndróm. Diagnóza sa potvrdí dvojdňovým dexametazónovým supresným testom v nízkej dávke (8 dávok po 0,5 mg každých šesť hodín) alebo celonočným dexametazónovým supresným testom (1 mg o 23,00 h). Počas dvojdňového testu odpad kortizolu do moča vyšší než 27 mmol (10  $\mu$ g) denne počas druhého dňa svedčí pre Cushingov syndróm. Takisto koncentrácia kortizolu v plazme vyššia než 140 mmol/l (5  $\mu$ g/l) o 8,00 h v celonočnom teste svedčí pre Cushingov syndróm. Normálne hodnoty vylučujú možnosť Cushingovho syndrómu. Nedávno sa navrhol jednoduchší spôsob stanovenia diagnózy: stanovenie kortizolu v sére o polnoci a v neskoršom nočnom období alebo v slinách (815). Na rozlíšenie rôznych foriem syndrómu treba ešte ďalšie testy a zobrazovacie postupy.

#### 9.6 Obštrukčné spánkové apnoe

Obštrukčné spánkové apnoe možno charakterizovať rekurentnými epizódami zastavenia dýchania spôsobeného inspiračným kolapsom horných dýchacích ciest počas spánku s následným poklesom saturácie kyslíka (816). Dôležité je myslieť na obštrukčné spánkové apnoe najmä u obéznych pacientov, najmä u pacientov s hypertenziou rezistentnou na konvenčnú medikamentóznú liečbu (736 – 739). Hypertonicí klasifikovaní pri ambulatnom monitorovaní TK ako „non-dipperí“, by sa mali ďalej vyšetrovať kvôli vylúčeniu obštrukčného spánkového apnoe. Znaky a symptómy pri obštrukčnom spánkovom apnoe zahŕňajú spavosť počas dňa, zhoršenú koncentráciu, spánok bez osvieženia a odpočinku, epizódy dusenia počas spánku, zastavenia dýchania, ktoré pozoruje svedok; nočné močenie, podráždenosť, zmeny osobnosti, znížené libido a zvýšený počet dopravných nehôd. Pri podozrení na obštrukčné spánkové apnoe treba použiť schválené dotazníky: the Epworth Sleepiness Scale alebo Berlin Questionnaire. Polysomnografia zostáva zlatým štandardom pri diagnostike porúch dýchania počas spánku. Index apnoe/hypopnoe (t. j. počet apnoických a hypopnoických príhod za hodinu) sa používa ako index prítomnosti a závažnosti syndrómu. Hodnota indexu 5 – 15 na-

značuje mierne apnoe; 15 – 30 svedčí pre stredne závažné apnoe a viac ako 30 pre závažné apnoe. Neliečené obštrukčné spánkové apnoe môže mať priamy a škodlivý účinok na funkciu a štruktúru KV systému cestou niekoľkých mechanizmov, vrátane aktivácie sympatika, oxidačného stresu, zápalu a dysfunkcie endotelu (738). Syndróm môže prispievať k zvýšeniu TK vo veľkej skupine hypertonikov (817, 818), presorický účinok zrejme vzniká pri poruche reflexnej KV regulácie a dysfunkcie endotelu (819). Zníženie hmotnosti u obéznych osôb syndróm zlepšuje a možno ho zmierňiť i používaním prístroja na udržovanie kontinuálneho pozitívneho tlaku v horných dýchacích cestách.

### 9.7 Koarktácia aorty

Koarktácia aorty je zriedkavou formou hypertenzie u detí a mladých dospelých. Diagnóza je obvykle zrejmá už z fyzikálneho vyšetrenia. Nad prednou časťou hrudníka i nad chrbátom možno počuť mezostolický šelest, ktorý sa časom stane kontinuálnym. Femorálny pulz chýba alebo je relatívne oneskorený oproti pulzu na a. radialis. Hypertenziu možno zistiť na horných končatinách spolu s nízkym až nemerateľným TK na dolných končatinách. Po chirurgickom riešení či stentingu, najmä u dospelých, môže hypertenzia perzistovať aj ďalej pre hemodynamické a cievné následky a veľa pacientov potrebuje stálu antihypertenzívnu liečbu.

### 9.8 Liekmi navodená hypertenzia

Medzi látky alebo lieky, ktoré môžu zvýšiť TK, patria: sladké drievko, perorálna antikoncepcia, steroidy, nesteroidné antireumatiká, kokaín a amfetamíny, erytropoetín, cyklosporín, takrolimus. Pacienta sa treba pri odbere anamnézy spýtať na medicáciu. Užívanie liekov, ktoré môžu zvyšovať TK, treba starostlivo sledovať.

#### Panel 22 Sledovanie pacienta

- Kontroly TK si vyžadujú časté návštevy kvôli modifikácii liečby podľa zmien TK a vedľajších účinkov
- Po dosiahnutí cieľových hodnôt TK možno frekvenciu návštev znížiť. Časové úseky medzi návštevami by nemali byť veľmi dlhé, pretože interferujú s dobrým vzťahom lekár-pacient, ktorý je kľúčový pre pacientovu spoluprácu
- Pacienti s nízkym rizikom alebo s 1. stupňom hypertenzie môžu chodiť na kontrolu v šesťmesačných intervaloch a pravidelné domáce merania tlaku môžu intervaly medzi návštevami ešte predĺžiť. Pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom treba kontrolovať častejšie, čo je potrebné takisto u pacientov na nefarmakologickej liečbe kvôli rôznej odpovedi a nízkej spolupráci
- Návštevy pri sledovaní by sa mali zamerať na udržiavanie kontroly všetkých reverzibilných rizikových faktorov, ako aj kontroly orgánového postihnutia. Nemá význam vykonávať vyšetrenia so zameraním na hypertrofiu ľavej komory a hrúbku steny karotíd skôr ako v jednoročných intervaloch, lebo ich zmena podmienená liečbou je pomalá
- Liečba hypertenzie by mala byť celoživotná, pretože u správne diagnostikovaných pacientov vedie prerušenie liečby obvykle k návratu do hypertenzných hodnôt TK. U pacientov s nízkym rizikom sa treba pokúsiť o starostlivé titrovanie dávok antihypertenzív smerom nadol, najmä pri súčasných opatreniach týkajúcich sa životného štýlu

## 10. Sledovanie (Panel 22)

Počas obdobia titrácie dávky liekov by pacienti mali chodiť na kontroly častejšie (t. j. každé dva až štyri týždne) kvôli úprave liečebného režimu (zvýšenie dávky lieku, pridanie iných liekov, titrácia dávky alebo vylúčenie lieku z liečby) podľa dosiahnutého TK alebo zjavenia sa vedľajších účinkov. Počas tejto fázy titrovania dávky možno uľahčiť dosiahnutie cieľových hodnôt inštruovaním pacienta, aby si TK meral v domácom prostredí. Ak sa pri liečbe dosiahne cieľová hodnota TK a kontrola všetkých korigovateľných RF, frekvenciu návštev možno znížiť. Pacientov s nízkym KV rizikom a miernym zvýšením TK možno kontrolovať každých šesť mesiacov, kým pacientov s vyšším začiatočným rizikom alebo vysokým či veľmi vysokým KV rizikom treba kontrolovať častejšie. Časté návštevy v sledovaní sú potrebné u pacientov na nefarmakologickej liečbe, pretože 1. Spolupráca pri nej je nízka (500, 584) 2. Odpoveď TK je rôzna (820). 3. Ak táto liečba zlyhá, treba začať s medikamentóznou terapiou.

Domáce meranie TK umožňuje predĺženie obdobia medzi návštevami a ďalšie zjednodušenie sledovania môžu umožniť nové technológie, ako je teletransmisia hodnôt nameraných v domácom prostredí do lekárovej ordinácie, čo sa ukázalo byť ďalším zlepšením pacientovej spolupráce pri liečbe (821). Všeobecne nemožno odporúčať, aby časové úseky medzi návštevami boli dlhé, pretože liečba kľúčovo závisí od dobrého vzťahu lekár-pacient, ktorý pomáhajú udržiavať časté návštevy. Ak sa cieľová hodnota TK nedosiahne počas šiestich mesiacov, alebo sa oslabí predchádzajúca dobrá kontrola TK, je potrebné odoslať pacienta špecialistovi pre hypertenziu alebo do nemocnice. Sledovanie je výhodné pre pravidelné hodnotenie orgánového postihnutia, pretože jeho regresia alebo zastavenie progresie je prognosticky priaznivé (pozri stať 4.5). Nemožno určiť žiadny definitívny časový rozvrh, ale dôležité je pamätať, že zmeny navodené liečbou, týkajúce sa odpadu bielkovín do moča možno očakávať v priebehu týždňov (473), kým zmeny hypertrofie LK nie sú obvykle zjavné pred dosiahnutím jedného roka (357). Prerušenie liečby u pacientov, u ktorých sa stanovila hypertenzia správne, treba starostlivo sledovať. Skôr, či neskôr sa hodnoty TK vrátia do zvýšených hodnôt pred liečbou. Avšak po dlhom období plnej kontroly TK sa možno pokúsiť o starostlivé postupné znižovanie dávok alebo počtu antihypertenzív, najmä u pacientov, ktorí presne dodržiavajú úpravu životného štýlu. Možné je to preto, že kontrola TK môže prinajmenšom čiastočne zvrátiť anatomicke cievné zmeny (t. j. arteriolárny remodeling), ktoré pomáhajú udržiavať TK vo zvýšených hodnotách na štruktúrovom základe (476). Liečbu treba znižovať postupne a pri stálej kontrole hodnôt TK, pričom sa uprednostňuje domáci monitoring.

## 11. Implementácia odporúčaní

### Odstránenie medzery medzi odporúčaniami odborníkov a nedostatočnou kontrolou tlaku krvi v lekárskej praxi

Napriek záplave dôkazov, že hypertenzia je hlavným KV rizikovým faktorom a že zníženie TK podstatne znižuje riziko, štúdie vykonané na viacerých kontinentoch, ako aj v niekoľkých európskych krajinách (822) ukazujú, že: 1. Značná časť hypertonikov si svoje ochorenie nevedomuje, alebo ak si aj uvedomuje, tak sa nelieči (605, 823). 2. Cieľové hodnoty TK sa dosiahnu zriedkavo, bez zreteľa, či pacientov liečia alebo sledujú špecialisti, alebo praktickí lekári (824, 825). Kontrola systolického TK je osobitne zriedkavá a nižšie hodnoty (< 130 mmHg) odporúčané u diabetikov a veľmi vysokorizikových pacientov sa dosahujú takmer výnimočne (825), čo vysvetľuje, prečo vysoký TK zostáva základnou príčinou smrti a KV morbidít tak v celosvetovom rozsahu, ako aj v industrializovaných krajinách. Preto je potrebné vyšetrovať čo najširšiu

vzorku populácie, aby sa hypertenzia detekovala a potom liečila v podstatne väčšom počte pacientov (panel 23).

Účelom súčasných odporúčaní je pomôcť dosiahnuť tento cieľ. Samé odporúčania sú však slabé pri riešení tohto problému. Musí sa zabezpečiť kontinuálny proces implementácie, ktorý zahŕňa edukáciu a audit. Úspešná implementácia odporúčaní si vyžaduje od lekárov plné úsilie. Postupy sa môžu medzi európskymi krajinami odlišovať. V niektorých krajinách sa prevencia KV ochorení vrátane detekcie a kontroly hypertenzie vykonáva v primárnej starostlivosti všeobecného lekára, ako aj sestier a iných zdravotníckych pracovníkov. V iných krajinách sú viac zainteresovaní špecialisti a lekári v nemocniciach. Preto odporúčania vydané medzinárodným výborom odborníkov by sa mali prispôbiť na zvyky tej-ktorej krajiny v závislosti od miestneho kultúrneho prostredia, socioekonomickej situácie a organizácie zdravotnej starostlivosti. Široké prijatie súčasných odporúčaní národnými hypertenziologickým spoločnosťami a lígami je nevyhnutnou podmienkou k prieniku implementácií do praxe. V tomto kontexte sa pripravili súčasné odporúčania v úzkej spolupráci s „the Fourth Joint Task Force of European and other Societies of Cardiovascular Disease Prevention“ (71). Ich odporúčania sú preto konzistentné s odporúčaniami „The Fourth Joint Task Force Guidelines“, ktoré sa takisto publikovali v roku 2007. Je tiež dôležité, že Európska hypertenziologická spoločnosť a Európska kardiologická spoločnosť sú obidve členmi združenia odborníkov Spoločnosti zainteresovaných do implementácie prevencie KV ochorení v klinickej praxi v „Joint Prevention Committee“. Ostatní partneri tohto združenia sú: Európska spoločnosť pre aterosklerózu, Európska asociácia pre výskum diabetu, Medzinárodná diabetologická európska federácia, WONCA-Europe (Európska spoločnosť praktických všeobecných lekárov a rodinných lekárov), Európska srdcová sieť a Medzinárodná spoločnosť behaviorálnej medicíny. Toto partnerstvo je rozhodujúce, pretože praktickí lekári najpravdepodobnejšie prijímajú a budú používať odporúčania.

Úspešná implementácia odporúčaní si vyžaduje poznanie prekážok, ktoré stoja medzi odporúčaniami a praxou. Prvou prekážkou je ich znalosť a akceptovateľnosť lekáromi. Znalosť hatí vysoký počet odporúčaní, ktoré sa lekárom dostávajú, ich duplicita mnohými vedeckými spoločnosťami, miestnymi organizáciami, agentúrami poskytujúcimi zdravotnú starostlivosť. Zmätok narastá aj pri malých rozdieloch v odporúčaníach a rozvíja sa podozrenie, že niektoré odporúčania môžu nadmerne ovplyvniť vedeckými predsudkami odborníkov alebo vonkajšími vplyvmi (napríklad z farmaceutického priemyslu alebo privatnými či verejnými poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti). Lekári si správne uvedomujú, že ich úlohou je manažovať osoby, ktoré sa medzi sebou často odlišujú, kým odporúčania sa zaoberajú chorobou všeobecne. Tento aspekt sa starostlivo zvažoval pri príprave Odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti a Európskej kardiologickej spoločnosti v roku 2003 (3) a tým, že viac informujú a menej predpisujú, sú aj viac akceptovateľné. Tento spôsob sa zvolil aj pri príprave súčasných odporúčaní.

Prekážky implementácie nesúvisia iba s lekárom, ale aj s pacientom. Hlavnými problémami sú spolupráca pri zmene životného štýlu a dlhodobá spolupráca pri liečbe. Zmeny životného štýlu sa často chápali ako výzva a nie ako postup, ktorý treba implementovať a ako lacná alternatíva k nákladom na medikamentóznou liečbu, ale zmena životného štýlu si často vyžaduje finančne náročný profesionálny prístup riadený odborníkmi v behaviorálnej medicíne.

Okrem lekára a pacienta môže byť sám systém prekážkou zdravotnej starostlivosti. Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti niekedy zle chápu manažment hypertenzie ako návštevu trvajúcu niekoľko minút a podľa toho sú aj lekári odmeňovaní. Často vidia návštevy

### Panel 23 Ako zlepšiť spoluprácu pri liečbe

- Informovať pacienta o riziku hypertenzie a prospechu z účinnej liečby
- Poskytnúť jasné písomné i ústne inštrukcie o liečbe
- Prispôbiť liečbu pacientovmu životnému štýlu a potrebám
- Zjednodušiť liečbu znížením (podľa možnosti) počtu liekov
- Zahnúť partnera pacienta alebo rodiny do informácií o chorobe a liečebných plánov
- Nabádať k meraniu TK v domácom prostredí a používaniu behaviorálnych stratégií, ako sú postupy pre cvičenie pamäti
- Venovať veľkú pozornosť vedľajším účinkom (dokonca aj jemným) a byť pripravený v prípade potreby zmeniť dávky alebo typy liekov
- Dialóg s pacientom so zreteľom na spoluprácu (adherenciu) a informovanosť o jeho/jej problémoch
- Poskytnúť spoľahlivý podporný systém a prijateľné ceny

ako nástroj na zníženie nákladov a obmedzenie úhrady vysokorizikových stavov definovaných arbitrárnymi hranicami. Preto by sa poisťovatelia a všetci zodpovední za organizáciu systému mali zaraďiť do vývoja preventívneho programu.

Výbor si dobre uvedomuje skutočnosť, že vydanie týchto odporúčaní má byť súčasťou podrobnejšej stratégie preventívnej medicíny založenej na dôkazoch, a má slúžiť ako:

- zhoda medzi všetkými partnermi, ktorí sa podieľajú na detekcii a kontrole artériovej hypertenzie
- základ pre vzdelávanie a školenia
- vzor pre národné pracovné skupiny, aby prijali/upravili tieto odporúčania v súlade s národnými zdravotnými poisťovňami a použiteľnými zdrojmi
- referenčný bod založený na vedeckých dôkazoch na identifikovanie najvhodnejšieho manažmentu a kontroly hypertenzie
- dobrý základ pre ekonomické zdravotné účely

## DODATOK

### ČLENOVIA PRACOVNEJ SKUPINY

Giuseppe Mancía, Co-Chairperson<sup>a</sup>, Guy De Backer, Co-Chairperson<sup>b</sup>, Anna Dominiczak<sup>c</sup>, Renata Cifkova<sup>d</sup>, Robert Fagard<sup>e</sup>, Giuseppe Germano<sup>f</sup>, Guido Grassi<sup>g</sup>, Anthony M. Heagerty<sup>h</sup>, Sverre E. Kjeldsen<sup>i</sup>, Stephane Laurent<sup>j</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>k</sup>, Luis Ruilope<sup>l</sup>, Andrzej Rynkiewicz<sup>m</sup>, Roland E. Schmieder<sup>n</sup>, Harry A. J. Struijker Boudier<sup>o</sup>, Alberto Zanchetti<sup>p</sup>

<sup>a</sup>University of Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Milano, Italy; <sup>b</sup>Department of Public Health, University Hospital, Ghent, Belgium; <sup>c</sup>University of Glasgow, UK; <sup>d</sup>Institute for Clinical Experimental Medicine, Prague, Czech Republic; <sup>e</sup>Catholic University, Leuven, Belgium; <sup>f</sup>University La Sapienza, Policlinico Umberto 1, Roma, Italy; <sup>g</sup>University of Milano-Bicocca, San Gerardo Hospital, Milan, Italy; <sup>h</sup>University of Manchester, Manchester, UK; <sup>i</sup>Ullevaal University Hospital, Oslo, Norway; <sup>j</sup>Pharmacology Department, Hopital Europeen Georges Pompidou, Paris, France; <sup>k</sup>Department of Hypertension and Diabetology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; <sup>l</sup>Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; <sup>m</sup>Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; <sup>n</sup>Medizinische Klinik, University Erlangen Nuernberg, Erlangen, Germany; <sup>o</sup>Dept. Of Pharmacology, University of Limburg in Maastricht, Maastricht, The Netherlands; <sup>p</sup>University of Milan, Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy.

**Poznámka redakcie:** Zoznam literatúry je v redakcii časopisu Kardiológia/Cardiology a na [www.cardiology.sk](http://www.cardiology.sk).