

**Léčba hypertenze- principy  
kombinací jednotlivých  
antihypertenziv, nežádoucí  
účinky**

**MUDr. Lea Pinková, PhD.**

**II. Interní klinika**

**Fakultní nemocnice u sv. Anny**

**Brno**

# Arteriální hypertenze

- opakované zvýšení krevního tlaku (TK)  $\geq$  140/90 mm Hg prokázané alespoň u 2 ze 3 měření TK, pořízených při nejméně 2 návštěvách u lékaře v průběhu 2-3 měsíců
- prevalence v dospělé populaci 20-30%
- akcelerace aterosklerózy, zvýšení rizika vzniku IM, CMP, srdečního selhání, chronického renálního selhání

# Definice a rozdělení hypertenze

Kategorie	Systolický TK	Diastolický TK
Optimální	< 120	< 80
<b>Normální</b>	<b>120 - 129</b>	<b>80 – 84</b>
Vysoký normální	130 - 139	85 – 89
Stupeň 1 (mírná)	140 - 159	90 – 99
Stupeň 2 (střední)	160 – 179	100 – 109
Stupeň 3 (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

# Klasifikace hypertenze

- Etiopatogenetická
  - esenciální (90%)
  - sekundární (10%)
- Podle vývojových stádií
  - I. stadium: prosté zvýšení TK
  - II. stadium: orgánové změny/poškození cílových orgánů
  - III. stadium: hypertenze s těžšími orgánovými změnami provázenými selháváním jejich funkce, přidružená-manifestní KV onemocnění

# Klasifikace arteriální hypertenze podle etiologie

- **Primární (esenciální)** – asi 90% všech nemocných s hypertenzí; multifaktoriální choroba bez známé organické příčiny.
- **Sekundární** – onemocnění se zjistitelnou organickou příčinou, jejímž důsledkem je zvýšení krevního tlaku.
  - ✓ nefrogenní – nejčastější, provází onemocnění ledvin
  - ✓ renovaskulární – vyvolaná zúžením ledvinné tepny
  - ✓ endokrinní – onemocnění kůry či dřeně nadledvin, štítné žlázy, ...
  - ✓ léková hypertenze – dlouhodobé podávání kortikoidů, NSA
  - ✓ hypertenze v těhotenství

# Sekundární hypertenze

- Výskyt středně těžké až těžké hypertenze do 30 let věku
- Náhlé zhoršení či náhlý začátek těžké hypertenze
- Rezistence na léčbu
- Přítomnost klinických či laboratorních markerů naznačujících možnost sekundární hypertenze (renální funkce, endokrinopatie, atd.)
- **Cíl:** odlišení od primární hypertenze; včasná diagnostika sekundární příčiny; specifická léčba, která může vést u odstranitelných příčin v časných stádiích k vymizení hypertenze a vyléčení pacienta.

# **Etioopatogenetické faktory primární hypertenze**

## **Endogenní:**

- Genetické – polygenní dědičnost, familiární výskyt
- Porucha rovnováhy presorických (katecholaminy, RAS, endotelin, tromboxany, atd.) a depresorických (NO, kalikrein-kininový systém, prostaglandiny, atd.) mechanismů.
- Změny transportních mechanismů elektrolytů přes buněčnou membránu – zvýšení  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{++}$  intracelulárně, následkem je zvýšená citlivost hladkého svalstva cév vůči presorickým podnětům.

# **Etiopatogenetické faktory primární hypertenze**

## **Exogenní:**

- Kouření – bezprostřední vzestup TK po vykouření cigarety trvající asi 30 minut, rizikový faktor předčasné aterosklerózy.
- Alkohol – příjem více jak 40ml etanolu denně (2 piva, 3dcl vína či 2 drinky) u mužů a poloviční dávky u žen
- Obezita – jedním z nejrizikovějších faktorů hypertenze
- Snížená fyzická aktivita – aerobní trénink snižuje TK
- Inzulinová rezistence – v rámci metabolického syndromu
- Zvýšený příjem soli – jedinci sensitivní reagují zvýšením TK
- Chronický stres – přispívá k rozvoji hypertenze



# Klasifikace hypertenze podle orgánového postižení

<b>Stadium I</b>	nejsou známky postižení srdce, ledvin, mozku či očního pozadí či periferních tepen
<b>Stadium II</b>	výskyt alespoň jednoho z uvedených postižení při zachování normální funkce orgánů: hypertrofie levé komory srdeční, mírná proteinurie, zúžení arterií na očním pozadí, aterosklerotické pláty v a. carotis, ...
<b>Stadium III</b>	porušení funkce orgánů: srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, CMP, mozkové krvácení, krvácení do sítnice, otok papily zrakového nervu, snížení glomerulární filtrace, renální selhání, pokročilá ateroskleróza periferních tepen

# Arteriální hypertenze a poškození cílových orgánů – cévy, srdce, ledviny, mozek

## UNDERSTANDING HYPERTENSION

### What is Hypertension?

Hypertension is a medical condition in which the blood pressure is consistently too high. It is a chronic condition that can lead to serious complications if not treated properly. It is often called the "silent killer" because it usually has no symptoms.

### What is Blood Pressure?

Blood pressure is the force of blood pushing against the walls of the arteries. It is measured in millimeters of mercury (mmHg). The normal range is between 90/60 and 120/80 mmHg.

**Systolic pressure** = 120  
**Diastolic pressure** = 80

### Symptoms of Hypertension

Most people have **NO SYMPTOMS**. Some people may experience the following symptoms:

- Headaches
- Blurred or double vision
- Chest pain
- Frequent urination at night

### What Causes Hypertension?

Hypertension can be caused by a variety of factors, including genetics, diet, stress, and lack of exercise. It is often a result of a combination of these factors.

### Effects in Blood Vessels

Hypertension can cause the blood vessels to become narrowed and stiff. This can lead to atherosclerosis, which is a buildup of plaque in the arteries. This can increase the risk of heart disease and stroke.

### Effects in the Brain

Hypertension can cause damage to the brain, leading to stroke and other neurological problems. It can also cause a condition called hypertensive encephalopathy, which is a swelling of the brain.

### Effects in the Heart

Hypertension can cause the heart to become enlarged and stiff. This can lead to heart failure, which is a condition in which the heart is unable to pump blood effectively. It can also increase the risk of heart attack.

### Effects in the Kidneys

Hypertension can cause damage to the kidneys, leading to kidney disease. It can also cause a condition called hypertensive nephropathy, which is a narrowing of the arteries in the kidneys.

### Effects in the Eye

Hypertension can cause damage to the eye, leading to vision problems. It can also cause a condition called hypertensive retinopathy, which is a swelling of the retina.

### Blood Flow in the Heart

The heart pumps blood to the rest of the body. Hypertension can make it harder for the heart to pump blood, which can lead to heart failure. It can also increase the risk of heart attack.

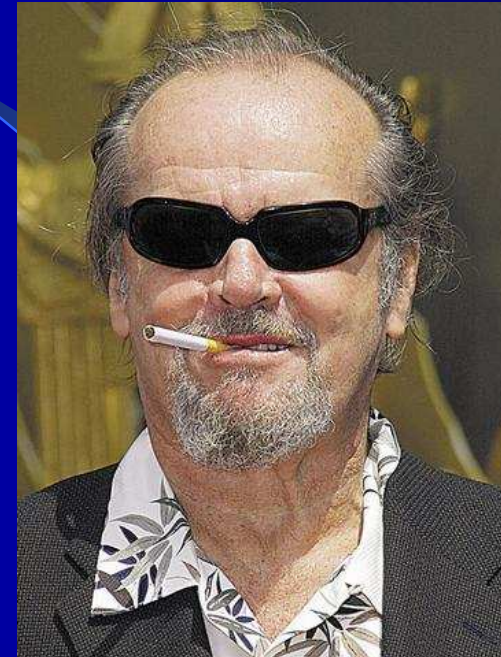
### Healthy Life Style Changes

There are several things you can do to help lower your blood pressure:

- Exercise regularly
- Eat a healthy diet
- Limit alcohol consumption
- Quit smoking
- Manage stress
- Take your medication as prescribed

# Faktory ovlivňující prognózu (I.)

- Rizikové faktory (kardiovaskulárních onemocnění užitá při stratifikaci):
  - **Výše STK a DTK**
  - **Muži ve věku > 55 let**
  - **Ženy ve věku > 65 let**
  - **Kouření**
  - **Dyslipidémie:**
    - TC > 6,5 mmol/l
    - LDL-C > 4,0 mmol/l
    - HDL-C < 1,0 mmol/l (muži) nebo < 1,2 mmol/l (ženy)
  - **Abdominální obezita**
  - **Zvýšený C-reaktivní protein**



# Faktory ovlivňující prognózu (II.)

## ● Poškození cílových orgánů:

### – **Hypertrofie levé komory srdeční**

- EKG: Sokolov-Lyon  $> 38$  mm; Cornell  $> 2440$  mm\*ms
- Echokardiogram: LVMI  $\geq 125$  (muži) nebo  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup> (ženy)

### – Ultrazvukem potvrzené zesílení arteriální stěny (**IMT karotid $\geq 0,9$ mm**) nebo aterosklerotický plát

### – Mírné **zvýšení** hladiny plazmatického **kreatininu** (muži 115 – 133 $\mu$ mol/l; ženy 107 – 124 $\mu$ mol/l)

### – **Mikroalbuminurie 30 – 300 mg/24 h.**

- Poměr albumin/kreatinin  $\geq 22$  (muži) nebo  $\geq 31$  mg/g (ženy)

# Faktory ovlivňující prognózu (III.)

- Diabetes mellitus:

- Plazmatická hladina glukózy 7,0 mmol/l
- Postprandiální plazmatická hladina glukózy > 11,0 mmol/l



# Faktory ovlivňující prognózu (IV.)

## ● Přidružená onemocnění:

### – Cerebrovaskulární postižení:

- Ischemická mozková příhoda
- Hemoragická mozková příhoda
- TIA

### – Srdeční onemocnění:

- Infarkt myokardu
- Angina pectoris
- Koronární revaskularizace
- Srdeční selhání

### – Ledvinná onemocnění:

- Diabetická nefropatie
- Renální nedostatečnost

### – Periferní arteriální onemocnění

### – Pokročilá retinopatie:

- Hemoragie nebo exsudáty
- Edém papily



# Stratifikace (přidatného) rizika

Krevní tlak (mm Hg)

Ostatní RF a onemocnění v anamnéze	Normální STK 120-129 nebo DTK 80-84	Vysoký normální STK 130-139 nebo DTK 85-89	Stupeň 1 STK 140-159 nebo DTK 90-99	Stupeň 2 STK 160-179 nebo DTK 100-109	Stupeň 3 STK $\geq$ 180 Nebo DTK $\geq$ 110
	<b>Žádné RF</b>	Průměrné riziko	Průměrné riziko	Nízké přidatné riziko	Střední přidatné riziko
<b>1 – 2 RF</b>	Nízké přidatné riziko	Nízké přidatné riziko	Střední přidatné riziko	Střední přidatné riziko	Velmi vysoké přidatné riziko
<b><math>\geq</math> 3 RF / poškození cílových orgánů / DM</b>	Střední přidatné riziko	Vysoké přidatné riziko	Vysoké přidatné riziko	Vysoké přidatné riziko	Velmi vysoké přidatné riziko
<b>Přidružená onemocnění</b>	Vysoké přidatné riziko	Velmi vysoké přidatné riziko	Velmi vysoké přidatné riziko	Velmi vysoké přidatné riziko	Velmi vysoké přidatné riziko

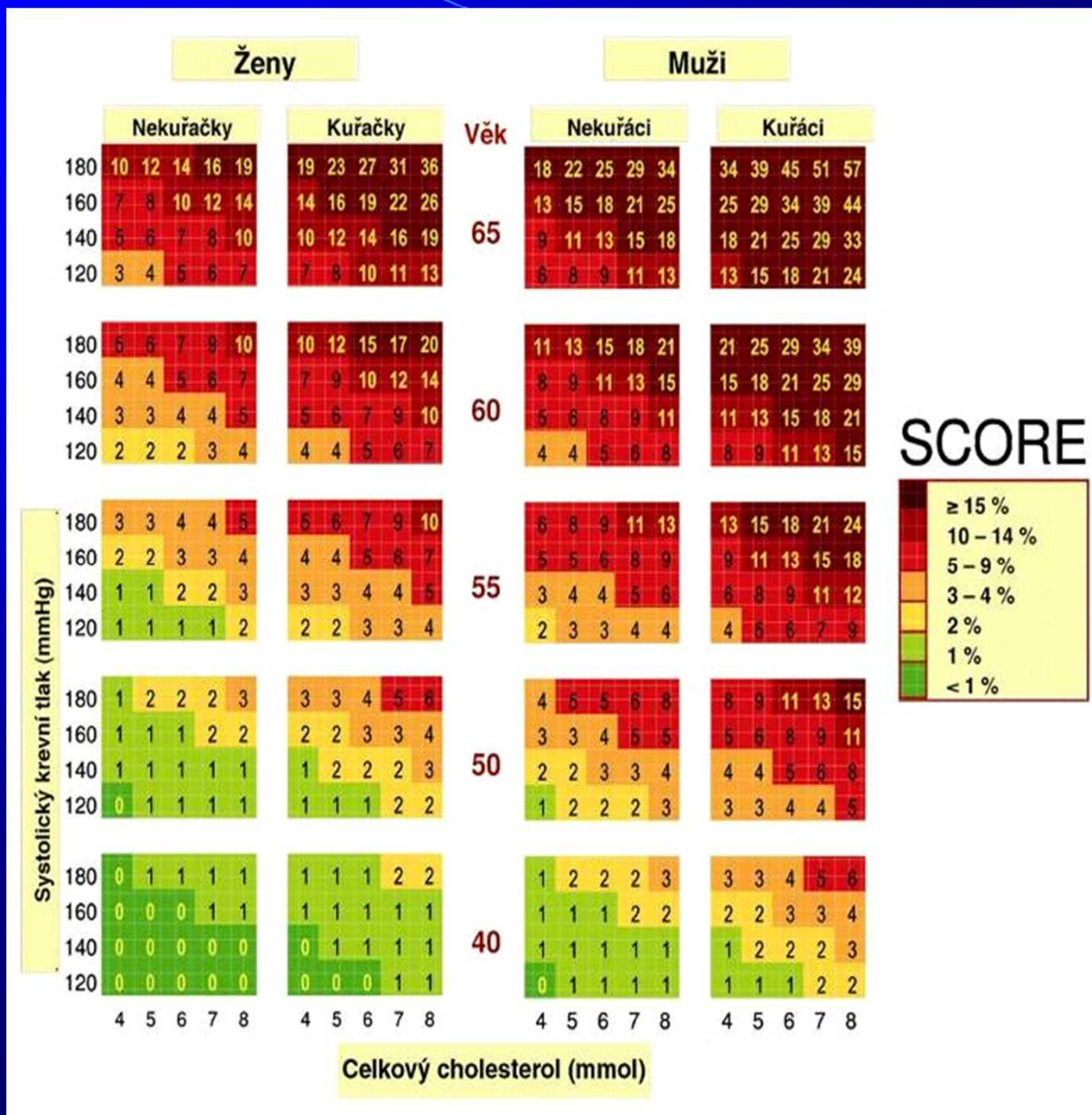
## Odhad rizika fatálních KV příhod podle projektu SCORE

Rizikové faktory KVO použité ke stratifikaci rizika podle projektu SCORE\*

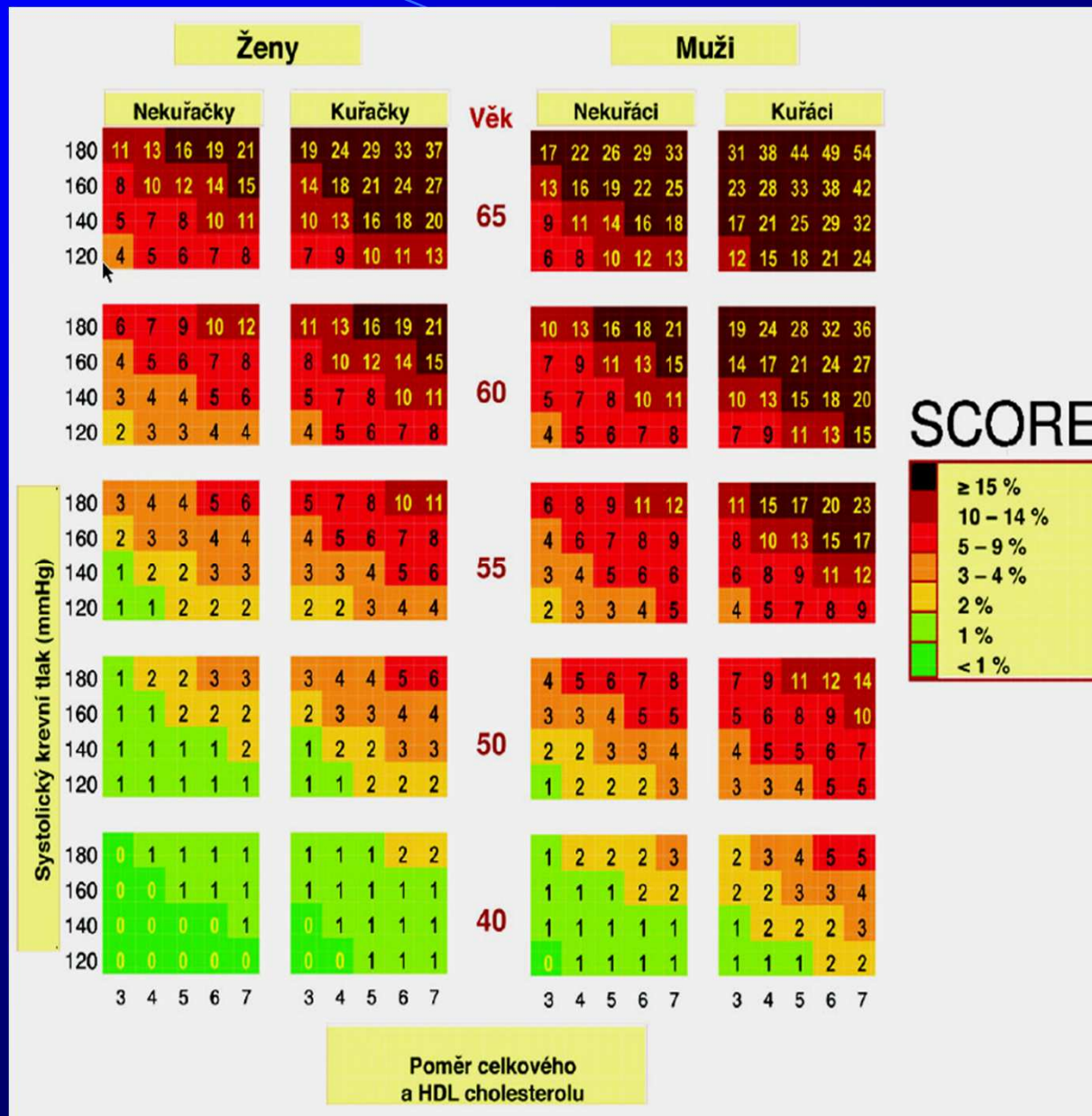
- Věk
- Pohlaví
- Kouření
- Hodnoty systolického TK
- Hodnoty celkového cholesterolu nebo poměr celkový cholesterol/HDL-cholesterol



# Desetileté riziko úmrtí na KVO pro českou populaci



# Desetileté riziko úmrtí na KVO pro českou populaci



# Technika měření TK

## Rtuťový tonometr – zlatý standard

manžeta obvyklá šíře 12 cm : obvod paže do 33 cm

šíře 15 cm: obvod paže 33-41 cm

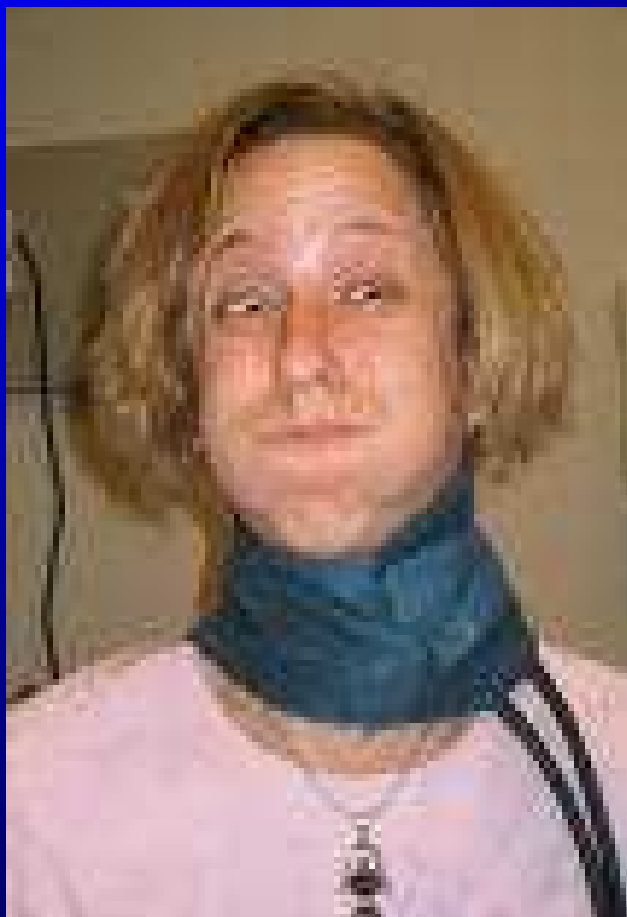
šíře 18 cm: obvod paže nad 41 cm

- TK odečítáme s přesností na 2 mm Hg
- Diastolický TK u dospělých, u dětí a nově i u těhotných při vymizení ozev
- TK měříme 3x a řídíme se průměrem ze druhého a třetího měření
  - měřit TK ve stoje (starší nemocní a diabetici)
- **semiautomatické digitální tlakoměry na paži! (na zápěstí nedoporučeny)**  
mohou být používány za předpokladu validizace podle standardních protokolů a pravidelné kontroly jejich přesnosti, kalibrace!

# Měření krevního tlaku



**Dávejte pozor při měření krevního tlaku a  
dbejte na správné umístění manžety  
tonometru**



# Vyšetření

## Nutná u všech!!

- ➡ Anamnéza včetně rodinné, gynekol.
- ➡ Fyzikální vyšetření včetně palpace a auskultace periferních tepen
- ➡ TK vsedě, vstoje na obou HK při 1. vyšetření
- ➡ Vyšetření moče a moč. sedimentu + MIA
- ➡ S-Na<sup>+</sup>, S-K<sup>+</sup>, S-kreat, glykemie, kys. moč., Hb, Hmt
- ➡ Vypočtená clearance kreatininu (GFR) (dle Cockcroft-Gault nebo dle MDRD)
- ➡ Vyšetření lipidového spektra (CCh, HDL, LDL, TG,
- ➡ EKG

# Vyšetření

## Vhodná u některých

- ☞ Domácí měření TK, AMTK
- ☞ Poměr TK kotník/paže
- ☞ Echokardiografie
- ☞ Ultrazvukové vyšetření karotických (femorálních tepen)
- ☞ Proteinurie kvantitativně v případě positivity vyš. testovacími proužky
- ☞ oGTT v případě glykemie nalačno 5,6 mmol/l – 6,9 mmol/l
- ☞ Měření Ao rychlosti pulzové vlny
- ☞ Vyšetření očního pozadí

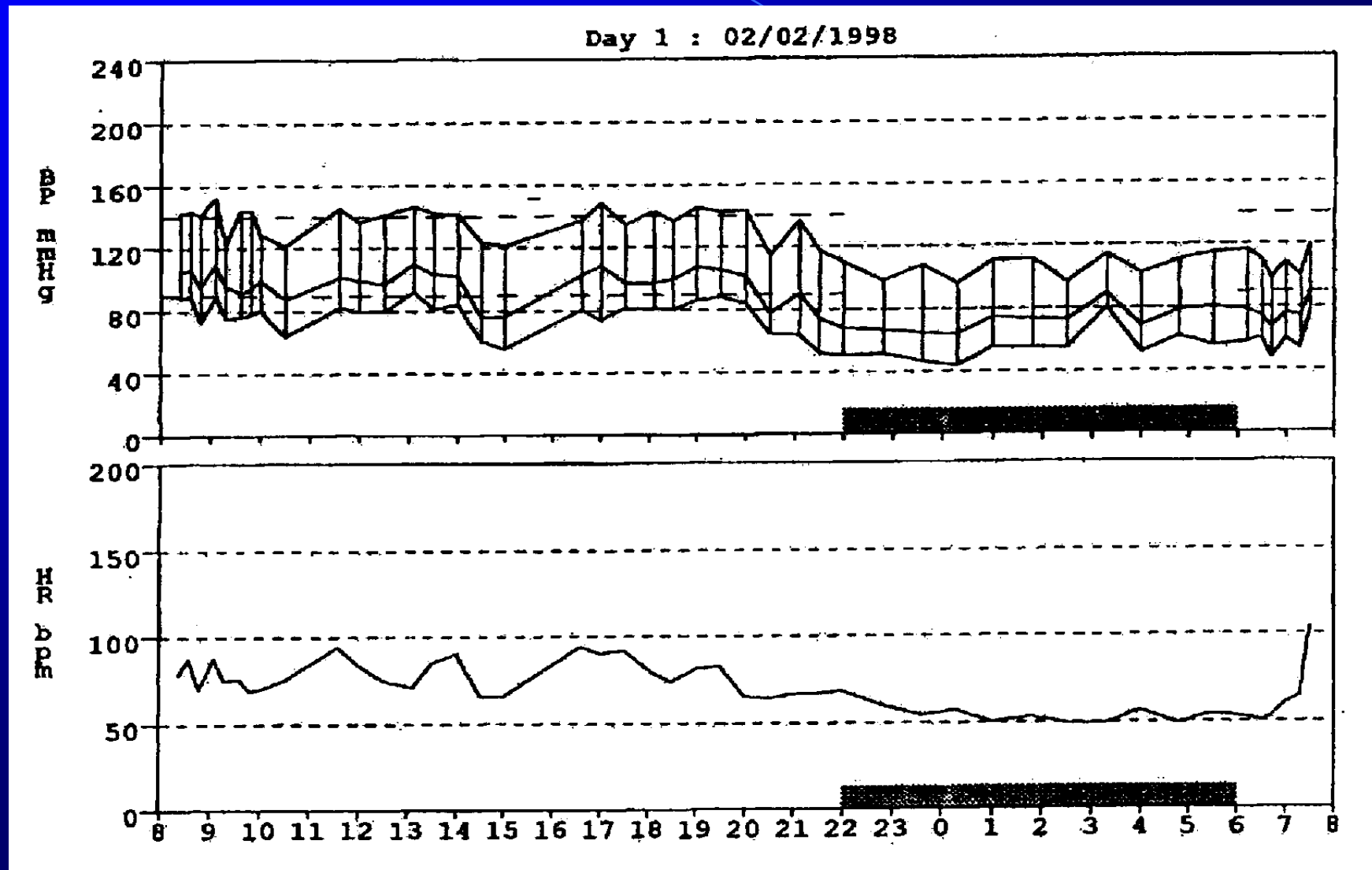
# Ambulantní monitorování TK (ABPM)

## Indikace:

- zvýšená variabilita TK
- diskrepance mezi TK doma a ve zdrav. zařízení  
(fenomén bílého pláště a maskovaná HT)
- rezistence hypertenze k léčbě
- epizodická hypertenze
- podezření na epizody hypotenze  
(zejména u starších a diabetiků)
- zvýšení TK v těhotenství  
(a podezření na pre-eklampsii)



# Záznam ambulantního monitorování krevního tlaku u zdravého jedince



# Léčba arteriální hypertenze

- **Cíl:** dosažením a udržováním hodnot krevního tlaku pod hranicí 140/90 mm Hg, u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo cukrovkou pod hranicí 130/80 mmHg.
- **Prostředky:**
  - léčba nefarmakologická - změna životního
  - farmakologická terapie
  - chirurgická léčba

# Proč léčit hypertenzi ?

- Cévní mozkové příhody
  - ↓ DTK o 5 mmHg - 35-40% snížení rizika CMP
- Ischemická choroba srdeční (IM, náhlá smrt)
  - pozitivní korelace se zvyšujícím se TK
  - ↓ DTK o 5 mmHg - 16% snížení rizika ICHS
- Srdeční selhání
  - 6 x vyšší riziko u hypertenze
- Renální selhání
  - ↓ DTK o 5 mmHg - 25% snížení konečného selhání ledvin

# Cíle léčby

Maximální snížení dlouhodobého celkového KV rizika

Léčba:

- zvýšeného TK a všech reverzibilních RF
- přidružených onemocnění
- Cílový TK:- < 140/90 mmHg
- < 135/85 mmHg u diabetiků, metabolického sy, SCORE  $\geq$  5%, renální dysfunkce, proteinurie,

STK < 140 mmHg je obtížné dosáhnout, zejména u starších osob

DTK < 70 mmHg je třeba léčbu individuálně upravovat

# Cílové hodnoty TK

- Existuje dostatek důkazů k doporučování snížení TK < 140/90 mm Hg u všech pacientů s hypertenzí, a to jak ve skupině hypertoniků s nízkým až středním rizikem, tak u hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem
- Nedostatek důkazů u starších osob (prospěšnost léčby při snížení systolického TK pod 140 mm Hg nebyla nikdy v randomizovaných klinických studiích ověřena)
- Na základě aktuálních údajů se jeví jako prozíravé doporučovat u všech pacientů s hypertenzí snížení TK na hodnoty v rozmezí 130-139/80-85 mmHg, spíše blíže hodnotám v dolním pásmu

# Nefarmakologická léčba hypertenze

- ✓ redukce tělesné hmotnosti,  $BMI < 27$ ,  $BMI = m(\text{kg})/v(\text{m})^2$
- ✓ redukce přívodu soli do 5 - 6 g/den, adekvátní příjem draslíku, hořčíku, vápníku, vitamínů a nenasycených mastných kyselin v potravě, dostatek ovoce a zeleniny
- ✓ snížení přívodu alkoholu do 40 g/den (2 piva, 3dcl vína, 2 drinky) u mužů, poloviční dávka u žen
- ✓ abstinence nikotinu
- ✓ zvýšení aerobní zátěže, dynamický trénink s vyloučením izometrické zátěže
- ✓ omezení léků podporujících retenci sodíku a vody či zvyšujících TK (nesteroidní antiflogistika, sympatomimetika, kortikoidy, u citlivých žen eventuálně steroidní antikoncepce)
- ✓ vhodná relaxační terapie, psychoterapie

# Farmakologická léčba hypertenze

- ACE-inhibitory
- Antagonisté receptoru pro angiotensin II
- Diuretika
- Beta-blokátory
- Blokátory kalciových kanálů
  
- Látky ovlivňující alfa-adrenergní receptory
- Centrálně působící látky
- Látky s přímým vazodilatačním účinkem
- Přímé inhibitory reninu

# Zahájení antihypertenzní léčby

Rizikové faktory, poškození orgánů	Normální TKs 120-129 TKd 80-84	Vysoce normální TKs 130-139 TKd 85-89	1. st HT TKs 140-159 TKd 90-99	2. st HT TKs 160-179 TKd 100-109	3. st HT TKs ≥180 TKd ≥110
Bez RF	Bez intervence	Bez intervence	Změna životního stylu několik měsíců, pak farmakoterapie	Změna životního stylu několik týdnů, pak farmakoterapie	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned
1-2 RF	Změna životního stylu	Změna životního stylu	Změna životního stylu několik týdnů, pak farmakoterapie	Změna životního stylu několik týdnů, pak farmakoterapie	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned
3 a více RF, MS, SOP, DM	Změna životního stylu	Změna životního stylu a zvažovat farmakoterapii	Změna životního stylu a farmakoterapie	Změna životního stylu a farmakoterapie	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned
Diabetes	Změna životního stylu	Změna životního stylu a farmakoterapie	Změna životního stylu a farmakoterapie	Změna životního stylu a farmakoterapie	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned
POP	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned	Změna životního stylu, farmakoterapie ihned



# Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu ACE inhibitory

- Angiotensinogen je alfa<sub>2</sub> globulin produkovaný játry. Renin je proteáza vznikající v juxtaglomerulárních buňkách ledvin a štěpící angiotensinogen na decapeptid angiotensin I. Ten je účinkem angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na oktapeptid angiotensin II (ATII), který má silný vazokonstrikční účinek.
- ACE je identický s kininázou, která štěpí vasodilatační bradykinin na neúčinné fragmenty. Inhibice ACE brání tedy přeměně ATI na ATII a současně zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů (bradikinin). Absencí ATII se také snižuje výdeje aldosteronu kůrou nadledvin.

# Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu ACE inhibitory

## ■ Klasifikace:

Dle ligandu, kterým se inhibitor váže na ACE:

- **sulfhydrylovou skupinu** – captopril, zofenopril
- **carboxylovou skupinu** – enalapril, ramipril, perindopril, lisinopril, quinalapril, trandolapril, spirapril
- **fosforylovou skupinu** - fosenopril

# Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi)

**Indikace:** srdeční selhání, dysfunkce LK, st.p.IM, HLK, diabetická i nediabetická nefropatie, proteinurie/ MIA, AS postižení karotid, fibrilace síní, met sy porušená glukozová tolerance, diabetes mellitus

## **Kontraindikace:**

**absolutní:** těhotenství, hyperkalemie, bilaterální stenóza renálních tepen, angioneurotický edém

**relativní:** ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

## **Blokátory AT<sub>1</sub> receptorů (ARB)**

Indikace stejné + kašel po ACEi

# Přehled nejčastěji užívaných ACEI v ČR

**Generický název**

**Denní dávkování**

**Captopril**

3x 12,5 - 50 mg

**Enalapril**

2x 5 - 20 mg

**Perindopril**

1x 4 - 8 mg

**Quinapril**

1 - 2x 5 - 20 mg

**Lisinopril**

1x 20 - 80 mg

**Spirapril**

1x 6 mg

**Trandolapril**

1x 2 - 4 mg

**Ramipril**

1x 2,5 - 10 mg

# Blokátory receptoru pro angiotensin II, typ AT<sub>1</sub>

- Látky blokující selektivně receptor typu 1 pro ATII. Stimulace tohoto receptoru je podkladem většiny mechanismů známých jako účinky renin-angiotensin-aldosteronového (RAS) systému, tedy vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, proliferace buněk, retence vody a minerálů, hypertrofie a ovlivnění apoptózy.
- Blokátory AT<sub>1</sub>-receptorů využíváme všude tam, kde jsou indikovány ACE inhibitory, které však nejsou dobře tolerovány (nejčastěji pro dráždivý kašel).

**Zástupci:** losartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, candesartan, telmisartan

# Blokátory receptoru pro angiotensin II, typ AT<sub>1</sub>

- Indikace:

srdeční selhání, stav po infarktu myokardu,  
diabetická nefropatie, proteinurie/mikroalbuminurie,  
hypertrofie LK, fibrilace síní, metabolický sy, porušená  
glukozová tolerance, diabetes mellitus,  
kašel při užívání inhibitorů ACE

- Kontraindikace:

absolutní: těhotenství, hyperkalemie, bilaterální  
stenóza renálních tepen

relativní: ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce

## Přehled AT<sub>1</sub>-blokátorů nejčastěji užívaných v léčbě hypertenze

Generický název

Denní dávkování

losartan

1x denně 50-100 mg

telmisartan

1x denně 40-80 mg

candesartan

1x denně 8-32 mg

irbesartan

1x denně 150-300 mg

olmesartan

1x denně 10-40mg

valsartan

1-2x denně 80-160 mg

eprosartan

1x denně 600-1200 mg

# Inhibitory reninu

## Aliskiren

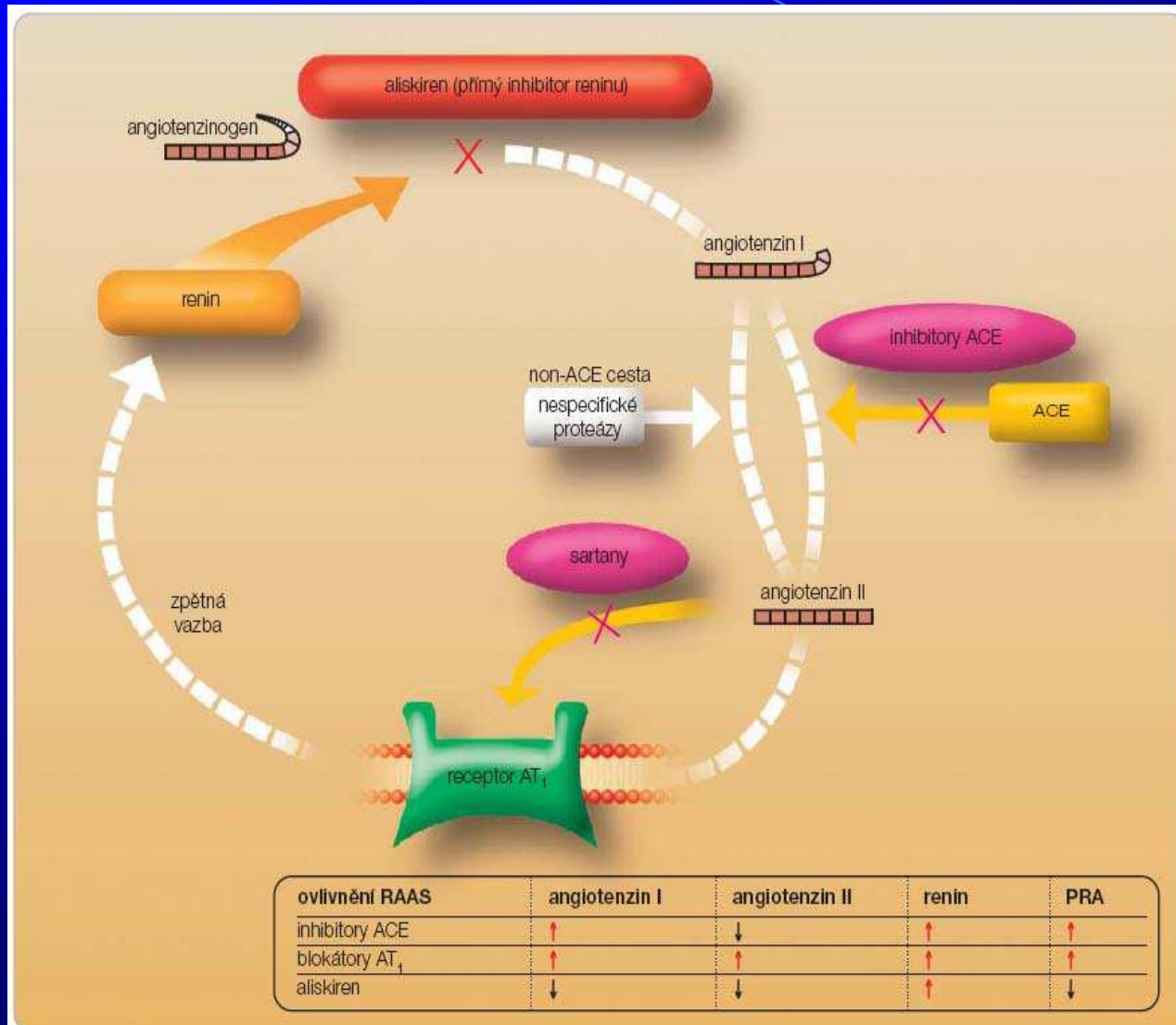
MÚ: přímý inhibitor reninu

plazmatickou reninovou aktivitu snižuje o 50-70 %

- jiné inh. RAA renin zvyšují = zvýšení KV rizika u nefrologických nemocných s HT i normotenzí



# MŮ aliskirenu



Obr. 2 Schematické znázornění mechanismu účinku aliskirenu. Je vyznačen efekt Inhibitorů ACE, blokátorů AT<sub>1</sub> a přímé reninové inhibice (aliskiren) na komponenty renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS).

Převzato z:

Souček M, Fráňa P, Plachý M, Řiháček I. Aliskiren. Remedia 2008; 18: 266–272

# Aliskiren

D: 1x denně (150 – 300 mg), úč. více než 24h

I: monoterapie či kombinace s inh. RAA (aditivní účinek o 20–30 %) u HT pac.

KI: oboustranné závažné stenózy renálních arterií  
opatrně u závaž. ren. poškození a u starších

NÚ: průjem, jinak dobře snášen do 300 mg 1x denně

Specifika: černoši – slabší efekt VS. Asiaté a starší pac. - silnější

# Diuretika

- působí převážně v různých částech nefronu a svým natriuretickým účinkem vyvolávají pokles objemu cirkulující krve se sekundárním snížením minutového výdeje srdečního.
- thiazidová, kličková, kalium šetřící, s minimálním diuretickým účinkem, osmotická, proximální

# Diuretika

- - **Thiazidová diuretika** – hydrochlorothiazid, chlortalidon; nejčastěji používaná skupina; působí v kortikální části Henleho kličky inhibicí Na-K-ATPázy; blokují resorpci sodíku, snižují vylučování vápníku a kyseliny močové, zvyšují vylučování draslíku.
  - **Kličková diuretika** – furosemid, kyselina etacrynová, torasemid; mohutný účinek ve vzestupné části Henleho kličky, kde inhibuje transport sodíku a chloridů, též zabraňuje zpětné resorpci vápníku, hořčíku a draslíku; hlavním nežádoucím účinkem je hypokalemie.

# Diuretika

- **Kalium šetřící diuretika** – spironolakton, amilorid; spironolakton je steroidním antagonistou aldosteronu a snižuje v distálním tubulu resorpci sodíku a sekreci draslíku v závislosti na hladině aldosteronu, amilorid působí též v distálním tubulu bez této závislosti; nežádoucím účinkem bývá dyspepsie, průjem a hyperkalémie.
- **Diuretika s minimálním diuretickým účinkem** – indapamid, metipamid; sulfonamidová diuretika s podobným účinkem jako thiazidy; pro svoji lipofilitu se však více váží do cévní stěny s následným vasodilatačním efektem a menším diuretickým účinkem.

# Diuretika

## Thiazidová

**Indikace:** srdeční selhání, hypertenze  
u starších osob, izolovaná systolická  
hypertenze, hypertenze u osob afrického  
původu

## **Kontraindikace:**

**absolutní:** dna

**relativní:** těhotenství, metabolický sy, porušená GT,  
diabetes mellitus

# Diuretika

## Klíčková

**Indikace:** renální selhání, srdeční selhání

## Antagonisté aldosteronu (BRA)

**Indikace:** srdeční selhání (SS), st.p. IM s ↓ EF LK;  
rezistentní hypertenze, prim. aldosteronismus

## Kontraindikace:

**absolutní:** renální selhání, hyperkalemie

# Přehled nejčastěji užívaných diuretik v léčbě hypertenze

Název	Denní dávkování
<b>Thiazidová a příbuzná diuretika</b>	
hydrochlorothiazid	(6,25)*, 12,5 - 25 mg
chlorthalidon	12,5 mg denně nebo 25 mg ob den
indapamid	(0,625)*1,25 - 2,5 mg
metipamid	0,625-1,25 mg
<b>Kličková diuretika</b>	
(jen při hypertenzi spojené se srdečním selháním nebo u renální nedostatečnosti při serovém kreatininu > 200 $\mu\text{mol/l}$ )	
furosemid	20 - 1000 mg
<b>Kalium šetřící diuretika:</b>	
amilorid**	5 - 10 mg
spironolakton ***	12,5 - 50 mg
eplerenon (léčba srd.selh.)	50 - 100mg

\* Většinou v kombinaci s jinými skupinami antihypertezív

\*\* Většinou v kombinaci s jinými diuretiky, t.č. není dostupný v monoterapii

\*\*\* Především u chronického srdečního selhání v kombinaci s kličkovými diuretiky a rezistentní hypertenze (dávka 25 mg/den) a u primárního hyperaldosteronismu v denní dávce 25 - 75 mg



# Beta-blokátory

- Látky blokující beta-adrenergní receptory, patří spolu s diuretiky k nejrozšířenějším preparátům v léčbě hypertenze. Hypotenzní účinek je dán snížením srdečního výdeje, inhibicí tvorby reninu, snížení centrální a periferní sympatické aktivity.

# Beta-blokátory

## Klasifikace:

- **Dle farmakologických vlastností:** lipofilní x hydrofilní; u lipofilních beta-blokátorů (propranolol) je dlouhá doba farmakodynamického účinku dána pomalým vymýváním z tkání, naopak hydrofilní (atenolol) se rychle odstraní z tkání, ale mají dlouhý poločas v plazmě.
- **Dle převažujícího účinku** na  $\beta_1$  či  $\beta_2$  receptory dělíme beta-blokátory na selektivní a neselektivní; podle vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) je dělíme na BB s ISA a BB bez ISA; zvláštní skupinu tvoří beta-blokátory se současnou alfa-blokádou.

# Betablokátory

**Indikace:** angina pectoris, stavy po infarktu myokardu, srdeční selhání (BIS,CAR,MET ZOK,NEB ) s titrací, těhotenství, tachyarytmie, glaukom

## **Kontraindikace:**

**absolutní:** AV blok (stupeň 2 nebo 3), astma,

**relativní:** CHOPN, ICHDK, bradykardie pod 50/min, metabolický sy, porušená gluk. tolerance, diabetes mell., sportovci a fyzicky aktivní

# Přehled nejčastěji užívaných beta-blokátorů v ČR

Generický název	Denní dávkování
<b>Neselektivní bez ISA:</b>	
Metipranolol	2x 10 - 40 mg
<b>Neselektivní s ISA:</b>	
Bopindolol	1x 1 - 2 mg
Pindolol	2x 5 - 10 mg
<b>Selektivní bez ISA :</b>	
Atenolol	1x 50 - 100 mg
Metoprolol	2x 100 - 200 mg
Bisoprolol	1x 5 - 10 mg
Betaxolol	1x 10 - 20 mg
<b>Selektivní s ISA:</b>	
Acebutolol	1x 400 - 800 mg
Celiprolol	1x 200 - 400 mg
<b>Se současná alfa a beta-blokádou:</b>	
Carvedilol	2x 12.5 – 50 mg

# Blokátory kalciových kanálů

- Inhibují průnik  $\text{Ca}^{++}$  do buněk srdečního svalu a do buněk hladkého svalstva cévní stěny. Tím snižují napětí cévní svaloviny a snížením periferní cévní rezistence dochází k poklesu krevního tlaku. CCB blokují L-kanály lidských srdečních a cévních svalových buněk, T-kanály nejsou ovlivněny.

## Klasifikace:

Dle chemické struktury: fenylalkylaminy, benzothiazepiny a dihydropyridiny (1. a 2. generace)

# Blokátory vápníkových kanálů

## Dihydropyridinového typu (DHP)

**Indikace:** starší, ISH, angina pectoris, ischemická choroba dolních končetin, aterosklerotické postižení karotid, těhotenství, HLK,

### **Kontraindikace:**

relativní: tachyarytmie, srdeční selhání

# Blokátory vápníkových kanálů

Verapamil, diltiazem – non DHP

**Indikace:** angina pectoris, aterosklerotické postižení karotid, supraventrikulární tachykardie

**Kontraindikace:**

**absolutní:** A-V blok (stupeň 2 nebo 3), srdeční selhání

**relativní:** bradykardie pod 50/min, současné podávání s BB

# Tři hlavní skupiny a dvě generace blokátorů Ca

Skupina	1. generace	2. generace
<b>Fenylalkylaminy</b>	Verapamil	Verapamil SR
<b>Benzothiazepiny</b>	Diltiazem	Diltiazem SR
<b>Dihydropyridiny</b>	Nifedipin	Nifedipin GITS Nifedipin XL Isradipin SRO Felodipin Nitrendipin Nilvadipin Nisoldipin Nimodipin Amlodipin Lacidipin



## Látky ovlivňující alfa-adrenergní receptory a centrálně působící látky

- Tyto látky působí snížení krevního tlaku buď mechanismem inhibice alfa<sub>1</sub>-receptorů (vyjma fentolaminu) v cévní stěně anebo stimulují centrální alfa<sub>2</sub>-receptory s následnou inhibicí periferního sympatiku. V monoterapii se používají pouze moxonidin a rilmenidin, ostatní spíše ve zvláštních indikacích (těhotenství - metyldopa).

# Látky ovlivňující alfa-adrenergní receptory a centrálně působící látky

## Rozdělení:

- **alfa-blokátory neselektivní** – fentolamin
- **alfa<sub>1</sub>-blokátory** – prazosin, terazosin, metazosin, doxazosin
- **centrální alfa<sub>2</sub>-agonisté** – metyldopa, guanfacin, clonidin
- **centrální agonisté imidazolinových receptorů** – moxonidin, rilmenidin
- **centrální a periferní blokátor alfa-receptorů** - urapidil

# Alfa<sub>1</sub> – blokátory

**Indikace:** benigní hypertrofie prostaty, těžší formy hypertenze (v kombinální léčbě)

**Kontraindikace:**

**absolutní:** ortostatická hypotenze

**relativní:** srdeční selhání

# Látky s přímým vazodilatačním účinkem

- Vstupují do buněk hladkých svalů cév a relaxací hladké svaloviny arteriol snižují systémovou vaskulární rezistenci čímž vedou k poklesu krevního tlaku. Vzhledem k poměrně rychle nastupujícímu hypotenznímu účinku způsobují často reflexní tachykardii.
- Patří mezi léčiva se speciálními indikacemi (hydralazin v terapii těhotenské hypertenze, nitroprusi sodný v terapii hypertenzní krize).

**Zástupci:** dihydralazin, endralazin, minoxidil, nitroprusid sodný, diazoxid, isosorbid dinitrát.

# Speciální situace v léčbě TK

- Diabetes mellitus
- Hyperlipidémie
- Metabolický syndrom
- Onemocnění ledvin
- Těhotenství
- Starší osoby
- Hypertenzní krize
  - Emergentní, urgentní
- Perioperační hypertenze

- Akutní ICHS
- Chronická ICHS
- Akutní SS
  - Systolické
  - Diastolické
- Chronické SS
- Akutní CMP
- Prevence CMP
- ICHDKK

# Hypertenze a diabetes mellitus

- Cílová hodnota TK ~ 130/80 mmHg
- Obvykle nutná kombinační léčba
- Renoprotektivní antihypertenziva – první volba:
  - ACE inhibitory (sartany)
- Kombinace – dosažení cíle TK
  - BKK, diuretika v malé dávce, rilmenidin, betablokátory

# Hypertenze a onemocnění ledvin

- Cílový TK ~ 130/80 mmHg
- Léčba ACEI/S vede ke snížení proteinurie
- Blokáda RAAS = prevence nefrosklerózy (větší efekt než samotné snížení TK)
  
- Často nutná kombinální terapie s diuretikem (od krea 180 kličkové !) nebo BKK
- V léčbě všech 5 tříd včetně sympatolytik, kontroly N látek a K v úvodu, kombinace ACEI + sartan, dávka dle funkce, nově aliskiren.

# Hypertenze a těhotenství

- Léčba ihned při TK  $\geq 170/110$  mmHg (hospitaliz.)
- Léčba při TK  $\geq 140/90$  mmHg
  - Gestační hypertenze (po 28. týdnu těhotenství)
  - Preexistující hypertenze s orgánovým postižením
  - Preexistující hypertenze s gestační hypertenzí
- Ostatní případy při TK  $\geq 150/95$  mmHg



# Hypertenze a těhotenství

- **Absolutní kontraindikace léků**
  - ACE inhibitory, sartany (malformace plodu)
  - Diuretika (u gestační hypertenze, ↓ prokrvení placenty)
- **Preexistující hypertenze**
  - Léčba jako před těhotenstvím (ev dle TK redukce léků)
  - Diuretika co nejnižší dávka, vysadit ACEI, sartany !!!
- **Gestační hypertenze**
  - $\alpha$  methyldopa (250-500mg 3xd)
  - Betablokátory kardioselektivní (1. trimestr relativní KI)
  - Dihydropyridiny, verapamil (při léčbě Mg opatrně, hypotenze !)
  - Urapidil bolus 25 mg iv, udržovací 5-10 mg/h infuse
  - Metoprolol 2,5-5 mg iv bolus, dále po 6 hodinách nebo per os
  - Nitráty 3-5mg/h iv
  - Labetalol bolus 20-40 mg iv, 1-2mg/min infuse

# Hypertenze u starších osob

- Měření TK provádíme vsedě a ve stoji
- Nutná individualizace (řada RF, poškození cílových orgánů)
- K dosažení cílových hodnot STK ~ 140 mmHg je nutná kombinace 2 – 3 antihypertenziv
- Antihypertenzní léčba u osob nad 80 let = snížení KV i celkové mortality ( cílový TK ~ 150/80 mmHg)

# Emergentní hypertenzní krize

- Definice: pacient akutně ohrožen na životě, selhávají životně důležité orgány.
- Cíl: do 1 hodiny snížení TK alespoň o 20% původní hodnoty nebo k DTK kolem 100-110 mmHg.
- Řešení: na periferii podání Captopril 25-50 mg per os, Furosemid 20mg iv, Iso ket 3 mg iv bolus
- hospitalizace na JIP, monitorace TK, parenterální léčba dle selhávajícího orgánu.

# Emergentní hypertenzní krize

- **Léčba**

- Dle charakteru onemocnění a selhávajícího orgánu
- Metoprolol 2,5-5,0 mg iv bolus, dále á 6-8 hodin
- Nitráty 5 mg iv bolus, 2-10 mg/h iv udržovací infuse
- Nitroprusid 0,25-10 ug/kg/min v iv infusi
- Urapidil 25 mg iv bolus, 5-10 mg/h v infusi
- Enalapril 0,6125-1,25 mg iv bolus, dále po 8 hodinách
- Furosemid 20-250 mg iv bolus
- Nimodipin 1-2mg/h v kontinuální infusi (SAK)
- Fentolamin 0,5-2,0 mg/min, dále dle TK (feochromocytom)
- Labetalol bolus 20-40 mg iv, 1-2mg/min infuse

# Urgentní hypertenzní krize

- **Definice:** pacient není akutně ohrožen na životě, nesehávají životně důležité orgány.
- **Cíl:** snížení TK alespoň o 20% původní hodnoty nebo k DTK kolem 100 mmHg do 24 hodin, lze ambulantně nebo na standardním odd.
- **Řešení:** na periférii podání Captopril 25-50 mg per os, Furosemid 20mg iv, Iso ket 3 mg iv, sedativa, podání/zvýšení 24h léků per os (BKK, ACEI/S, diuretika a další kombinace)

# Perioperační hypertenze

- **Vysoké riziko komplikací: TK  $\geq$  180/110 mmHg**
- **Před operací**
  - Ponechat antihypertenzní medikaci (individuálně dle TK úprava)
  - Pacienti s ICHS do medikace betablokátor (14 dní před)
- **V den operace podat ranní léky ale:**
  - Vysadit sartany a diuretika (riziko hypotenze)
  - Snížit na polovinu dávku ACE inhibitorů
- **Během operace a těsně pooperačně:**
  - Nitráty 2-10 mg/h iv
  - Metoprolol bolus 2,5-5 mg iv, dále po 6 hodinách
  - Urapidil 25 mg iv bolus, dále 5-10 mg iv v infusi
  - Furosemid 20-40 mg iv bolus (při známkách převodnění)

# Hypertenze u akutního IM

- **Cíl: snížení TK ~ 130/80 mmHg  
tlumení bolesti**
- **Léky:**
  - Fentanyl bolus 2 ml iv
  - Nitráty 2-10 mg iv/h (Ntg pod jazyk)
  - Metoprolol 2,5-5 mg iv bolus, dále per os
  - Furosemid 20-60 mg iv (selhání)
  - Aspegic 500mg iv

# Hypertenze a chronická ICHS

- Cíl: snížení TK ~ 130/80 mmHg
- Léčba:
  - ACEI(sartany)
  - Betablokátory (kardioselektivní, mírná ISA)
  - BKK s dlouhodobým účinkem
  - Diuretika (v kombinacích)
  - Antiagregace, statiny



# Hypertenze a akutní srdeční selhání

- Léčba:
- Captopril 12,5-50 mg per os
- Furosemid 20-80 mg iv bolus
- Nitráty 5 mg iv bolus, 2-10 mg iv/h infuse
- Enalapril 1,25 mg iv bolus
- Kyslík, zvýšená poloha hrudníku
- Morfin

# Hypertenze a chronické srdeční selhání

- Systolická dysfunkce LK (EF pod 40%)
  - ACEI/S
  - Diuretika (častěji kličková)
  - Betablokátory (metoprolol ret., carvedilol, bisoprolol)
  - Spironolakton, Digoxin
  - BKK nevhodné!!

# Hypertenze a chronické srdeční selhání

- Diastolická dysfunkce LK (EF normální)
  - ACEI(sartany)
  - BKK
  - Betablokátory
  - Diuretika (nízké dávky, thiazidová)
  - Digoxin nevhodný!!

# Hypertenze a akutní CMP

- **Není vyřešeno snižování TK u akutní CMP**
  - Bezpečné je snížení o < 20% v prvních 24 hodinách
  - Před trombolýzou nutno TK snížit pod 180/105 mmHg
  - Rozmezí TK 110-180/70-105 mmHg
- **Léčba:**
  - Captopril 12,5-25 mg per os
  - Urapidil 25 mg bolus, 5-10 mg/h kontinuální infuse
  - Nitráty 2-10 mg/h, opatrnost při nitrolební hypertenzi!!
  - Enalapril 0,625-1,25 mg iv, dále po 6 hodinách
  - Furosemid 20-40 mg iv bolus
  - Nimodipin 1-2mg/h v kontinuální infusi (SAK)

# Hypertenze a prevence CMP

- V primární a sekundární prevenci jasný benefit léčby hypertenze  
(opatrně snižovat TK u závažných stenóz magistrálních tepen)
- Léky:
  - ACEI, diuretika (PROGRESS)
  - Dihydropyridiny (Syst-EUR, HOT)
  - Sartany (LIFE, SCOPE)
  - Betablokátory - nejméně vhodné v sekundární prevenci

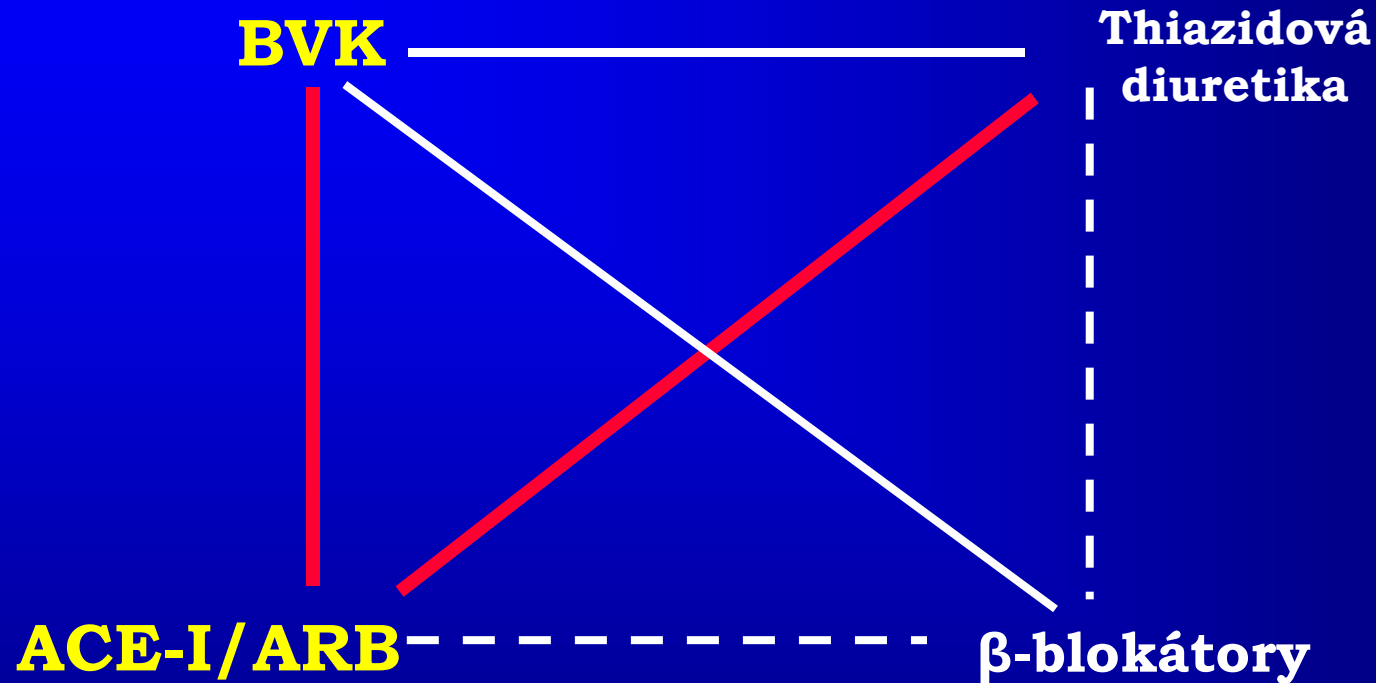
# Hypertenze a ICHDKK

- Cílový TK: ~ 130/80 mmHg
  - Opatrnost při kritických ischemiích (~150/90 mmHg)
  - Sdružena často s ICHS a postižením karotid a ledvin
  - 4x vyšší riziko KV onemocnění !!
- Léčba:
  - ACEI/S, BKK, diuretika do kombinace
  - $\alpha_1$  blokátory, centrální léky (rilmenidin)
  - Kardioselektivní betablokátory s ISA nebo  $\alpha_1$  blokádou nebo s vazodilatačním účinkem

# Výběr kombinací

- Pro klinické použití je vhodných několik kombinací antihypertenziv
- Výsledné snížení rizika KV komplikací bylo potvrzeno zejména u kombinací
  - **ACE-I/ARB + blokátor Ca kanálu**
  - Diuretikum + ACE-I/AR
- Do trojkombinace by mělo být vždy diuretikum

# Kombinace základních antihypertenziv



Non DHP + betablokátory = kontraindikace (vyjimka HOKM)

ACE-I/ARB + betablokátory = kombinace volby u CHSS, ICHS

ACE-I + ARB = kombinace volby u významné proteinurie



# Jak by měla vypadat ideální fixní kombinace?

- 👉 Kombinace 2 léků s dlouhodobým účinkem
- 👉 Dávkování obou složek 1x denně
- 👉 Přídavný antihypertenzní účinek ovlivňující různé patogenetické mechanismy



# Pacient s úspěšně léčenou hypertenzí

