

# Léčba nově diagnostikované hypertenze v období pandemie COVID-19

Renata Kratochvílová

Interní klinika, Fakultní nemocnice v Motole

SOUHRN

**Klíčová slova:**

Arteriální hypertenze  
COVID-19  
Lercanidipin  
Metoprolol sukcinát

Pandemie COVID-19 negativně ovlivnila řadu aspektů lékařské péče. Během nouzového stavu byl výrazně omezen ambulantní kontakt s pacienty. Vzhledem k nejistotě ohledně úlohy léků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron v patogenezi koronarovirové infekce a k problémům se zajištěním kontrolních návštěv jsme u pacienta s čerstvě diagnostikovanou arteriální hypertenzí upřednostnili zahájení léčby blokátorem kalciových kanálů lercanidipinem, který má zaručenou dlouhodobou účinnost při minimální pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků. Optimální kontroly krevního tlaku a kompletního ústupu subjektivních obtíží bylo dosaženo po přidání malé dávky beta-blokátoru metoprolol sukcinátu s řízeným uvolňováním do kombinační terapie.

© 2020, ČKS.

**ABSTRACT**

**Keywords:**

Arterial hypertension  
COVID-19  
Lercanidipine  
Metoprolol succinate

The current pandemic of COVID-19 has influenced many aspects of medical care in a negative way. The outpatient care was limited and the scheduling of medical checkups was very complicated during the declared status of emergency in the Czech Republic. There were also some uncertainties about the role of RAAS inhibitors in the pathogenesis of the coronavirus infection. That is why we preferred to start the treatment of a newly diagnosed arterial hypertension with a calcium blocker lercanidipine, which has proven long-term efficacy and a very low risk of side effects. To achieve an optimal control of blood pressure and minimize the symptoms of the patient we added a small dosage of a controlled-release beta-blocker metoprolol succinate to the combination with lercanidipine. This approach had favorable outcome.

## Úvod

Arteriální hypertenze patří mezi nejčastější onemocnění, s nimiž se v interních a kardiologických ambulancích setkáváme. Představuje stavy opakovaného nebo přetrvávajícího zvýšení krevního tlaku (TK) na arbitrárně stanovené hodnoty 140/90 mm Hg a vyšší. Závažnost arteriální hypertenze jako významného rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění, jež vyplývají z aterosklerotického poškození cerebrálních, koronárních a končetinových tepen, a jako jedné z nejčastějších příčin chronického selhávání srdce a ledvin je doložena řadou klinických studií. Hypertonicí mají čtyř- až šestinásobně vyšší riziko cévních mozkových příhod (CMP) než normotonicí. Dlouhodobé snížení TK redukuje vznik CMP o 38–42 % (fatální i nefatální příhody). V sekundární prevenci snížení TK o 3–4

mm Hg vede ke snížení rizika recidivy CMP o 25–30 %. Mortalita v důsledku akutního infarktu myokardu či iktu stoupá plynule s hodnotou krevního tlaku (již od hodnot TK 115/75 mm Hg).<sup>1</sup>

Účinná léčba hypertenze (spolu s ovlivněním dalších rizikových faktorů, jako je dyslipidemie, diabetes mellitus, porucha metabolismu cukrů, kouření a abdominální obezita) je tedy základní podmínkou komplexní prevence kardiovaskulárních onemocnění, která stále představují nejčastější příčinu úmrtí v ČR. Hypertenzí trpí ve vyspělých zemích 30–45 % populace, v ČR je v současnosti kolem dvou milionů hypertoniků. V naší ambulanci pečujeme přibližně o 800 z nich.

V souvislosti s pandemií COVID-19 (infekční onemocnění způsobené koronavirem typu SARS-CoV-2, označené dle WHO z 11. 2. 2020) se přechodně snížil počet nově diagnos-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Renata Kratochvílová, Interní klinika, Fakultní nemocnice v Motole, V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5, e-mail: renkra@yahoo.com

tikovaných, a tedy nově zaléčených hypertoniků v naší ordinaci o 40 %, pravděpodobně v souvislosti s omezeným pohybem osob během nouzového stavu (12. 3.–17. 5. 2020). Hypertenze (zejména mírná a střední) navíc probíhá u pacientů často buď zcela asymptomaticky, nebo jen s mírnými nespecifickými příznaky, které jsou nemocnými podceňovány. Někdy teprve projevy orgánové komplikace vedou k návštěvě lékaře a zahájení léčby. Pacienti do zdravotnických zařízení během nouzového stavu nechodili, pokud „nešlo o život“. Docházelo bohužel nejen k odkladům pravidelných kontrol, ale i k podceňování akutních stavů. Fyzické kontroly pacientů (65 % pacientů v naší ambulanci má hypertenzi) nahradily často telefonické konzultace, velkou pomocí byla e-preskripce. Zdravotní stav pacientů modifikoval především strach a stres. Kardiologičtí pacienti jsou rizikováni v somatizaci stresu, jednak z hlediska svého základního onemocnění (kolísání krevního tlaku, bolesti na hrudi, progresivní dušnosti), jednak i z hlediska průběhu COVID-19. Koronarovirová infekce může být spojena s mnoha přímými a nepřímými kardiovaskulárními (KV) komplikacemi, včetně akutního koronárního syndromu, stresové kardiomyopatie, myokarditidy, arytmií, kardiogenního šoku, srdečního selhání nebo žilního tromboembolismu. Většina léčených hypertoniků je polymorbidních (65 % pacientů s hypertenzí má dyslipidemii, 16 % má diabetes mellitus, 45 % je obézních či alespoň s nadváhou) a právě díky komorbiditám jsou rizikovější než ostatní populace. V současné době ale neexistuje přesvědčivá evidence, že by vysoký krevní tlak sám o sobě představoval zvýšené riziko infekce COVID-19.

## Kazuistika

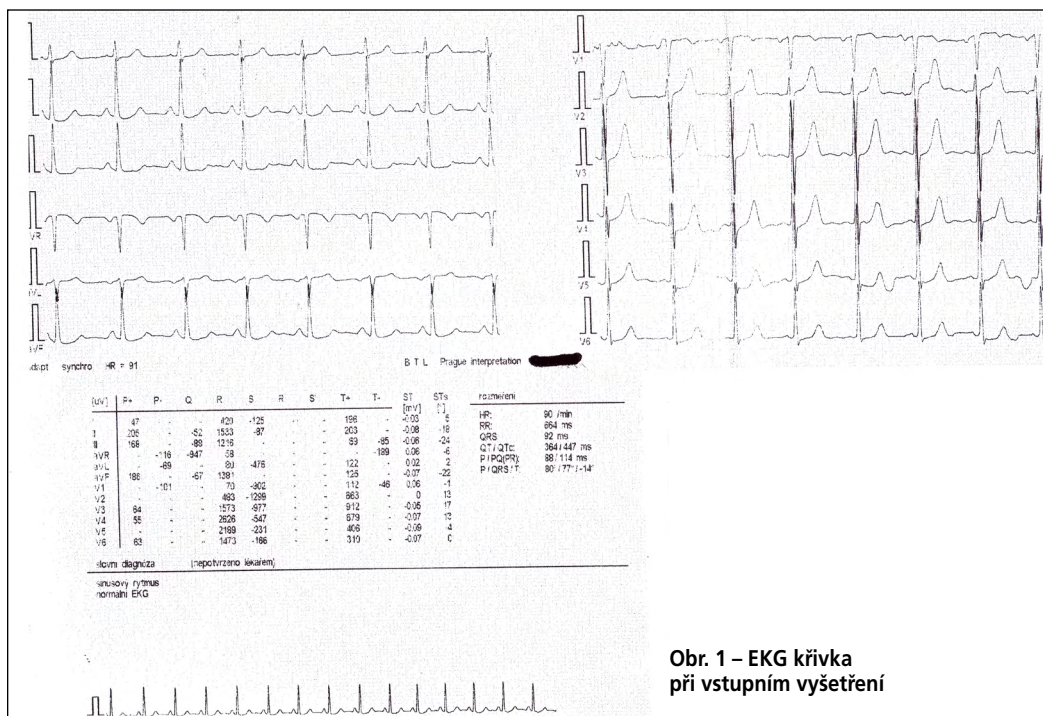
Sedmačtyřicetiletý muž, kuřák, výška 187 cm, váha 99 kg, BMI 28,3. Jako soukromý podnikatel byl vystaven v po-

sledních deseti letech trvalému pracovnímu stresu. Ve společné domácnosti žije s manželkou a dvěma dětmi ve věku 8 a 11 let. V době nouzového stavu byl vynuceně doma pro nařízený uzávěr provozovny rodinného podniku.

V rodinné anamnéze má údaj o úmrtí otce v 60 letech na akutní infarkt myokardu (náhlá smrt). Matka, 75 let, je diabetička s orgánovými komplikacemi na inzulínterapii, bydlí v domě s pečovatelskou službou. Během nouzového stavu nebyla možnost ji navštěvovat. Pacient v minulosti vážněji nestonal, v osobní anamnéze měl opakované fraktury kotníku staršího data, před 20 lety byl gastrokopicky potvrzen vřed bulbu duodena, kontrolní gastrokopie nebyla provedena, aktuálně neměl klinické projevy recidivy vředu. Před 12 lety prodělal operaci varixů dolních končetin, několik let má otoky při chronické žilní insuficienci. Před sedmi lety byla provedena cholecystektomie pro litiázu, v rámci předoperačních odběrů měl vyšší glykemii nalačno (5,7 mmol/l) a dyslipidemii (triglyceridy 2,08 mmol/l, celkový cholesterol 6,2 mmol/l, LDL-cholesterol 4,72 mmol/l). Kontrolní vyšetření nebylo realizováno, k lékaři nechodil pro nedostatek času. Trvalou medikaci neměl, příležitostně užíval omeprazol pro tlaky v epigastriu a benzodiazepiny pro poruchy spánku a občasně stavy úzkosti. Léky získával od manželky, které je předepisoval praktický lékař. Sám od roku 2013 nebyl u lékaře. Alkohol konzumoval minimálně, drogy neužíval.

Od ledna 2020 pacient pociťoval občasně bolesti hlavy, progredovala celková únava, stavy úzkosti s palpitacemi. Pro oprese na hrudi bez jasné vazby na námahu spojené s nemožností dodýchnout se dostavil v dubnu 2020 na naši ambulanci.

Objektivně byl při vyšetření afebrilní, klidově eupnoický, oběhově stabilizován. Plíce s čistým sklípkovým dýcháním, akce srdeční pravidelná, dvě ohraničené ozvy.



Obr. 1 – EKG křivka při vstupním vyšetření

TK byl 161/99, tepová frekvence (TF) 88/min, na EKG měl sinusový rytmus se známkami hypertrofie levé komory, bez akutní ložiskové ischemie, bez poruchy rytmu (obr. 1 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=129&pid=1380&file=918>).

Echokardiograficky byly přítomny známky mírné koncentrické hypertrofie levé komory s normální systolickou funkcí a lehkou poruchou relaxace, bez chlopenní vady, bez známek klidové plicní hypertenze.

K vyloučení syndromu bílého pláště jsme indikovali ambulantní monitorování krevního tlaku, které potvrdilo nadhraniční hodnoty krevního tlaku a vyšší tepovou frekvenci během dne. V době večerního a nočního klidu se hodnoty TK normalizovaly (obr. 2 <http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=129&pid=1380&file=917>).

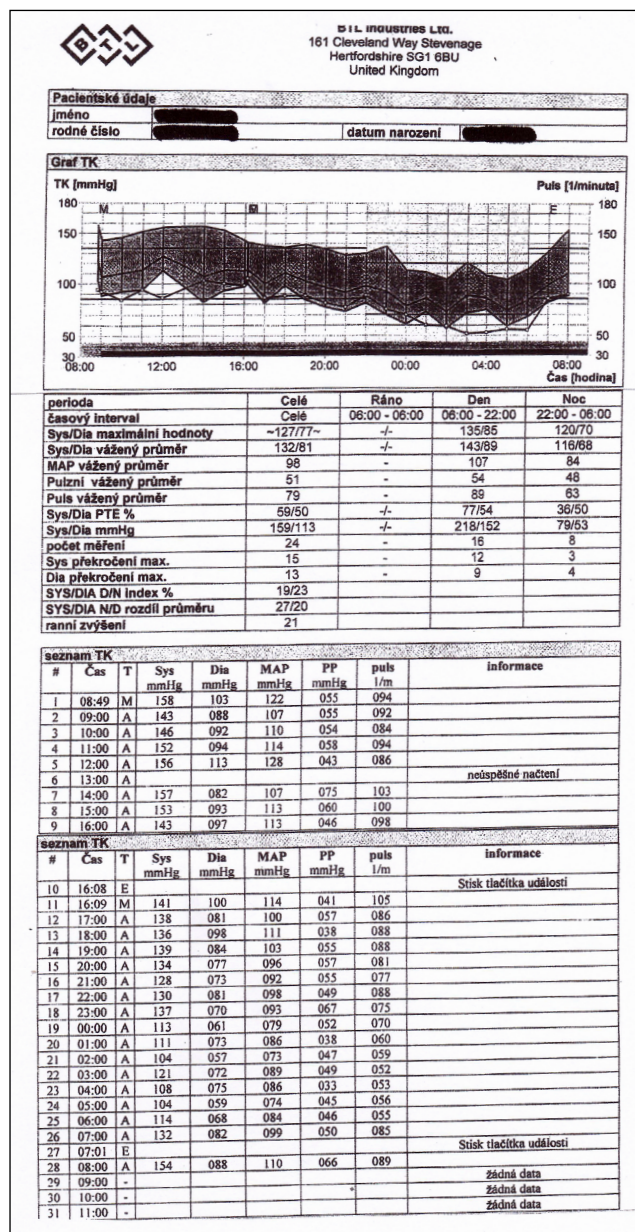
V laboratorním vyšetření glykemie 5,9 mmol/l, triglyceridy 1,67 mmol/l, celkový cholesterol 6,7 mmol/l, HDL-cholesterol 1,42 mmol/l, LDL-cholesterol 4,82 mmol/l. Renální funkce byly prakticky v normě: urea 8,4 mmol/l, kreatinin 104 µmol/l, CKD-EPI 0,92 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Ostatní biochemické parametry a krevní obraz byly v mezích normy, moč chemicky: glukóza < 0,2 mmol/l, mikroalbumin 57 mg/l, bílkovina 0,1 g/l, močový sediment bez patologického nálezu.

U pacienta jsme indikovali zahájení antihypertenzní terapie, která je vždy komplexní a jejímž základem, resp. nedílnou součástí je léčba nefarmakologická s úpravou životosprávy – dostatek pohybu, redukce hmotnosti, zanechání kouření, omezení příjmu soli a eliminace stresu. Zmírnění psychického stresu bylo však v dané situaci objektivně prakticky nemožné pro finanční ztráty a existenční nejistotu, strach o matku v sociálním zařízení pro seniory, strach z nemoci jako takové, těsné soužití s rodinou a domácí vyučování dětí. V tomto směru jsme ho alespoň řádně poučili a snažili se v diskusi s ním najít farmakologickou léčbu, se kterou by vnitřně souhlasil a která by současně představovala postup *lege artis*.

Zvažovanou léčbu inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), které zpravidla v podobných případech představují první volbu farmakoterapie hypertenze ať už v monoterapii, či v kombinaci s antihypertenzivem jiné lékové skupiny, pacient odmítl s ohledem na spekulace v médiích o možném zhoršení průběhu koronavirové infekce v souvislosti s jejich podáváním. Přání pacienta jsme respektovali, neboť jeho vnitřní nesoulad s léčbou by vedl ke zhoršení compliance a adherence k léčbě. Proto jsme v první volbě přistoupili k monoterapii s využitím blokátorů kalciových kanálů.

Vzhledem k chronické žilní insuficienci jsme preferovali lerkandipin před nejčastěji užívaným amlodipinem pro menší výskyt nežádoucích účinků ve smyslu otoků dolních končetin při prokázané organoprotektivě a účinnosti v dosažení regrese hypertrofie levé komory srdce.

Kontrolní vyšetření nemocného s cílem zhodnotit efektivitu léčby jsme provedli za čtyři týdny po zahájení léčby. Pacient se cítil lépe, nebyl dušný, toleroval lépe námahu, zmírnily se bolesti hlavy. Přetrvávaly poruchy spánku a pocit palpitací zejména v dopoledních hodinách. Krevní tlak v ordinaci byl 145/92 mm Hg, TF 92/min, EKG bez vývoje ložiskových změn. Dávku lerkandipinu jsme dále nenavýšovali a vzhledem k excitovanosti pacienta a tendenci k tachykardii jsme v souladu se současnými doporučeními



Obr. 2 – Ambulantní monitorování krevního tlaku před zahájením antihypertenzní léčby

mi léčit hypertenzi kombinací antihypertenziv ke stávající terapii přidali malou dávku beta-blokátoru (metoprolol sukcinát v minimální dávce 25 mg) s cílem titrovat dávku dle klinického účinku a odpovědi krevního tlaku a srdeční frekvence. Po týdnu podávání uvedené kombinací léčby se tepová frekvence zpomalila na 70/min, krevní tlak byl opakovaně v rozmezí 130–137/82–86 mm Hg. Pacient se cítil výrazně lépe i po stránce tolerance stresu, vymizely palpitace a pocit vnitřního rozechvění.

## Diskuse

### Je oprávněná obava z léčby ACEI v době koronaviru?

V souvislosti s COVID-19 se objevily hypotézy o zvýšeném riziku některých typů antihypertenzní léčby ve vztahu ke



koronavirové infekci. Jedná se o skupinu široce užívaných antihypertenziv ze skupiny ACEI a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotenzin II (sartany). Tyto úvahy se odvíjejí od skutečnosti, že angiotenzin konvertující enzym typu 2 (ACE2) je proteinovým receptorem, který facilituje vstup koronaviru do buněk. ACEI a sartany tyto receptory ovlivňují a teoreticky by mohly zvyšovat aktivitu viru. Existují i hypotézy opačné, tedy že léčba ACEI a zejména sartany by mohla bránit vstupu koronaviru do buněk. Interakce viru se systémem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) v lidském organismu je však velmi komplexní a dosud není dostatečně prozkoumána.<sup>2</sup>

Vzhledem k tomu, že v současné době nejsou dostupné experimentální ani klinické údaje, které by prokazovaly negativní či pozitivní vliv léčby ACEI nebo sartany na průběh koronavirové infekce, pacienti by měli pokračovat v nastavené léčbě bez ohledu na aktuální výskyt nemoci COVID-19. Přerušením nebo změnou zavedené léčby vystavujeme kardiovaskulárně rizikové hypertoniky většímu riziku kvůli možné destabilizaci stavu, rozkolísání TK a možným orgánovým komplikacím.<sup>3</sup>

### **Zvolená strategie léčby – od monoterapie ke kombinační léčbě**

Současná evropská doporučení pro léčbu arteriální hypertenze maximálně zjednodušila terapeutické postupy. Nově se akcentuje čas – čím dříve je dosaženo cílových hodnot krevního tlaku, tím lépe z hlediska prevence orgánového poškození způsobeného hypertenzí. Terapie by měla ideálně začít dvojkombinací (blokátorů RAAS v kombinaci s blokátorem kalciových kanálů nebo diuretikem). V druhém kroku se přidává další lék, který zatím v terapii nebyl zastoupen.<sup>4</sup> Razance léčby má jistě smysl – díky snížení systolického TK o 10 mm Hg a diastolického TK o 5 mm Hg dochází k poklesu celkové mortality o 10–15 %, riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod se snižuje o 20 %, CMP o 35 % a srdečního selhání o 40 %.<sup>5</sup> V léčbě našeho pacienta jsme postupovali opatrně, od monoterapie ke kombinované léčbě, v obavě z příliš rychlého poklesu krevního tlaku (a možné symptomatické hypotenze) v době, kdy možnosti ambulantních kontrol byly omezené. Navíc pacient, jak již bylo uvedeno, odmítal podávání ACEI či sartanů a současně preferoval léčbu jednou účinnou látkou.

### **Blokátory kalciových kanálů v léčbě hypertenze**

Blokátory kalciových kanálů (BKK) patří spolu s inhibitory RAAS, diuretika a beta-blokátory k základní skupině antihypertenziv používaných jako léky první volby v léčbě mírné až středně závažné arteriální hypertenze. Velké klinické studie z poslední doby prokázaly jejich účinnost nejen na snížení krevního tlaku, ale také na snížení mortality z kardiovaskulárních příčin i celkové mortality (eventuálně v kombinaci s jinými antihypertenzivy) u pacientů s rizikovým kardiovaskulárním profilem. Ve velkých klinických studiích byla terapie založená na užití blokátoru kalciových kanálů s dlouhodobým účinkem minimálně srovnatelně účinná, ne-li účinnější, ve snižování krevního tlaku, a dokonce účinnější v prevenci poškození cílových orgánů než strategie léčby založená na použití jiných antihypertenziv.<sup>6</sup>

Lerkanidipin jako jeden z novějších BKK dihydropyridinového typu s dlouhodobým účinkem představuje

účinnou a bezpečnou možnost léčby hypertenze. Farmakologicky se jedná o lék s vysoce lipofilní molekulou a nelineární farmakokinetikou. I přes relativně kratší plazmatický poločas (8–10 hodin) má díky své lipofilitě velmi dobrou schopnost pronikat do membrány buněk, silně a dlouhodobě se váže na kalciové kanály L-typu ve stěně cév a účinek přetrvává 24 hodin. Základním hemodynamickým účinkem lerkanidipinu je pokles periferní cévní rezistence. Pomalý nástup působení pomáhá tlumit reflexní tachykardii spojenou s jinými BKK dihydropyridinového typu. Některé práce ukazují na antiaterogenní potenciál lerkanidipinu, který je pro pacienta s metabolickým syndromem výhodný. Lerkanidipin překonává i významnou limitaci použití blokátorů kalciových kanálů v léčbě arteriální hypertenze – výskyt periferních otoků. Řada klinických studií prokázala nižší výskyt otoků dolních končetin při léčbě lerkanidipinem ve srovnání s jinými BKK při srovnatelném antihypertenzením účinku. Lerkanidipin má dobře dokumentované organoprotektivní účinky.

Navozuje regresi hypertrofie levé komory, a je-li poškození ledvin v reverzibilním stadiu, může při správně nastavené léčbě dojít v řádu týdnů až měsíců k poklesu albuminurie.<sup>7,8</sup>

### **Beta-blokátory v léčbě arteriální hypertenze**

Beta-blokátory (BB) jsou klinickými studiemi a léty praxe prověřena antihypertenziva, která mají na poli léčby hypertenze své místo od 70. let 20. století. Komplexnost jejich účinku – snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, ovlivnění CNS, inhibice uvolňování reninu v ledvinách, snížení periferní cévní rezistence, snížení vazomotorického tonu, modulace funkce baroreceptorů, snížení uvolňování noradrenalinu účinkem na presynaptické beta-receptory, zmírnění presorické reakce na katecholaminy při zátěži a stresu, ale i nepřímé účinky jako např. inhibice remodelace cév a levé srdeční komory nebo antiarytmický účinek – představuje racionální důvod k jejich podávání u řady hypertoniků. Beta-blokátory v léčbě hypertenze prošly v minulosti kontroverzní kritikou a polemikou, zda je v léčbě hypertenze užívat nebo neužívat, resp. komu je podávat jako lék první nebo druhé volby.<sup>9</sup> U těch hypertoniků, u kterých jsou BB jednoznačně indikovány i z jiného důvodu než jako antihypertenzivum, je vhodně volený BB nenahraditelným lékem první volby. Jsou to konkrétně hypertonici po infarktu myokardu, s anginou pectoris, pacienti s chronickým srdečním selháním, tachyarytmiemi. Příkladem nekardiovaskulárních indikací je tyreotoxikóza, neurovegetativní dystonie, přehnaná reakce organismu na stres, glaukom. Pokles TK pozorujeme většinou již během prvních dnů léčby, plný účinek lze očekávat za dva až tři týdny po zahájení podávání. Beta-blokátory nevyvolávají posturální hypotenzi, terapeutická odpověď i nežádoucí účinky jsou individuální a nezávisí přímo na dávce. Léčbu zahajujeme nižšími dávkami, které postupně titrujeme. Díky omezení působení stresu na oběhový systém někdy vystačíme s malou dávkou prakticky bez nežádoucích účinků. Kardioselektivní metoprolol sukcinát jako jediný BB s řízeným uvolňováním a kinetikou nultého řádu riziko nežádoucích účinků minimalizuje vyrovnanými plazmatickými koncentracemi během celého dávkovacího intervalu.

## Závěr

Prognóza arteriální hypertenze závisí na hodnotě TK, přítomnosti dalších rizikových faktorů – resp. celkovém KV riziku. Pro prognózu onemocnění není rozhodující výchozí TK před léčbou, ale hodnota TK léčbou dosažená.

Léčba pacienta s rizikem rozvoje kardiovaskulárního onemocnění je proto dnes vedena jako komplexní, nefarmakologická i farmakologická, cílená na všechny rizikové faktory aterosklerózy, individuálně „ušitá“ na míru konkrétního nemocného – s ohledem na jeho celkový stav, komorbiditu a životní prognózu. Je také důležité vědět, co pacient od léčby očekává, v jakém rozsahu ji je schopen a ochoten akceptovat. Komunikace lékaře s pacientem je nenahraditelná. V době sociální izolace vyvolané pandemií COVID-19 došlo k maximálnímu využití telemedicíny a jistě je vhodné do budoucna posílit funkční síť telefonické a internetové komunikace. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že osobní kontakt a reálné celkové vyšetření pacienta je nenahraditelné. Dialog s pacientem a respektování jeho preferencí je základním předpokladem dobré compliance a adherence k léčbě. V uvedeném případě jsme optimální kontroly krevního tlaku a zlepšení subjektivního stavu pacienta dosáhli kombinací dlouhodobě působícího blokátoru kalciových kanálů lercanidipinu s beta-blokátorem metoprololem ve formě sukcinátu s řízeným uvolňováním.

### Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=129&pid=1380>

## Literatura

1. J. Vítovec, M. Souček, Hypertenze a cévní mozkové příhody, *Neurologie pro praxi* 1 (2003) 26–29.
2. M. Esler, D. Esler, Can angiotensin receptor-blocking drug perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic?, *Journal of Hypertension* 38 (2020) 781–782.
3. J. Widimský, Arteriální hypertenze a infekce COVID-19: Stručný komentář, *Vnitřní lékařství* 66 (2020) e41–e43.
4. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension, *Journal of Hypertension* 36 (2018) 1953–2041.
5. D. Ettehad, C. Emdin, A. Kiran, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 387 (2016) 957–967.
6. A. Gupta, J. Mackay, A. Whitehouse, et al., Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial, *Lancet* 392 (2018) 1127–1137.
7. C. Borghi, Lercanidipine in hypertension, *Vascular Health and Risk Management* 1 (2005) 173–182.
8. M. Burnier, M. Pruijm, G. Wuerzner, Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine?, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 5 (2009) 981–987.
9. J. Hradec, Kontroverze kolem betablokátorů, *Vnitřní lékařství* 61 (2015) 410–416.



## CURRICULUM VITAE

**MUDr. Renata Kratochvílová** absolvovala v roce 1989 Fakultu dětského lékařství (dnes 2. LF) Univerzity Karlovy v Praze. Od téhož roku dosud pracuje na Interní klinice ve Fakultní nemocnici v Motole. Složila dvě atestace z vnitřního lékařství, je držitelkou licence pro abdominální sonografii. Jako všeobecná internistka se zabývá především léčbou kardiovaskulárních onemocnění.

