

Moderní léčba hypertenze s použitím kombinované terapie

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

Arteriální hypertenze je jedním z nejvýznamnějších ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerotických vaskulárních onemocnění. U většiny hypertoniků je k dosažení cílových hodnot krevního tlaku nutná farmakoterapie kombinací antihypertenziv. Dle aktuálně platných odborných doporučení je dvojkombinací první volby inhibitor ACE nebo AT1-blokátor + blokátor kalciových kanálů nebo diuretikum. Do případné trojkombinace patří chybějící účinná látka. Odborná doporučení upřednostňují využití fixních kombinací z důvodu zlepšení adherence pacientů k léčbě. S tím je spojena vyšší účinnost léčby se zlepšením prognózy pacienta.

Klíčová slova: hypertenze, fixní kombinace, odborná doporučení, ACE inhibitory.

The modern therapy of hypertension with combination therapy

Arterial hypertension is one of the most important modifiable cardiovascular risk factors. A combination of antihypertensive therapy should be used in most patients to compensate blood pressure values. The guidelines recommend starting the treatment with a combination of a renin-angiotensin – system inhibitor in combination with a calcium channel blocker or a diuretic. The missing drug should be added if needed. The fixed combination should be preferred because of better compliance and effectiveness.

Key words: hypertension, fixed combination, guidelines, ACE inhibitors.

Úvod

Nejpřesnější údaje o prevalenci, kontrole a terapii arteriální hypertenze a dalších rizikových faktorů aterosklerotických vaskulárních onemocnění (KV, ASKVO) v Česku pocházejí z epidemiologické studie post-MONICA (1). Prevalence arteriální hypertenze se u osob ve věku 25–64 let pohybuje kolem 40 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (v dekadě od 55 do 64 let má hypertenzi 72 % mužů a 65 % žen). Arteriální hypertenze je nejčastější chorobou, kvůli níž přicházejí pacienti ke svým praktickým lékařům – tvoří celých 14 %. O diagnóze hypertenze ví asi 75 % hypertoniků. Zbytek pacientů zůstává nedagnostikován a neléčen. Velký pozitivní vliv na snížení prevalence a incidence rizikových faktorů má v posledních desetiletích postupná

změna životního stylu. Spolu s implementací a dostupností moderních léčebných postupů poklesla incidence ASKVO, nicméně tento pokles se již zastavil. Ve srovnání s vyspělými ekonomickými zeměmi zůstává v ČR incidence ASKVO stále relativně vysoká; ASKVO se podílí na celkové mortalitě cca jednou polovinou. Je známo, že KV riziko stoupá prakticky lineárně s hodnotami krevního tlaku.

Opakovaně byl prokázán příznivý vliv anti-hypertenzní léčby na mortalitu a morbiditu koronární i cerebrovaskulární napříč prakticky celým spektrem hypertoniků (pokročilé formy hypertenze, hypertenze ve vyšším i vysokém věku včetně izolované systolické hypertenze...). Avšak kontrola hypertenze jako jednoho z nejvýznamnějších rizikových faktorů ASKVO zůstává i přes rozsáhlé možnosti a dostupnost

farmakoterapie nedostatečná. Je třeba hledat další a účinnější preventivní a léčebné postupy. V diagnostice a léčbě hypertenze a dalších ASKVO se řídíme platnými odbornými doporučeními (2, 3).

Důvody pro zahájení kombinované farmakoterapie

Doporučení České společnosti pro hypertenzi (ČSH) z roku 2017 i doporučení vzniklá ve spolupráci Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi (ESC/ESH) z roku 2018 uvádějí, že v iniciálním kroku léčby hypertenze často nestačí monoterapie a u většiny hypertoniků (krom hypertoniků 1. stupně nebo fragilních osob) doporučují zahájit léčbu hypertenze již v prvopočátku (fixní) kombinací antihy-

pertenziv (2, 3). Další imperativní informací z ESC/ESH guidelines je zdůraznění nutnosti kompenzace krevního tlaku již do 3 měsíců od zahájení farmakoterapie (3). Demografická data ukazují, že 85 % hypertoniků potřebuje ke kompenzaci hodnot krevního tlaku kombinaci antihypertenziv. V současné době je ale takto léčeno pouze 64 % pacientů (1–3). Bylo prokázáno, že fixní kombinace zajistí lepší compliance v porovnání s monoterapií (4, 5). Pacienti užívající fixní kombinaci mají vyšší perzistenci k léčbě (4) a jsou v menším riziku hospitalizace v porovnání s pacienty užívajícími volnou kombinaci účinných látek (6). Aktuální odborná doporučení pro KV prevenci vydaná ESC r. 2021 kladou ještě větší důraz na snižování KV rizika a zmiňují, že Česká republika patří mezi země s vysokou incidencí KV příhod (7). V tomto kontextu je správná léčba hypertenze ještě více imperativní.

Výběr antihypertenziva

Primárním cílem léčby hypertenze je snižování KV rizika. Léčba pacientů s vysokým krevním tlakem by měla být vedena antihypertenzivy, která z dlouhodobého hlediska ovlivňují celkovou KV prognózu (2, 3). Mezi základní antihypertenziva patří blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), tzn. ACEi a AT-1 blokátory, dále blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory (2, 3). Odborná doporučení ESH/ESC uvádějí u většiny hypertoniků vhodnost zahájení farmakoterapie fixními dvojkombinacemi některého z blokátorů RAAS ve fixní kombinaci s blokátorem kalciového kanálu nebo diuretikem. Do fixní trojkombinace má při nedostatečném účinku být přidána chybějící účinná látka (2). Tato doporučení staví ACEi a AT-1 blokátory na stejnou úroveň, tzn. jeden z nich má být součástí iniciační kombinované léčby. Již rok před doporučeními ESH/ESC byla vydána odborná doporučení ČSH, která definují, že nejvíce preferovanou kombinací jsou blokátory kalciových kanálů a ACEi (2, 3).

Vyvstává otázka, zda jsou účinky těchto dvou základních antihypertenziv skutečně totožné. ACEi mají v porovnání s AT-1 blokátory specifický mechanismus účinku. Na základě blokády kininové kaskády již v prvním kroku svého působení zabráňují degradaci bradykininu a předcházejí aktivaci receptorů pro angiotenzin AT2-AT4. Aktivace těchto receptorů může spouštět patofyziologické děje (8). Aktivace receptorů AT2-AT4 se může podílet na rozvoji aterosklerózy prostřednictvím dvou klíčových procesů: zánětu a fibrózy (8). ACEi tyto receptory neaktivují a mají díky tomu pozitivní efekt na endoteliální funkce a předcházejí aterogenezi a samotnému vzniku ateromových plátů (8). Léčba AT-1 blokátory neboli sartany vede k významnému zvýšení plazmatické koncentrace angiotenzinu II se silnými mitogenními, prozánětlivými a profibrotickými účinky, které se projevují prostřednictvím jejich různých receptorů, což potvrdila nedávno publikovaná studie autorů Levy a Mourad (8). Díky působení kininové kaskády disponují ACEi (v citovaných studiích konkrétně perindopril) významným účinkem na snižování KV rizika, což bylo potvrzeno prevencí v mnoha morbi-mortalitních studiích (8–12). Tato informace se odráží v dalších odborných doporučeních, konkrétně v doporučeních ESC pro léčbu diabetu, prediabetu a prevenci KV příhod z r. 2019. V těchto odborných doporučeních je upřednostněno užívání ACEi z důvodu KV protekce pacientů. Léčba ACEi je zde preferovaná z důvodu KV ochrany. Sartany by dle těchto doporučení měly být indikovány až u pacientů s intolerancí na ACEi (12).

Volba fixní kombinace

Dle doporučení pro léčbu hypertenze ESC/ESH je u většiny hypertoniků, kromě těch s hypertenzí 1. stupně nebo fragilních osob, doporučeno zahájení farmakoterapie fixní dvojkombinací antihypertenziv.

Volbou fixní dvojkombinace je blokátor RAAS ve s blokátorem kalciového kanálu nebo diuretikem. Do fixní trojkombinace má při nedostatečném účinku být přidána chybějící účinná látka. Doporučení ČSH preferují ACEi nad sartany. Účinek na snížení KV rizika kombinační léčbou hypertenze za použití perindoprilu s amlodipinem byl potvrzen morbi-mortalitní studií ASCOT-BPLA (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)). Pacienti ve větvi léčené perindopilem s amlodipinem dosáhli snížení incidence KV příhod i snížení celkové mortality (13). Tento účinek byl prokázán v dlouhodobém horizontu i po 20 letech pozorování. V jedinečné studii ASCOT Legacy měli pacienti léčení fixní kombinací perindopril + amlodipin i po 20 letech pozorován významný pokles KV rizika (14).

Doporučení ESC/ESH apelují na dosažení kompenzace hypertenze do třech měsíců od stanovení diagnózy (2). Autoři slovenské studie potvrdili, že pacienti po převedení na fixní kombinaci perindopril + amlodipin dosáhli účinné kontroly krevního tlaku jak u mírné, tak těžší hypertenze do třech měsíců (15). Ve studii AVANGARD bylo prokázáno, že pacienti, kteří nebyli dostatečně kompenzováni na volné kombinaci antihypertenziv obsahující sartan, dosáhli po převedení na fixní kombinaci perindopril + amlodipin kompenzace hodnot krevního tlaku do tří měsíců (16).

Závěr

Nejnovější odborná doporučení ESC/ESH uvádějí u většiny hypertoniků jako iniciační léčbu fixní kombinaci blokátoru RAAS a blokátorem kalciového kanálu nebo diuretikem. Doporučení ČSH preferují kombinaci ACEi a blokátoru kalciového kanálu. Kombinační léčba hypertenze užitím perindoprilu a amlodipinu má robustní oporu v datech z klinických studií.

LITERATURA

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa. 2011;53:220–229.
2. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze. ČSH 2017. Hypertenze Kardiovaskulární Prevence. 2018;Suppl:19.

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–104.
4. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long term persistence with single pill, fixed dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Current medical research and opinion.

2017;33(10):1783–1787. doi: 10.1080/03007995.2017.1367275. PubMed PMID: 28805468; eng.
5. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. PLoS Med. 2018;15(6):e1002584. Published 2018 Jun 11. doi:10.1371/journal.pmed.1002584

6. Rea F, Corrao G, Merlino L, et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3654-3661. doi:10.1093/eurheartj/ehy420.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group; ESC National Cardiac Societies. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. PMID: 34458905.
8. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174:773-785.
9. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:15-29.
10. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a sub-study of the EUROPA study; PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73:237-246.
11. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010;159(5):795-802. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.042. PubMed PMID: 20435188; eng.
12. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. doi: S0140-6736(05)67185-1 (pii);10.1016/S0140-6736(05)67185-1 (doi).
14. Gupta A, et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-LEGACY. *J Hypertens*. 2021;39(e-Supplement 1).
15. Hatalová K, Hatala R, et al. *Clin Drug Investig*. 2012;32(9):603-612.
16. Glezer MG. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologija*. 2019;59(10):31-38. Russian. doi: 10.18087/cardio.2019.10.n731. PMID: 31615386.