

Jak nastartovat léčbu arteriální hypertenze?

MUDr. Alena Hruběš Krajčoviechová, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Primárním cílem léčby arteriální hypertenze je vedle dosažení optimální kontroly krevního tlaku především snížení kardiovaskulárního (KV) rizika a celkové mortality. Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je v současné době základem léčby hypertoniků. Řada morbi-mortalitních studií prokázala dlouhodobý kardioprotektivní efekt inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), který přesahuje úroveň samotného poklesu krevního tlaku. Metaanalýza, která porovnávala účinky ACE-I a AT1 blokátorů u hypertoniků, dospěla k závěru, že zatímco ACE-I snižují celkovou mortalitu, AT1 blokátory efekt na celkovou mortalitu nemají. Z patofyziologického hlediska je příznivý efekt ACE-I na KV prognózu vysvětlován zvýšenou hladinou cirkulujícího bradykininu spojenou s další vazodilatací a současným snížením stimulace AT2 a AT4 receptorů. Celkově tak ACE-I (a zejména perindopril) významně přispívají k ochraně cévního endotelu, omezení aterosogeneze a prevenci rozvoje remodelace myokardu. (Dvou)kombinace léčiv, a to preferenčně fixní, je dnes již zlatým standardem léčby arteriální hypertenze, a měla by být použita v iniciálním kroku medikamentózní terapie většiny hypertoniků. Důvodem je rychlejší dosažení optimální kontroly krevního tlaku a vyšší míra adherence k léčbě. Nejvíce preferovanou dvoukombinací je podávání ACE-I s blokátorem kalciového kanálu. Její významnou výhodou je komplementární antihypertenzní účinek, dobrá tolerance a evidence o spolehlivém snížení KV rizika a mortality, a to až v horizontu 20 let. Naši pacienti tak zůstávají na zavedené léčbě déle a bez KV komplikací.

Klíčová slova: hypertenze, kontrola krevního tlaku, fixní kombinace, KV protekce.

How to initiate treatment of arterial hypertension

The primary aim of antihypertensive treatment is, beside optimal blood pressure control, to reduce cardiovascular risk and all-cause mortality. Numerous multicenter trials have demonstrated that angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) possess cardioprotective and long-term survival benefits beyond the effect of blood pressure reduction. A meta-analysis of randomized control trials in hypertension which aimed to compare the effect of ACE-I and AT1 blockers on clinical outcomes, demonstrated that while ACE-I reduce all-cause mortality, there was no effect on all-cause mortality with AT1 blockers. The pathophysiological basis of the unique ACE-I properties is the increase in level of circulating bradykinin and a decrease in stimulation of AT2 and AT4 receptors. Thus, ACE-I (and particularly perindopril) play a critical role in maintaining endothelial continuity, reducing the progression of atherosclerosis and left ventricular remodeling. Nowadays, combination therapy, preferably fixed-dose, represents the best practice for safe, effective, well-adhered and rapid blood pressure control, and should be considered in initial management of majority hypertensive patients. Combination of ACE-I and calcium channel blockers is very convenient to use due to its good tolerability, complementary effect on blood pressure reduction and excellent evidence of long-term cardiovascular protection.

Key words: hypertension, blood pressure control, fixed combination, CV protection.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi. 2024;21(1):13-16**

<https://doi.org/10.36290/med.2024.006>

Článek přijat redakcí: 18. 12. 2023

Článek přijat k tisku: 19. 2. 2024

MUDr. Alena Hruběš Krajčoviechová, Ph.D.

alena.krajcoviechova@email.cz

Epidemiologie arteriální hypertenze s ohledem na kardiovaskulární (KV) prognózu

V České republice umírá na choroby srdce a cév 38 procent mužů a 44 procent žen, KV onemocnění tak nadále představuje nejčastější příčinu smrti (1). Důvodem je zcela jistě nepříznivý životní styl, ale také **přetrvávající rezervy v optimální kontrole** rizikových faktorů, tzv. inercie. Odhaduje se, že pomocí důsledného terapeutického ovlivnění nejčastějších rizikových faktorů je preventabilních 80 až 90 procent KV komplikací, **přičemž** na vrub arteriální hypertenze lze přičíst asi 35 procent aterosklerotických příhod (1, 2).

Arteriální hypertenze postihuje 30–50 % dospělé světové populace. Na základě dat z průzkumu post-MONICA se odhaduje, že v České republice žije asi 2,3 milionu hypertoniků, 22 procent z nich ale nemá stanovenou diagnózu. Dalších 24 procent sice o diagnóze ví, ale neléčí se, a 38 procent sice léčených je, ale nedosahuje cílových hodnot. V současnosti je tedy adekvátně léčeno pouze 16 procent hypertoniků (1, 2). Přitom léčba nekomplikované primární arteriální hypertenze by neměla být složitá. Předpokladem terapeutické efektivity je léčbu zbytečně neodkládat, používat u většiny nemocných rovnou kombinaci minimálně dvou preparátů, a to preferenčně fixní, a v neposlední řadě léčbu včas titrovat nebo intenzifikovat. Cílové hodnoty krevního tlaku kolem 130/80 mmHg by měly být dosaženy do 3 měsíců od zahájení terapie u většiny pacientů (3).

Proč preferujeme inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) v léčbě arteriální hypertenze?

Cílem léčby hypertenze je nejen snížení krevního tlaku, ale také snížení KV rizika a celkové mortality. Z toho důvodu by měla být použita taková léčiva, která vedou k jednoznačnému a prokazatelnému poklesu výskytu KV komplikací a zejména celkové mortality (3, 4). To je v souladu i s posledními doporučeními Evropské kardiologické společnosti pro KV prevenci z roku 2021, která dále zmiňují, že Česká republika se řadí mezi země s vysokou KV mortalitou (5).

Metaanalýza zahrnující nekomplikované hypertoniky potvrdila efekt ACE-I na pokles celkové mortality o 10 %, zatímco blokátory receptorů pro angiotenzin II typu 1 (AT1 blokátory, tzv. sartany) celkovou mortalitu neovlivnily

(6). Podobný efekt byl prokázán v metaanalýze zahrnující diabetiky 1. a 2. typu, kdy došlo při léčbě pomocí ACE-I k poklesu KV mortality o 17 % a celkové mortality o 13 %, zatímco léčba pomocí AT1 blokátorů vliv na mortalitu neměla (7).

V souladu s výsledky mortalitních studií jsou doporučení Evropské kardiologické společnosti pro diabetes, prediabetes a KV onemocnění z roku 2019, které již vyhražují použití AT1 blokátorů pro pacienty netolerující ACE-I (8). Obdobná doporučení byla publikována i pro léčbu pacientů s chronickými koronárními syndromy (9).

Rozdílný efekt na prognózu hypertoniků léčených pomocí ACE-I a AT1 blokátorů je vysvětlován pomocí odlišného místa blokády renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Současná blokáda proměny angiotenzinu I na angiotenzin II a kininové kaskády pomocí ACE-I je spojena s organoprotektivním a KV riziko snižujícím účinkem, který přesahuje úroveň samostatného poklesu krevního tlaku:

1. Léčba pomocí ACE-I je spojena s poklesem plazmatické koncentrace angiotenzinu II a předchází tak nadměrné aktivaci receptorů pro angiotenzin II typu 2 a 4 (AT2 a AT4). Naproti tomu léčba pomocí AT1 blokátorů, a tedy chronická blokáda receptorů AT1 receptorů vede k významnému zvýšení plazmatické koncentrace angiotenzinu II a sekundárně k nadměrné aktivaci AT2 a AT4 receptorů. V experimentálních pracích byla stimulace AT2 a AT4 receptorů spojena s nežádoucími patofyziologickými ději, jakými jsou KV fibróza, hypertrofie, apoptóza endotelových buněk a zánětlivá reakce endotelu (10).
2. Angiotenzin konvertující enzym (ACE) je hlavní enzym metabolizující bradykinin v lidské krevní plazmě na neaktivní fragmenty. Léčba pomocí ACE-I proto vede na podkladě zvýšení hladin cirkulujícího bradykininu k účinnější vazodilataci, stimulaci syntézy oxidu dusnatého, zvýšení natriurezy a diurezy, a v neposlední řadě k příznivému ovlivnění fibrinolýzy. Celkově tak ACE-I významně přispívají k ochraně cévního endotelu a omezení aterosogeneze (11, 12).

Proč je perindopril jistota v léčbě arteriální hypertenze?

V léčbě hypertoniků je důležitý nejen samotný pokles krevního tlaku, ale také výběr

léčiva, jakým jej dosáhneme, přičemž neméně důležitým cílem snížení KV rizika a celkové mortality. Je již velmi dobře známo, že perindopril disponuje daty z řady morbi-mortalitních studií, která potvrzují jeho dlouhodobé kardioprotektivní vlastnosti (13–16). Perindopril, který je v klinické praxi používán již tři desetiletí, je velmi dobře tolerovaný a významně přispívá k lepší KV prognóze, organoprotekci a reverzi aterosklerotických plátů (6, 7, 11–16).

Jedním ze zásadních cílů KV ochrany je prevence vzniku aterosklerózy v koronárních tepnách. Z tohoto důvodu je mimo jiné podstatné zachování zdraví a kontinuity endotelu. Inhibitory ACE, a zejména perindopril, snižují apoptózu a přispívají k regeneraci endotelových buněk. Naproti tomu AT1 blokátory tyto účinky nevykazují (17).

Záněť hraje klíčovou roli v etiologii aterosklerózy a KV onemocnění. Pozitivní vliv ACE-I jako lékové skupiny na redukci zánětlivých parametrů jako jsou CRP, TNF-alfa a IL-6 byl potvrzen v metaanalýze zahrnující randomizované kontrolované studie. Při analýze jednotlivých zástupců ACE-I byl potvrzen efekt perindoprilu na redukci hladiny CRP. Na druhé straně, AT1 blokátory jako léková skupina vedli pouze k redukci IL-6, přičemž jednotliví zástupci AT1 blokátorů neměli na zánětlivé parametry žádný vliv (18).

Je pravděpodobné, že mimořádné ovlivnění KV prognózy pomocí ACE-I je mimo jiné důsledkem jejich pozitivního efektu na cévní endotel a zánětlivé parametry (13–16). Letos publikovaná studie si dala za cíl porovnat asociaci ACE-I a AT1 blokátorů s klinickými výsledky po dobu dvou let u hypertoniků s akutním infarktem myokardu, tedy u osob s velmi vysokým KV rizikem. Studijní populace byla vybrána z národního prospektivního registru pacientů po akutním infarktu myokardu v Jižní Koreji a zahrnovala celkem 4827 osob. Výsledkem bylo, že léčba pomocí AT1 blokátorů byla spojena s vyšší KV mortalitou, s vyšším výskytem úmrtí ze všech příčin a infarktem myokardu ve srovnání s léčbou pomocí ACE-I (19).

Proč je fixní kombinace doporučovaná léčba?

Doporučení České společnosti pro hypertenzi z roku 2022 upozorňují, že v prvním kroku léčby není monoterapie dostačující minimálně v 70 % případů. Pouze u pacientů

INZERCE

s mírnou hypertenzí a současně s nízkým KV rizikem a starších křehkých osob je doporučeno použít v prvním kroku monoterapii. U všech ostatních pacientů by měla být léčba zahájena rovnou dvoukombinací, a to nejlépe fixní. Tato strategie je upřednostňována před podáním jednoho léčiva ve vysoké dávce. Navýšení dávky nebo přidání dalšího léčiva do trojkombinace by se mělo provádět s odstupem 4–6 týdnů (3, 4). Důvodů pro fixní kombinaci je hned několik:

1. Krevní tlak je regulován vícero patofyziologickými mechanismy, přičemž ústřední roli hrají ledviny. Většina pacientů proto potřebuje kombinaci minimálně dvou antihypertenziv se vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku.
2. Kombinační terapie vede rychleji k dosažení optimální kontroly krevního tlaku. Doporučení České společnosti pro hypertenzi z roku 2022 nově apelují na důležitost dosažení kontroly krevního tlaku do 3 měsíců, a to k hodnotám kolem 130/80 mmHg (3). Ke každému pacientovi je však potřeba přistupovat individuálně s ohledem na komorbiditu, toleranci léčby a křehkost.
3. Fixní kombinace léčiv vede v neposlední řadě k zjednodušenému dávkovacímu schématu a nižšímu celkovému počtu užívaných tablet. Není tedy překvapením, že pacienti užívající fixní kombinaci mají vyšší adherenci a dlouhodobou perzistenci k léčbě, a jsou také v menším riziku hospitalizace oproti volné kombinaci léčiv (20, 21).

Dle posledních doporučení České společnosti pro hypertenzi by v iniciálním kroku léčby měly být vždy základem dvojkombinace blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteronu (RAAS) s blokátorem kalciového kanálu (BKK) nebo thiazidovým diuretikem. Nadále však zůstává nejvíce preferovanou dvojkombinací ACE-I s BKK (3). Pro klinickou praxi je významnou výhodou této kombinace komplementarita jejího efektu na pokles krevního tlaku, která je prokazatelně spojena s dlouhodobým snížením KV rizika a mortality, a to až v horizontu 20 let (13, 14, 16). Široká paleta fixních kombinací s perindopilem umožňuje snadnou titraci a intenzifikaci léčby až do trojkombinace se zachováním pouze jedné užívané tablety. Použití betablokátorů je vyhrazeno pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním a fibrilací síní či jinými tachyarytmiemi, a pro mladé ženy plánující graviditu.

Dle posledních doporučení České společnosti pro hypertenzi by v iniciálním kroku léčby měly být vždy základem dvojkombinace blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteronu (RAAS) s blokátorem kalciového kanálu (BKK) nebo thiazidovým diuretikem. Nadále však zůstává nejvíce preferovanou dvojkombinací ACE-I s BKK (3). Pro klinickou praxi je významnou výhodou této kombinace komplementarita jejího efektu na pokles krevního tlaku, která je prokazatelně spojena s dlouhodobým snížením KV rizika a mortality, a to až v horizontu 20 let (13, 14, 16). Široká paleta fixních kombinací s perindopilem umožňuje snadnou titraci a intenzifikaci léčby až do trojkombinace se zachováním pouze jedné užívané tablety. Použití betablokátorů je vyhrazeno pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním a fibrilací síní či jinými tachyarytmiemi, a pro mladé ženy plánující graviditu.

Závěr

Terapie arteriální hypertenze by měla být vedena takovými léčivy, která vedou k jednoznačnému a prokazatelnému poklesu KV rizika a celkové mortality. Inhibitory ACE (a zejména perindopril) disponují daty z řady morbidit-mortalitních studií, která potvrzují jejich dlouhodobé kardioprotektivní vlastnosti, a to až po dobu 20 let. Metaanalýza, která porovnávala účinky ACE-I a AT1 blokátorů u hypertoniků, dospěla k závěru, že zatímco ACE-I snižují celkovou mortalitu, AT1 blokátory efekt na celkovou mortalitu nemají. Mimořádný efekt ACE-I na KV prognózu je vysvětlován zvýšenou hladinou cirkulujícího bradykininu a současně omezením nadměrné aktivace AT2 a AT4 receptorů. Celkově tak ACE-I významně přispívají k zachování kontinuity endotelu, omezení progresu aterosklerózy a remodelace myokardu. Důležitým předpokladem efektivní kontroly krevního tlaku je léčbu zbytečně neodkládat, používat u většiny nemocných rovnou kombinaci preparátů, a to nejlépe fixní, a léčbu včas titrovat nebo intenzifikovat. Nejvíce preferovanou dvoukombinací je podávání ACE-I s blokátory kalciových kanálů, a to díky svému komplementárnímu antihypertenznímu efektu, dobré toleranci a evidenci o dlouhodobém zlepšení KV prognózy.

LITERATURA

1. Český statistický úřad. Zemřelí podle zkráceného seznamu příčin smrti v ČR, krajích a okresech – 2013–2022.
2. Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. The Czech MONICA and Czech post-MONICA studies. *J Hypertens*. 2019;37:e47.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2022. *Vnitř Lek*. 2012 Oct;58(10):785–801.
4. 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.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. PMID: 34458905.
6. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088–97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511654; PMCID: PMC3418510.
7. 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.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines

- on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–477.
10. Lévy BI, Mourad JJ. Renin Angiotensin blockers and cardiac protection. From basis to clinical trials. *Am J Hypertens*. 2022 Apr 2;35(4):293–302.
11. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:15–29.
12. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study; PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73:237–246.
13. 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 May;159(5):795–802.
14. 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.
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in

- patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829–40.
16. Gupta A, Whiteley W, Godec T, 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:e8.
17. Fortini F, Vecellio Dalla Sega F, Marracino L, et al. Well-Known and Novel Players in Endothelial Dysfunction: Updates on a Notch(ed) Landscape. *Biomedicines*. 2021 Aug 11;9(8):997. doi: 10.3390/biomedicines9080997. PMID: 34440201; PMCID: PMC8393382.
18. Awad K, Zaki M, Mohammed M, et al. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2022 Oct;97(10):1808–1823.
19. Lee JG, Joo SG, Kim SY, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2023 Mar 9;18(3):e0281460.
20. 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 Oct;33(10):1783–1787.
21. 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 Jun 11;15(6):e1002584. doi: 10.1371/journal.pmed.1002584. PMID: 29889841; PMCID: PMC5995349.