

Včasná léčba arteriální hypertenze fixní kombinací antihypertenziv

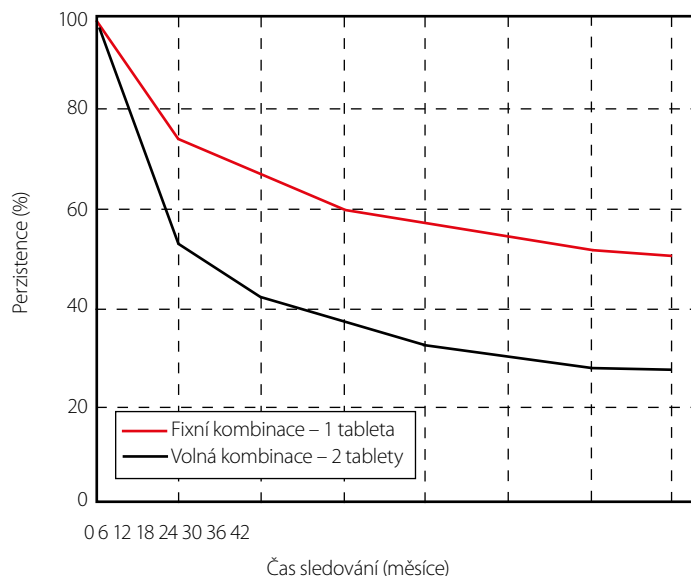
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, 2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Arteriální hypertenze (AH) je nejčastější kardiovaskulární nemoc, která je rizikovým faktorem pro řadu nemocí, a je nejčastější příčinou nemocnosti a předčasné úmrtnosti na naší planetě. I když máme v současnosti celou řadu antihypertenziv a kontrola AH se zlepšila, není stále uspokojivá. Podle současných evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu AH z r. 2018 je vhodné zahájit farmakologickou léčbu AH hned od začátku dvěma antihypertenzivy současně, a nově také u mírné hypertenze (1). Pokud zahájíme léčbu AH pouze jedním antihypertenzivem a postupně jeho dávku zvyšujeme, je účinnost mnohem menší, než když léčbu zahájíme současně dvěma antihypertenzivy (2). Větší efekt kombinační léčby zlepšuje jak adherenci pacientů k léčbě, tak také snižuje inercií lékařů (tj. nechuť přidat další lék). Dlouhodobá adherence k léčbě (nazývaná perzistence) u asymptomatických nemocí, jako je AH, je velmi špatná a opakovaně bylo zjištěno, že léky neužívá po 3 letech v průměru více než polovina pacientů v závislosti na pohlaví a věku (menší perzistence je u mladších mužů) (3).

Fixní kombinace dvou antihypertenzivních léků verus dvě oddělené tablety antihypertenziv se liší nejen dlouhodobou perzistencí k léčbě, ale i mortalitou (obrázek 1). Pacienti, kteří užívali fixní kombinaci perindopril + amlodipin měli již po 12 měsících výrazně vyšší perzistenci na léčbě, a to o 23 %, než skupina pacientů, která užívala tyto molekuly odděleně ve dvou tabletách. Benefit užívání fixní kombinace se ukázal i na ukazateli mortality, kdy skupina s fixní kombinací měla po 2 letech o 10 % nižší mortalitu ve srovnání s pacienty, kteří měli volnou kombinaci (4).

Obr. 1. Vývoj perzistence pacientů k užívání jedné tablety a dvou tablet v časovém horizontu



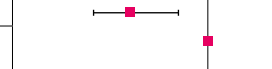
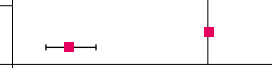
Perzistence, tj. užívání léků v čase, se více snižovala u pacientů užívajících dvě tablety ve srovnání s pacienty užívajícími jen jednu tabletu. Po dvou letech užívalo dvě tablety pouze 35 % pacientů, jednu tabletu téměř 60 %.

Větší snížení krevního tlaku významně více snižuje kardiovaskulární riziko (KV), což prokázala nedávno publikovaná reálná italská studie z oblasti Lombardie (5). Z lombardské databáze bylo vybráno více než 44 500 pacientů s léčnou AH ve věku 40–80 let; 83 % pacientů bylo léčeno pouze monoterapií a 17 % pacientů fixní dvojkombinací. Většina pacientů užívala fixní kombinaci inhibitoru ACE nebo sartanu s diuretikem. Ve skupině léčené monoterapií užívali pacienti většinou také inhibitor renin-angiotenzinového systému (68 %), menší počet pacientů užíval betablokátory (16 %) nebo blokátoře kalciových kanálů (12 %). Adherence k léčbě byla v obou skupinách vysoká a srovnatelná (74 a 73 %). Po jednom roce léčby byl výskyt KV příhod relativně o 21 % nižší než ve skupině léčené dvojkombinací antihyperten-

ziv ve srovnání se skupinou léčenou jedním antihypertenzivem. Byla sledována ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a fibrilace síní (tabulka 1).

Nejširší použití má v evropské populaci hypertoniků kombinace inhibitoru ACE s blokátorem kalciových kanálů (BKK). Vazodilatační účinky obou léků se potencují, vliv na mikrocirkulaci, a tedy i na glomeruly v ledvinách, je protektivní, jak bylo opakovaně vysvětlováno. Antisklerotické působení BKK a metabolicky protektivní účinek inhibitoru ACE (zlepšení inzulinové rezistence) a jeho antiproliferativní působení na stěnu tepen se významně podílí na snížení výskytu orgánových změn AH a KV komplikací. Tato kombinace je preferována i v Doporučeních ČSH pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze (6). Je podložena výsledky studií ASCOT (7) a ACCOMPLISH (8). U kombinace

Tab. 1. Riziko incidence kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených fixní dvojkombinací antihypertenziv ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií

Výsledek	Terapie	Počet příhod	Osobo-dny		IRR (95 % CI)
Všechny KV příhody	Monoterapie	1,641	313,463		1,00 (Ref)
	Kombinační terapie	1,362	420,917		0,44 (0,40 do 0,49)
ICHS	Monoterapie	616	122,712		1,00 (Ref)
	Kombinační terapie	536	182,428		0,41 (0,35 do 0,47)
Cévní mozkové příhody	Monoterapie	158	40,506		1,00 (Ref)
	Kombinační terapie	182	59,139		0,66 (0,50 do 0,87)
Srdeční příhody	Monoterapie	138	25,984		1,00 (Ref)
	Kombinační terapie	110	43,731		0,29 (0,21 do 0,40)
Fibrilace síní	Monoterapie	367	91,513		1,00 (Ref)
	Kombinační terapie	176	66,897		0,41 (0,32 do 0,53)
				0,2 0,4 0,6 0,8 1,0 1,2	

KV – kardiovaskulární, ICHS – ischemická choroba srdeční, IRR (incidence rate ratio) – riziko incidence

Pozn.: Riziko incidence všech sledovaných KV příhod bylo u pacientů léčených fixní dvojkombinací antihypertenziv významně nižší (o 56 %) ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií, jejichž IRR bylo referenční, tj. 1. Riziko bylo významně nižší u pacientů léčených fixní dvojkombinací i pro samostatný výskyt ICHS o 59 %, cévní mozkové příhody o 34 %, srdečního selhání o 71 % a fibrilace síní o 59 %.

sartanu s BKK nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný efekt.

Ve studii ASCOT Legacy bylo prokázáno, že i dlouhodobá léčba AH (téměř po 16 letech od začátku původní studie ASCOT)) amlodipinem a perindopilem byla více protektivní v redukci úmrtí na cévní mozkové příhody než kombinace atenololu s thiazidovým diuretikem. Obě léčebné větve se sice nelišily v celkové úmrtnosti, ale kombinace inhibitoru ACE s BKK měla lepší vliv na elasticitu tepen, tj. více snížila centrální krevní tlak, a zřejmě i více snížila variabilitu krevního

tlaku. Ve větvi léčené atenololem a thiazidovým diuretikem byl větší výskyt diabetu, neboť tato kombinace zhoršuje inzulinovou rezistenci na rozdíl od inhibitoru ACE, který ji zlepšuje. Dalším důležitým výsledkem této dlouhodobé studie bylo, že léčba statinem u hypertoniků s vysokým KV rizikem v primární prevenci KV onemocnění významně snížila KV úmrtnost. Studie ASCOT Legacy dokázala, že záleží na výběru antihypertenziv a že včasná a dlouhodobá léčba statinem přidaná k antihypertenzní léčbě u pacientů s AH je velmi protektivní (9).

Závěrem lze konstatovat, že včasná léčba AH fixní dvojkombinací antihypertenziv je velmi prospěšná strategie, která zlepší účinnost léčby, zvýší adherenci a perzistenci pacientů k antihypertenzní léčbě a sníží inerci léků. Léčba fixní dvojkombinací správně vybraných antihypertenziv (nejlépe inhibitoru ACE a BKK) významně sníží časnou nemocnost a úmrtnost na KV onemocnění ve srovnání s monoterapií. Dokonce i léčba pomocí dvou antihypertenziv v jedné tabletě má lepší účinek na snížení KV mortality než užívání 2 tablet stejných antihypertenziv.

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122(3): 290–300.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713–719.
- Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence ITL single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipin and perindopril for hypertension: Australian ex-

perience. Curr Med Res Opin 2017; 33: 1783–1787.

- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed – dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. Euro Heart J 2018; 39: 3654–3661.
- Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017 [online]. Dostupné z: <http://www.hypertension.cz/doporučení-a-praktické-postupy-csh-1404042002.html>
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. 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.

- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 359: 2417–2428.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Legacy study: 16 – year follow-up results of a randomized factorial trial. Lancet 2018; 392: 1127–1137.