

# Kombinační léčba hypertenze vycházející z guidelines

**MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.**

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

V článku shrnujeme přehled současných názorů na kombinační léčbu a fixní kombinace pro léčbu arteriální hypertenze podle platných odborných doporučení ESH/ESC a ČSH z let 2013 a 2012. Dle medicíny založené na důkazech jsou nejčastěji doporučované dvojkombinace antihypertenziv blokátor renin-angiotenzinového systému (ACEI nebo blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II – sartan) a blokátor kalciového kanálu, blokátor renin-angiotenzinového systému a diuretikum a blokátor kalciového kanálu a diuretikum. Kromě fixních dvojkombinací je k dispozici i fixní trojkombinace zmíněných lékových skupin.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, doporučené postupy, kombinační léčba.

## Combination therapy of arterial hypertension – a review of actual guidelines

The article summarizes the present opinion on the combination treatment of arterial hypertension. The most recommended and evidence based combinations are 1/angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker + calcium channel blocker, 2/ angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker + diuretic and 3/ calcium channel blocker + diuretic. Fixed combination of 2 or 3 drugs are available and recommended.

**Key words:** arterial hypertension, guidelines, combination treatment.

## Úvod

Arteriální hypertenze je definována jako systolický krevní tlak (TK)  $\geq 140$  mm Hg a/nebo diastolický TK  $\geq 90$  mm Hg. Prevalence arteriální hypertenze v obecné populaci je cca 30–45 % (1). Hodnota krevního tlaku vykazuje nezávislý kontinuální vztah s incidencí kardio- (KV) a cerebrovaskulárních příhod, ischemické choroby dolních končetin a v neposlední řadě konečného selhání funkce ledvin. Bližší pohled na epidemiologii a diagnostiku arteriální hypertenze, stratifikaci KV rizika dle systému SCORE a z něj vycházející indikaci režimové léčby a farmakoterapie přináší současná odborná doporučení. V našem sdělení se budeme zabývat kombinační léčbou arteriální hypertenze vycházející z odborných doporučení vypracovaných Evropskou společností pro hypertenzi a Evropskou kardiologickou společností (ESH/ESC) v roce 2013, která přejala i Česká společnost pro hypertenzi (ČSH), aktuální

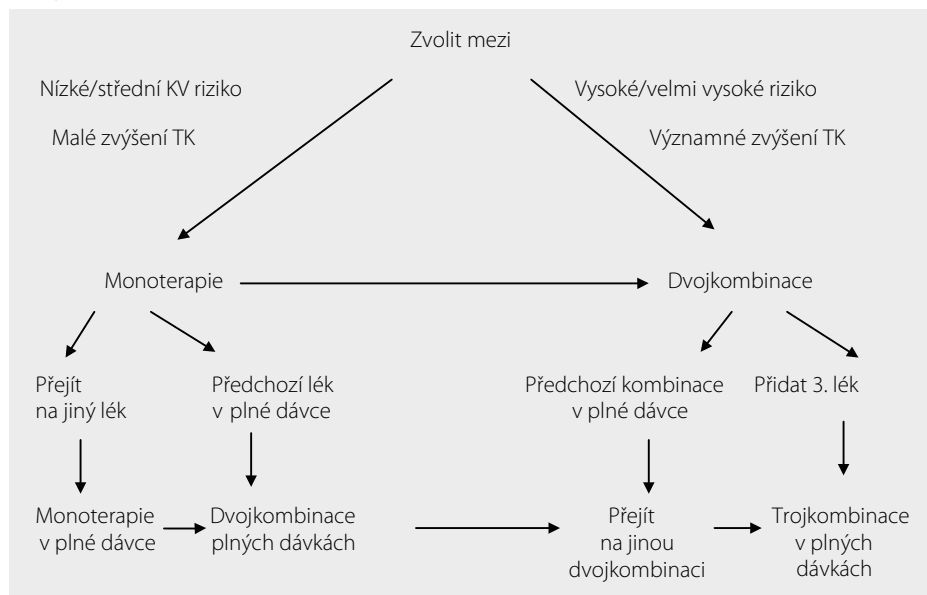
zůstávají i doporučení vypracovaná ČSH v r. 2012 (2–4). Příznivý účinek antihypertenzní léčby na KV a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu byl prokázán u mírné i pokročilé hypertenze i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob (5, 6).

## Racionální postup zavádění farmakoterapie arteriální hypertenze

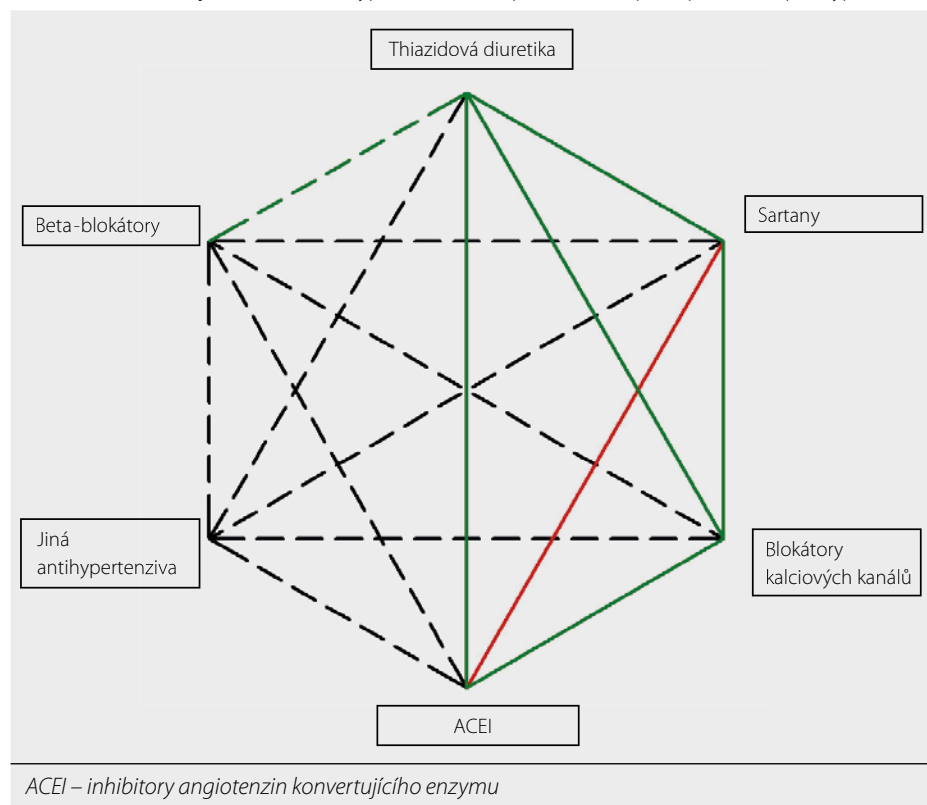
Z epidemiologických studií je známo, že ke spolehlivé kontrole arteriální hypertenze stačí monoterapie pouze u asi 30 % pacientů a ti ostatní potřebují vícekombinaci antihypertenziv, přičemž kombinace antihypertenziv je až 5x účinnější než monoterapie, byť v maximální dávce (7). Cílové hodnoty TK jsou u všech hypertoniků  $< 140/90$  mm Hg, s výjimkou diabetiků, kde je vhodné udržovat diastolický TK  $< 85$  mm Hg a nemocných starších 80 let,

kde tolerujeme systolický TK k 150 mm Hg (2). V nejnovějších odborných doporučeních z r. 2013 je uveden přehledný graf (obrázek 1), dle něž se můžeme rozhodnout u konkrétního nemocného, zda zahájíme farmakoterapii arteriální hypertenze monoterapií nebo kombinací antihypertenziv a jak budeme pokračovat při ev. neúspěchu kompenzovat hodnoty TK. Největší dostupné metaanalýzy neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly mezi lékovými skupinami. Současné doporučené postupy proto znovu uvádějí diuretika (včetně thiazidových, chlorthalidonu a indapamidu), beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů, inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) a sartany jako lékové skupiny vhodné pro zahájení a udržování antihypertenzní léčby, ať již v monoterapii, nebo v některých kombinacích. U všech těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení

**Obr. 1.** Strategie zahajování farmakoterapie arteriální hypertenze dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti z r. 2013



**Obr. 2.** Vhodné dvojkombinace antihypertenziv dle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi



KV a cerebrovaskulární mortality. Dle textu doporučení ESH/ESC je hlavním mechanismem přínosu antihypertenzní léčby snížení TK jako takové a účinky na specifické sledované parametry jsou u různých léčiv podobné nebo se liší pouze málo. Nicméně u specifických skupin nemocných zejm. s metabolickými odchylkami uijeme jako lék/kombinaci první volby tzv. univerzální antihypertenziva (blokátory renin-angiotenzinového systému, blokátory

kalciového kanálu), jelikož je prokázán jejich přinejmenším neutrální či příznivý účinek na parametry glycidového a lipidového metabolismu. Všechny skupiny antihypertenziv mají své přednosti, ale i kontraindikace, které jsou podrobně rozepsány ve zmíněných odborných doporučeních.

Spiše než záměnu jednoho preparátu za jiný pro neúčinnost volíme právě kombinační léčbu. Stejně rozhodnutí, zda farmakoterapii

začít monoterapií či dvojkombinací, učiníme jednak dle hodnoty TK konkrétního nemocného a jednak dle jeho celkového KV rizika plynoucího opět z tabulek SCORE nebo anamnézy již prodělané KV příhody. Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižší dávce upřednostňujeme při zahajování farmakoterapie, pokud jsou iniciální hodnoty TK 160 a/ nebo 100 mm Hg a více nebo u rizikovějších osob. Díky aditivnímu antihypertenznímu účinku s menším množstvím nežádoucích účinků tuto strategii preferujeme před podáváním monoterapie ve vysoké dávce. Postupovat od méně intenzivní k intenzivnější léčebné strategii je třeba vždy, pokud se nepodaří dosáhnout cílových hodnot TK.

Rezistentní hypertenze je definovaná jako přetrvávání hodnot systolického TK v ordinaci  $\geq 140$  mmHg a/nebo průměru systolického TK při 24hodinové ambulantní monitoraci TK  $\geq 130$  mmHg při podávání nejméně trojkombinace antihypertenziv (včetně diuretika) v maximálních tolerovaných dávkách. U rezistentních hyperteniků je vhodné vyloučit pseudorezistenci při neužívání farmakoterapie a sekundární hypertenzi, často se osvědčuje přidání malé dávky spironolaktону za častějších kontrol mineralogramu.

## Kombinace antihypertenziv založené na důkazech

Kombinovaná léčba antihypertenzivy s odlišným, a tím pádem vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku, je nejvýhodnější strategií při nedostatečné kontrole arteriální hypertenze. Evropská doporučení uvádějí tradiční šestiúhelník, v jehož vrcholech jsou nadešlá jednotlivé lékové skupiny antihypertenziv první i druhé volby („jiná antihypertenziva“), zelenou čarou jsou spojeny doporučené kombinace, červenou nedoporučované a přerušovanou možné, leč méně prozkoumané (obrázek 2) (2). Česká doporučení z r. 2012 se omezují na přehlednější čtyřúhelník se zastoupením pouze základních skupin antihypertenziv a ACEI se sartany zaujímají společně jeden z vrcholů, kdy plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace a přerušovanou možné, leč méně prozkoumané (obrázek 3) (3).

Dle medicíny založené na důkazech jsou v obou textech nejčastěji doporučované dvojkombinace antihypertenziv blokátor renin-an-

giotenzinového systému + blokátor kalciového kanálu, blokátor renin-angiotenzinového systému + diuretikum a blokátor kalciového kanálu + diuretikum. Kontraindikovanou kombinací je podávání verapamilu nebo diltiazemu s beta-blokátorem, protože oba léky prodlužují atrioventrikulární vedení. Nepodáváme rutinně ACEI se sartanem z důvodu vyššího rizika nežádoucích účinků a vyššího výskytu renálního postižení, jak ukázala studie ONTARGET (8).

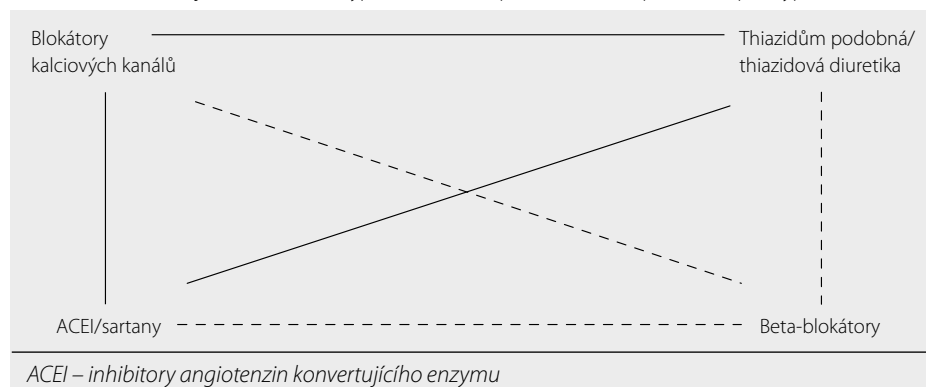
Nejvíce preferovanou dvojkombinací je současné podávání blokátoru kalciového kanálu a ACEI pro svoji metabolickou neutralitu, kardioprotektivní a renoprotektivní účinky a minimum nežádoucích účinků. Toto zjištění se opírá zejm. o randomizovanou studii ACCOMPLISH, která prokázala superioritu kombinační léčby benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorotiazid u hypertoniků s vysokým KV rizikem. Studie byla ukončena předčasně po 3 letech, protože kombinace s amlodipinem byla statisticky významně (o 20%) účinnější v prevenci KV příhod. Tato léčba rovněž výrazněji zpomalovala progresi nefropatie (9, 10). V další velké mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumethazid a relativní riziko rozvoje diabetu bylo sníženo dokonce téměř o třetinu (11, 12). ACEI navíc v kombinaci zmenšují potíže s otoky dolních končetin, které mohou způsobovat blokátory kalciového kanálu.

U kombinace sartanu s blokátorem kalciového kanálu nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný účinek.

Kombinace ACEI/sartanu s diuretikem byla podávána populaci diabetiků s vysokým KV rizikem ve velké randomizované studii ADVANCE (perindopril/indapamid) (13). Výskyt primárního cíle – závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod byl snížen významně o 9% a KV mortalita dokonce o 18%. Ve studii LIFE byla kombinace losartan + hydrochlorotiazid významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorotiazid (14).

Blokátory kalciových kanálů a diuretika jsou lékové skupiny s příbuznými vlastnostmi, takže jejich aditivní antihypertenzní účinek nebyl předpokládán, ale tato kombinace byla úspěšně použita v několika velkých studiích, naposledy ve studii COPE (15).

**Obr. 3.** Vhodné dvojkombinace antihypertenziv dle doporučení České společnosti pro hypertenzi z r. 2012



**Tab. 1.** Vhodné dvojkombinace antihypertenziv a jejich indikace

Dvojkombinace	Indikace
ACEI/sartan + blokátor kalciových kanálů	Dvojkombinace s nejširším použitím, vhodná zejména u hypertenze s vysokým kardiovaskulárním rizikem, zvláště spojené s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a diabetem mellitem
ACEI/sartan + sulfonamidové nethiazidové/thiazidové diuretikum	Hypertenze starších osob Stav po cévní mozkové příhodě (indapamid) Hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory Hypertenze u diabetu mellitus 2. typu a nefropatie (indapamid při glomerulární filtraci > 0,5 ml/s/1,73 m <sup>2</sup> )
ACEI/sartan + beta-blokátor	Hypertenze + chronická ischemická choroba srdeční Hypertenze + chronické srdeční selhání
Alfa-blokátor + beta-blokátor	Hypertenze při feochromocytomu

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu

V tabulce 1 jsou shrnuty nejvhodnější klinické situace pro jednotlivé dvojkombinace.

Dvojkombinace diuretika a beta-blokátoru není sice vhodná z metabolického hlediska, ale pokud stav nemocného vyžaduje léčbu kombinací 3 a více preparátů nebo je beta-blokátor indikován z důvodu sekundární prevence ischemické choroby srdeční či srdečního selhání, jsou tyto skupiny podávány současně.

Za nejvhodnější trojkombinaci je považována blokátor renin-angiotenzinového systému, blokátor kalciového kanálu (především dihydropyridiny) a diuretikum (thiazidové či metabolicky neutrální indapamid).

## Užívání fixních kombinací

V rozsáhlé metaanalýze provedených studií bylo prokázáno, že podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5x účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách. Pacienti léčení fixními kombinacemi mají lepší adherenci i perzistenci k léčbě, což celkově zlepšuje jejich compliance a tím pádem účinnost léčby. Toto snižuje i celkové náklady na léčbu (16). V ČR je k dispozici velké množství preparátů kombinujících blokátor renin-angiotenzinového systému + blokátor kalciového

kanálu nebo diuretikum, ale fixní kombinaci blokátoru kalciového kanálu a diuretika nemáme k dispozici. Většina fixních preparátů má dávkování 1x denně.

Na vhodné trojkombinaci antihypertenziv se shodují doporučení česká i evropská. Jedná se o blokátor renin-angiotenzinového systému, blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu a diuretikum. Výsledky studie ADVANCE-ON byly podnětem pro vytvoření fixní kombinace perindopril, amlodipin a indapamid (17). Ve studii PLANIST tato trojkombinace zkompenzovala úspěšně TK dosud nekompenzovaných hypertoniků léčených dvojkombinací antihypertenziv (18).

## Závěr

Kombinační léčba hypertenze je nutná u cca 70% hypertoniků. Z metabolického hlediska jsou vhodné blokátory renin-angiotenzinového systému, blokátory kalciových kanálů a indapamid. Trojkombinace antihypertenziv má obsahovat diuretikum. Při vyloučení pseudorezistence je u rezistentní hypertenze vhodné vyloučení sekundární hypertenze. Nelze opomíjet edukaci nemocných k režimovým opatřením i farmakoterapii.

## LITERATURA

1. Cífková R, Škodová Z, Bruthans J, et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010; 28: 2196–2203.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2013; 31: 1281–1357.
3. Filipovský J, Widimský J jr, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58: 785–801.
4. <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>.
5. Kettani FZ, Dragomir A, Côté R, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213–220.
6. Peters R, Beckett N, Forrester F, et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–689.
7. 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: 290–300.
8. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
10. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–1181.
11. 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: 895–906.
12. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
13. Patel A, 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; 370: 829–840.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
15. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. for the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of Hypertension* 2011; 29: 1649–1659.
16. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.
17. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1392–1406.
18. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14: 137–145.