

Praktické použití fixní lékové kombinace antihypertenziv a statinu u nemocných s arteriální hypertenzí

doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika, LF a FN v Plzni

Péče o hypertoniky zahrnuje kromě snahy o snížení krevního tlaku také ovlivnění dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů. Jedním z nejčastějších je dyslipidemie. Tento článek ukazuje dvě kazuistiky, ve kterých byla pro léčbu použita fixní kombinace perindopril argininu + amlodipinu + atorvastatinu. Fixní lékové kombinace zlepšují adherenci k léčbě. Uvedené kazuistiky ukazují, že tuto fixní kombinaci lze použít u nemocných dosud neléčených i jako způsob, jak zefektivnit nebo zjednodušit dosud užívanou léčbu.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, kardiometabolický syndrom, fixní lékové kombinace, perindopril arginin, amlodipin, atorvastatin.

Fixed dose combination of two antihypertensive drugs and statin in hypertensive patients in clinical practice

Medical care of hypertensive patients involves besides efforts to lower blood pressure also efforts to reduce other cardiovascular risk factors. One of the most common risk factors is dyslipidemia. This paper describes two case histories of patients in whom we used fixed dose combination of perindopril arginine + amlodipine + atorvastatin. Fixed dose combinations improves adherence to treatment. The two case histories mentioned in a present paper shows that this fixed dose combination might be used in treatment naïve patients as well as method how to increase efficiency or how to simplify existing therapy.

Key words: arterial hypertension, cardiometabolic syndrome, fixed dose combination, perindopril arginine, amlodipine, atorvastatin.

V každodenní praxi se setkáváme s pacienty, u nichž je zapotřebí ovlivnit více než jen jeden kardiovaskulární rizikový faktor. Nemocní s hypertenzí mají často přítomnou dyslipidemii nebo diabetes mellitus. Na trhu existuje celá řada fixních lékových kombinací, které obsahují 2 (nebo 3) antihypertenziva. Nicméně lékových přípravků obsahujících antihypertenzivum + hypolipidemikum je velmi málo. V následujícím článku uvedu příklad 2 kazuistik, u nichž byla úspěšně použita kombinace perindopril argininu + amlodipinu + atorvastatinu v přípravku Lipertance.

Kazuistika 1

Čtyřicetiletý muž (manžel jedné naší sestřičky) se dostavil do naší hypertenzní ambulance v lednu 2017 pro asi rok trvající asymptomatickou, dosud neléčenou hypertenzi. Kromě vyšších hodnot krevního tlaku (TK) byl nemocný dosud zdrav,

bez trvalé medikace. Jeho otec se léčil na diabetes mellitus, jinak byla rodinná anamnéza bez pozoruhodností stran kardiovaskulárních onemocnění. Nemocný byl bývalý kuřák, přiznával konzumaci asi 3 piv denně. Nemocný byl obézní (body mass index, BMI, 30,5 kg/m²) s patologicky zvýšeným objemem pasu (103 cm). Průměr TK naměřeného v ambulanci byl 178/117 mm Hg. Automatický TK (měřený automaticky bez přítomnosti zdravotnického personálu) byl 170/107 mm Hg. Další fyzikální nálezy byly bez pozoruhodností. EKG s klidným sinusovým rytmem bez jednoznačných známek hypertrofie levé komory srdeční. Laboratorní výsledky ukázaly smíšenou dyslipidemii (celkový cholesterol 6,6 mmol/l, triglyceridy 2,6 mmol/l, HDL 1,2 mmol/l a LDL 4,2 mmol/l). Zjistili jsme též hraniční hodnotu glykemie na lačno (5,8 mmol/l) a Hb A1c (40,0 mmol/mol). Krevní obraz, ledvinné a jaterní testy a hodnoty iontogramu byly v normě.

Endokrinologický screening vyloučil endokrinní příčinu hypertenze. Vzhledem ke konstituci nemocného a udávanému chrápání nemocný též vyplnil dotazník (Epworthská škála spavosti) určený ke screeningu syndromu spánkové apnoe; jeho výsledky (1 bod) prakticky vylučují přítomnost tohoto syndromu. Echokardiografické vyšetření bylo bez pozoruhodností.

Nemocný splňoval 4 kritéria kardiometabolického syndromu (hodnoty TK a triglyceridů, obvod pasu, glykemie nalačno) (1). Jedná se tedy o muže s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Vzhledem k velmi vysokým hodnotám TK jsme indikovali zahájení léčby dvojkombinací antihypertenziv. Dle doporučení České společnosti pro hypertenzi (2) jsou pro nemocné s metabolickým syndromem vhodné v první řadě inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) a dále blokátory kalciových kanálů. Nemocný také splňoval kritéria pro

zahájení hypolipidemické léčby (1). Lékem volby jsou u těchto nemocných statiny (1). Nemocný byl aktivní podnikatel. I proto jsme zvolili co nej-jednodušší léčbu přípravkem obsahujícím ACEI, blokátor kalciových kanálů a statin – Lipertance v dávce 20/5/5 mg 1x denně. Samozřejmě bylo doporučeno změny životního stylu, především omezení příjmu živočišných tuků a snížení konzumace alkoholu.

Na další kontrole po měsíci jsme naměřili hodnotu TK v ambulanci 145/91 mm Hg. Nemocný léčbu snášel dobře. Proto byla navýšena dávka Lipertance na 20/10/5 mg 1x denně.

Na další kontrole po měsíci byl naměřen TK v ambulanci 138/85 mm Hg, nemocný udával hodnoty TK při domácím měření v průměru okolo 135/85 mm Hg. Hodnota celkového cholesterolu byla 5,3 mmol/l, triglyceridy 2,0 mmol/l, HDL 1,2 mmol/l a LDL 3,3 mmol/l. Provedená 24hodinová monitorace TK zjistila hodnoty průměrného 24hodinového TK 132/84 mm Hg, denní hodnoty TK 136/87 mm Hg a noční hodnoty TK 122/74 mm Hg. Zachován byl noční pokles TK. Tedy jak krevní tlak, tak lipidogram ještě nedosahovaly cílových hodnot. Proto byla opět navýšena léčba Lipertance 40/10/10 mm Hg. Na další kontrole uvidíme, zda je tato léčba již dostačující, nebo budeme muset léčbu ještě zintenzivnit (pravděpodobně přidat fibrát). Nicméně nespornou výhodou je, že celá dosavadní titrace léčby byla možná v rámci jedné tablety.

Kazuistika 2

48letá žena byla odeslána do naší ambulance pro náhodně zjištěný adenom levé nadledviny a zároveň přítomnou arteriální hypertenzi. Nemocná se léčila s TK asi 3 roky, jiné kardiovaskulární onemocnění neměla. Zároveň byla v té době na hormonální léčbě po operaci rakoviny prsu. Jednalo se o obezní kuřačku (BMI 34,2 kg/m²). Při léčbě perindopilem 5 mg 1x denně byl její klinický TK 148/95 mm Hg. Provedená endokrinologická stanovení vyloučila endokrinní aktivitu adenomu nadledviny. Běžné biochemické parametry byly kromě lipidogramu v normě, celkový cholesterol 6,1 mmol/l, triglyceridy 1,5 mmol/l, LDL 3,8 mmol/l,

Tab. 1. Léčba v jednotlivých krocích

Původní léčba	Úprava terapie	Zjednodušení terapie
Perindopril 5 mg 1x denně	Prestance 5/5 mg 1x denně	Lipertance 20/5/5 mg 1x denně
	Atorvastatin 20 mg 1x denně	

HDL 1,5 mmol/l. EKG křivka s klidným sinusovým rytmem. Echokardiografické vyšetření ukázalo jen lehkou diastolickou dysfunkci charakteru poruchy relaxace levé komory. Antihypertenzní léčba byla navýšena, nemocné jsme předepsali Prestance (fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu) v dávce 5/5 mg 1x denně. A dále jsme doporučili změnu životního stylu (zanechání kouření, více pravidelné aerobní fyzické aktivity a omezení příjmu živočišných tuků). Na dalších kontrolách byly již hodnoty TK v normě (pohybovaly se mezi 116–132/78–84 mm Hg), hodnoty lipidogramu se pohybovaly lehce nad hranicí, vzhledem k nízkému kardiovaskulárnímu riziku nebyla zatím indikována hypolipidemická léčba.

Časem byla pro nově zjištěnou autoimunitní hypofunkci štítné žlázy zahájena substituční léčba levothyroxinem a došlo také k vzestupu hodnot celkového cholesterolu až na 7,2 mmol/l a LDL cholesterolu na 4,5 mmol/l. I přes normalizaci hodnot hormonů štítné žlázy přetrvávala zvýšená hodnota LDL cholesterolu, proto jsme zahájili léčbu statinem (atorvastatin v dávce 20 mg 1x denně). Při této léčbě však nedošlo k adekvátnímu poklesu hodnot lipidogramu. Nemocné jsme tedy změnili léčbu na Lipertance v dávce 20/5/5 mg 1x denně. Po 2 měsících léčby byl klinický TK 122/78 mm Hg, celkový cholesterol 4,8 mmol/l, triglyceridy 1,3 mmol/l, LDL 2,8 mmol/l a HDL 1,9 mmol/l. Nemocná léčbu snášela dobře, žádné nežádoucí účinky ve smyslu kašle, periferních otoků nebo svalových bolestí neudávala.

Diskuze

V praxi se často setkáváme s nemocnými, u nichž potřebujeme snížit nejen krevní tlak, ale také hodnoty lipidů, zlepšit kompenzaci diabetu mellitu apod. Tito nemocní mohou velmi profitovat z fixních lékových kombinací, které umožňují snížit počet tablet a zlepšit adherenci k léčbě (3). To pravděpodobně ukazuje i druhá kazuistika, kdy

pacientka, přestože užívala (měla užívat) látku ve stejné dávce, tak pokud ji měla předepsanou jako samostatný léčivý přípravek, nezaznamenali jsme žádný efekt na snížení hodnot cholesterolu, kdežto, když tuto stejnou látku užívala ve fixní kombinaci s antihypertenzivou, dosáhly „nejednou“ hodnoty lipidů cílových hodnot.

Lékový přípravek Lipertance obsahuje kombinaci dvou antihypertenziv z lékových skupin, které jsou první (nebo druhou) volbou u nemocných s metabolickým syndromem, ICHS, periferní aterosklerózou, diabetem mellitem, po cévní mozkové příhodě a u starších hyperteniků. Navíc jak perindopril, tak amlodipin mají data o své prospěšnosti z velkých mortalitních studií. Dalším faktem, který musíme brát v úvahu při léčbě hypertenze, je, že u pouze asi 1/3 pacientů stačí monoterapie k dosažení cílových hodnot TK (2). Kombinační léčba je také mnohem účinnější než monoterapie (4).

Statiny jsou základem léčby dyslipidemií (5), jelikož významně snižují kardiovaskulární mortalitu i morbiditu v primární i sekundární prevenci. Námitkou proti užívání Lipertance může být kombinace atorvastatinu, často podávaného večer, s antihypertenzivou, které obvykle podáváme ráno. Tento zažitý úzus o nutnosti večerního podávání statinů pochází z éry lovastatinu a simvastatinu, u novějších preparátů typu atorvastatin nebo rosuvastatin však již vzhledem k jejich farmakokinetickým vlastnostem není žádný důvod toto dávkování dodržovat, a je tedy možné je podávat kdykoli během dne, tedy i ráno, společně s antihypertenzivou (6). Složitě dávkovací schéma spolu s večerním podáváním léků často vedou k vynechávání tablet, zvláště ve večerních hodinách, a podílí se tak na snížení compliance pacienta s léčbou.

Závěrem lze říci, že fixní kombinace perindoprilu, amlodipinu a atorvastatinu má potenciál pro využití u celé řady pacientů. Je možno ji použít u nemocných dosud neléčených i jako způsob, jak zefektivnit nebo zjednodušit dosud užívanou léčbu.

LITERATURA

1. Soška V. Léčba dyslipidémie u pacientů s metabolickým syndromem. *Interní Med.* 2015; 17: 3.
2. Filipovský J, Widimský J, Jr., Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lek.* 2012; 58: 785–801.
3. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fi-

- xed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; 120: 713–719.
4. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122: 290–300.
5. Soška V, Vavřková H, Vráblík M, Bláha V, Cífková R,

- Freiberger T, et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. *Vnitř Lek.* 2013; 59: 120–126.
6. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical pharmacokinetics.* 2003; 42: 1141–1160.