

# Arteriální hypertenze a optimální možnosti terapie

**Dagmar Vondráková**

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Arteriální hypertenze je významný celosvětový zdravotní problém s vysokou prevalencí. Přestože pacienti s arteriální hypertenzí mají zvýšené kardiovaskulární riziko, optimální kontrola krevního tlaku je u léčených hypertenziků stále nedostatečná; s rostoucím počtem léků navíc klesá compliance nemocných s léčbou. Podle současné evidence se zdá, že k dosažení cílových hodnot TK a k lepší adherenci k léčbě mohou významně přispět fixní kombinace vybraných antihypertenziv.

**Klíčová slova:** arteriální hypertenze, kombinační léčba, fixní kombinace.

## Arterial hypertension and optimal therapy options

Arterial hypertension is a significant worldwide health problem with the high global prevalence. Although individuals with hypertension have an increased cardiovascular risk, the optimal blood pressure control in these patients remains inadequate. According to the available evidence, the fixed combination of antihypertensive drugs may improve adherence to the therapy and increases achievement of blood pressure targets.

**Key words:** arterial hypertension, combination therapy, fixed combination.

## Úvod

Arteriální hypertenze (AH) je významným celosvětovým zdravotním problémem s prevalencí 35–40% u dospělé populace (1) a se stoupajícím trendem výskytu, a to jak v průmyslově vyspělých, tak i v rozvojových zemích (1, 2). V České republice je prevalence hypertenze podle výsledků národní studie MONICA v populaci ve věku 25–64 let velmi vysoká, a to 47,8% u mužů a 36,6% u žen. Ve věku 25–54 let je výskyt AH častější u mužů, ale později, ve vyšším věku 55–64 let, se už tato pohlavní diference ve výskytu AH vyrovnává (3).

AH zvyšuje kardiovaskulární (KV) riziko a proto prevence vzniku, včasná detekce a optimální léčba může pozitivně ovlivnit výskyt komplikací, zahrnujících ischemickou chorobu srdeční (ICHS), srdeční selhání (SS), cévní mozkovou příhodu (CMP) i onemocnění ledvin (4). Metaanalýza 61 prospektivních studií potvrdila,

že u pacientů středního a vysokého věku (40–89 let) bez anamnézy KV onemocnění, sledovaných 14 let, výše krevního tlaku (TK) významně koreluje s vaskulární a celkovou mortalitou. Ve věku 40–69 let je zvýšení systolického TK o 20 mmHg a diastolického tlaku o 10 mmHg spojeno s více než 2x vyšší úmrtností na CMP, ICHS a vaskulární mortalitou z jiných příčin. Ještě výraznější rozdíl v mortalitě je ve vyšších věkových skupinách. Tato pozitivní věková korelace je srovnatelná u obou pohlaví. Pro predikci KV mortality přináší měření obou hodnot TK, tj. systolického i diastolického, více informací než jednotlivé hodnoty TK a než hodnota pulzního tlaku (5). Zdá se však, že existuje dolní hranice, pod kterou není nutné krevní tlak dále snižovat: ve studii ACCORD nebyl rozdíl ve výskytu kardiovaskulárních příhod mezi skupinami s cílovým systolickým TK pod 140 mmHg a s cílovým systolickým TK pod 120 mmHg (6). Podle dřívějších doporučených

postupů bylo vhodné zahájit antihypertenzní medikamentózní léčbu u nemocných s vyšším normálním TK (130–139/85–89 mmHg), kteří mají vysoké (např. nemocní s diabetem) nebo velmi vysoké riziko (známé KV onemocnění nebo chronické onemocnění ledvin) kvůli zvýšenému riziku vývoje hypertenze a KV komplikací. Analýzou dnes dostupných údajů se však mění i postoj k zahajování léčby a současná doporučení ESC/ESH z roku 2013 navrhují u výše popsané rizikové skupiny nemocných v pásmu vyššího normálního TK iniciálně pouze změnu životního stylu, protože důkazy o prospěchu časné antihypertenzní léčby jsou pro tuto skupinu omezené. Při terapii AH prvního stupně (140–159/90–99 mmHg), současná doporučení zohledňují věk a doporučují u starších nemocných zahájit medikamentózní léčbu až při hodnotě systolického TK  $\geq$  160 mmHg s terapeutickým cílem systolického TK  $<$  150 mmHg. U mladých nemocných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dagmar Vondráková, dagmar.vondrakova@seznam.cz

Kardiologické oddělení, Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2016; 15(3): 141–144

Článek přijat redakcí: 18. 4. 2016

Článek přijat k publikaci: 12. 8. 2016

s izolovanou systolickou hypertenzí se iniciálně doporučují režimová opatření, zatímco izolovaná diastolická hypertenze je důvodem k medikamentózní terapii s cílem dosáhnout hodnoty diastolického TK < 90 mmHg (7).

**Kombinační léčba hypertenze**

V naší léčebné praxi máme k dispozici preparáty z různých lékových skupin, s různými mechanismy účinku, které se vzájemně doplňují. Přesto jsou dosahované hodnoty TK i nadále neuspokojivé, což potvrdila analýza výsledků studie PURE, které se zúčastnilo 142 042 dospělých, ve věku 35–70 let (8). V České republice dosahuje cílových hodnot krevního tlaku (< 140/90 mmHg) ve skupině léčených hypertoniků jenom 30,9% z uvedené populace (3).

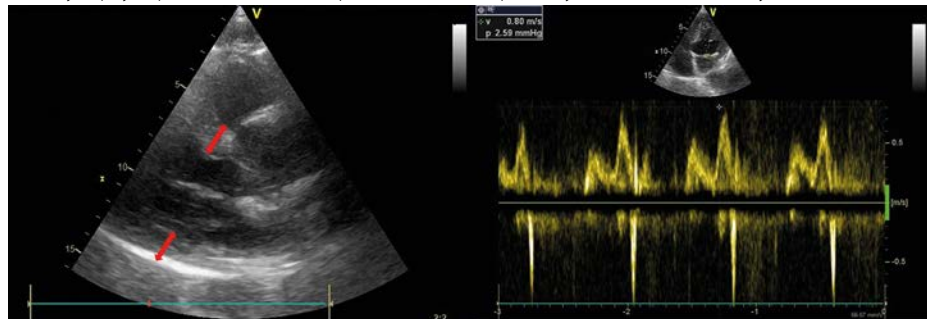
Patogeneza primární arteriální hypertenze může zahrnovat celou řadu mechanismů, jako je hyperaktivita sympatiku, zvýšená periferní vasikulární rezistence, abnormální aktivita systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) či zvýšený cirkulující objem. Proto také kontrola TK jednou léčivou látkou, která nemůže současně ovlivnit více patofyziologických dějů, je často obtížná (9, 10). Jako účinnější cesta v léčbě AH ve srovnání s monoterapií se nabízí včasná a optimálně nastavená kombinace antihypertenzních léků (11, 12). V současné době máme k dispozici údaje, jednoznačně potvrzující, že kombinace antihypertenzních léků v jedné tabletě vede k vyšší adhezenci k léčbě, nižšímu výskytu nežádoucích účinků a častějšímu dosažení cílových hodnot TK (12, 13). Dalším možným vysvětlením individuální variability v odpovědi na zavedenou léčbu mohou být i genetické predispozice. Bylo opakovaně ukázáno, že pro řadu antihypertenziv existují významné farmakokinetické a farmakodynamické rozdíly dané genetickou výbavou každého jedince; genotyp může ovlivňovat metabolismus léku, jeho transport i citlivost cílových struktur k jeho výslednému účinku (14).

Výběr vhodné antihypertenzní léčby může ovlivnit nejen výši krevního tlaku, ale i výskyt kardiovaskulárních příhod a dokonce i kardiovaskulární mortalitu. Dokládá to studie ASCOT, jejíž výsledky ukázaly, že kombinace atenololu a thiazidového diuretika má ve srovnání s kombinací amlodipinu a perindoprilu menší vliv na KV mortalitu (15). Studie PROGRESS, ADVANCE a HYVET s ACE inhibitorem perindoprilem a indapamidem jako diuretikem prokázaly, že i tato

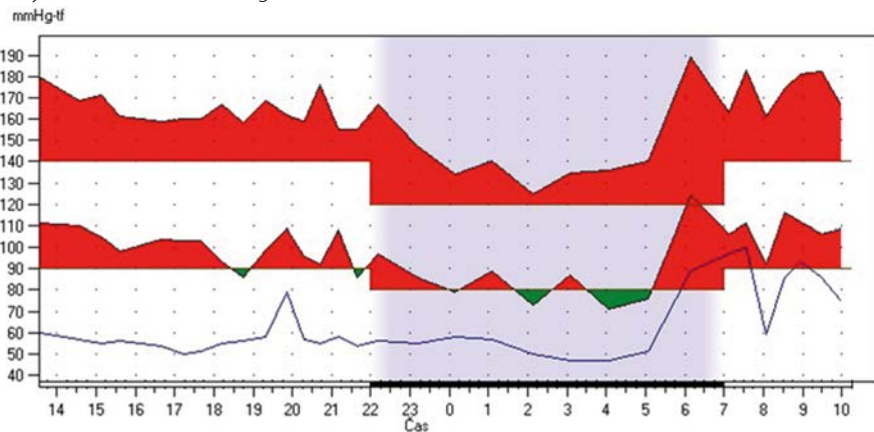
**Obr. 1.** EKG listopad 2014



**Obr. 2.** Echokardiografické vyšetření. Vlevo: parasternální projekce s obrazem hypertrofie myokardu levé komory (šipky); Vpravo: transmitrální průtok s obrazem poruchy relaxace levé komory



**Obr. 3.** Ambulantní monitor TK. Průměrný denní TK 161/98 mmHg; průměrný denní tlak 167/102 mmHg; průměrný noční tlak 146/87 mmHg

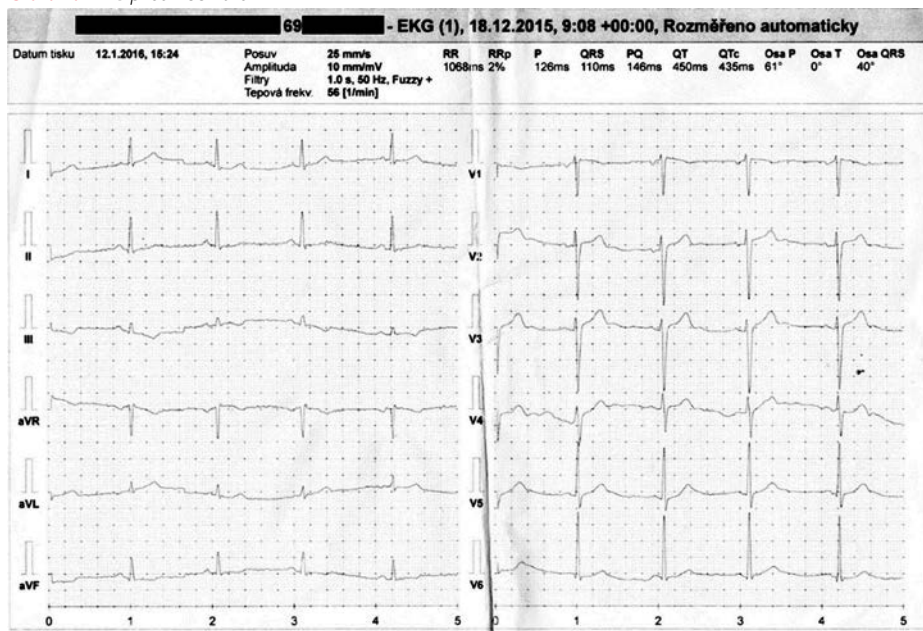


kombinace účinně ovlivňuje mortalitní údaje (16, 17, 18). Poslední doporučení ESH/ESC z roku 2013 v léčbě hypertenze podporují iniciálně kombinační antihypertenzní léčbu a zdůrazňují rychlejší odpověď ke kombinované léčbě u většiny pacientů, lepší předpoklad k dosažení cílových hodnot TK a lepší adhezenci k léčbě (7).

Ve shodě s výše popsanými pozitivními výsledky účinnosti a snášenlivosti kombinované antihypertenzní terapie byly publikovány i výsledky z observační studie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in

high risk hypertensive patients). Do této multicentrické, prospektivní, čtyřměsíční, otevřené studie bylo nakonec zařazeno 4 731 pacientů (49,7% ženy) s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem a s nedostatečnou kontrolou TK při stávající medikaci (mono i kombinční léčba: 75,1% užívala dvě nebo více antihypertenziv). Pacienti byli převedeni na fixní kombinaci perindopril 10 mg/indapamid 2,5 mg při současném podávání amlodipinu (v dávce 2,5 mg, 5,0 mg nebo 10 mg). Průměrný vstupní TK v ordinaci lékaře byl 160,5 ± 13,3/93,8 ± 8,7 mmHg. Po 4 měsících léčby klesl

Obr. 4. EKG prosinec 2015



TK o  $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$  mmHg na  $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$  mmHg ( $p < 0,0001$ ). Ke statisticky významnému snížení TK oproti vstupním hodnotám došlo bez ohledu na stupeň hypertenze při vstupním vyšetření. Na pokles TK neměla vliv ani předchozí antihypertenzní léčba, ani počet užívaných antihypertenziv. Limitací uvedené studie je jistě její krátké trvání a absence kontrolní skupiny s placebem. Nicméně cílem studie PIANIST nebylo hodnotit dlouhodobé účinky na prognózu pacientů, ale posouzení účinnosti a bezpečnosti uvedené kombinací léčby v každodenní klinické praxi (19).

## Kazuistika

Dvaapadesátiletý pacient s pozitivní rodinnou anamnézou (oba rodiče a bratr léčeni pro hypertenzi, babička zemřela v 70 letech následkem CMP) byl vyšetřen v ambulanci hypertenze poprvé v listopadu 2014. Nemocný byl nekuřák, podnikatel, BMI 29,7, dosud bez chronické antihypertenzní medikace. První hodnota TK měřená

na našem pracovišti byla  $195/127$  mmHg. Na EKG byl sinusový rytmus, frekvence 67/min, převodní časy v normě, známky hypertrofie levé komory (obrázek 1). Také echokardiografie ukázala koncentrickou hypertrofii myokardu levé komory (LK) s normální systolickou funkcí a poruchou relaxace, prolaps předního cípu mitrální chlopně se stopovou regurgitací, bez známek plicní hypertenze (obrázek 2). Z laboratorních výsledků stojí za zmínku hodnota celkového cholesterolu  $5,07$  mmol/l; LDL-cholesterolu  $3,42$  mmol/l, v moči mikroalbuminurie/kreatinin  $7,16$  mg/mmol. U nemocného jsme provedli i odběry k vyloučení sekundarity: poměr renin/aldosteron, ranní kortizol v séru, katecholaminy v moči; výsledky uvedených vyšetření byly ve fyziologickém rozsahu. Ultrazukové vyšetření břicha ukázalo steatózu jater lehčího typu a ledviny normálního vzhledu až na malou peripelvickou cystu vpravo. Po provedení odběrů na sekundaritu byla zahájena antihypertenzní léčba – ze skupiny Ca-blokátorů verapamil  $120$  mg/den.

## LITERATURA

- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of world wide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217–223.
- Jaddou HY, Batieha AM, Khader YS, et al. Hypertension Prevalence, awareness, Treatment and Control, and Associated Factors: Results from a National Survey, Jordan. *International Journal of Hypertension*, 2011; 1–9.
- Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-MONICA*. *CorVasa* 2011; 53: 220–229.
- Israíl ZH, Hernandez R, Valasco M. The future of antihypertensive treatment. *American Journal of Therapeutics*, 2007; 14(2): 121–134.

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14; 360(9349): 1903–1913.
- Gerstein C, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guideline for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Hear J*. 2013; 34: 2159–2219.

Při ambulantní kontrole začátkem prosince 2014 byla hodnota TK v ambulanci  $168/101$ , hodnoty TK měřeného doma byly v rozsahu od  $140/90$  do  $170/100$  mmHg. Léčba byla doplněna o ACE inhibitor – ve fixní kombinaci verapamil/trandolapril  $180/2$  mg. 24hodinová ambulantní monitorace TK při uvedené kombinované terapii přinesla následující výsledky: průměr  $161/98$  mmHg; den  $167/102$  mmHg; noc  $146/87/143$  mmHg (obrázek 3); léčba byla proto doplněna v lednu 2015 o diuretikum – indapamid v dávce  $1,5$  mg/den. V březnu 2015 hodnota TK měřeného při další ambulantní kontrole byla  $161/103$  mmHg, přetrvávaly též zvýšené hodnoty doma měřeného diastolického TK. Zahájili jsme tedy léčbu fixní trojkombinací perindopril arginin  $10$  mg/indapamid  $2,5$  mg/amlodipin  $10$  mg. Při ambulantní návštěvě v červnu 2015 byla hodnota TK měřená v ambulanci  $144/82$  mmHg a hodnoty TK měřené doma byly v rozmezí od  $120/70$  do  $140/90$  mmHg. Došlo též k poklesu hodnot celkového cholesterolu na  $4,57$  mmol/l a LDL-cholesterolu na  $3,2$  mmol/l. Ambulantní kontrola v prosinci 2015 ukázala nejen dobrý účinek fixní trojkombinace na hodnoty TK, ale došlo současně k poklesu tepové frekvence z původních  $67$ /min na  $56$ /min (obr. 4), což může souviset se snížením aktivity sympatiku.

## Závěr

Kombinační léčba je dnes základní strategií v léčbě hypertenze u indikovaných pacientů. Současné ovlivnění různých dějů, které se uplatňují při vzniku a přetrvávání hypertenze jednotlivými lékovými skupinami, dává dobrý předpoklad k pozitivním výsledkům v terapii hypertenze, což potvrzuje řada klinických studií, včetně velkých, randomizovaných. Kombinační léčbu AH proto také doporučují současně platná guidelines ESC/ESH z roku 2013.

- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013; 310(9): 959–968.
- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician*. 2008; 77(9): 1279–1286.
- Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens*. 2010; 24(5): 336–344.
- Neutel JM, Smith DH. Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. *Cardiovasc Ther*. 2013; 31(5): 251–258.

12. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients, a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61: 309–318.
13. Wald DS, Law M, Morris JK. 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.
14. Arwood MJ, Cavallari LH, Duarte JD. Pharmacogenomics of hypertension and heart disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17(9): 586.
15. 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.
16. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358(9287): 1033–1041.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. 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 control trial. *Lancet*. 2007; 370(9590): 829–840.
18. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358:1887–1898.
19. Toth K, et al. 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.