

Možnosti kombinační farmakoterapie arteriální hypertenze a dyslipidemie v ovlivnění kardiovaskulárního rizika

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Arteriální hypertenze a dyslipidemie patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory aterosklerotických vaskulárních onemocnění. Většina hypertoniků potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku kombinační léčbu. Zásadní novinkou aktuálně platných odborných doporučení je zahájení léčby arteriální hypertenze dvojkombinací antihypertenziv v jedné tabletě (fixní kombinace). Do kombinace první volby patří inhibitor ACE/sartan + blokátor kalciových kanálů nebo diuretikum. Vzhledem k tomu, že až 70 % hypertoniků trpí i dyslipidemií, je třeba uvažovat o přidání statinu do léčby u těchto osob dle výše jejich kardiovaskulárního (KV) rizika. Užití fixních kombinací zlepšuje adherenci pacientů k léčbě a účinnost léčby. Ve fixních kombinacích jsou k dispozici antihypertenziva, hypolipidemika i jejich kombinace.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, dyslipidemie, adherence, fixní kombinace.

The possibilities of combination pharmacotherapy of arterial hypertension and dyslipidemia in cardiovascular risk reducing

Hypertension and dyslipidaemia are the most important risk factors of atherosclerotic vascular diseases. Most of hypertensive patients need combination treatment to reach target blood pressure values. The first line combination contains ACE inhibitors/AT1 blockres and calcium channel blockers or diuretics. About 70 % of hypertensive patients suffer from dyslipidaemia. Statin therapy must be taken in account, according to the total cardiovascular risk. Fixed combinations improve compliance and efficacy of the treatment. Antihypertensive drugs, hypolipidemics and also the combination of both are available in fixed combinations.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, compliance, fixed combination.

Úvod

Arteriální hypertenze a dyslipidemie patří spolu s kouřením cigaret, diabetem a obezitou zejm. centrálního typu mezi nejvýznamnější rizikové faktory KV onemocnění, resp. aterosklerotických vaskulárních onemocnění, jako je ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin nebo cévní mozková příhoda. V české populaci ve věku 25–64 let se prevalence arteriální hypertenze dle screeningového vyšetření náhodně vybraného reprezentativního populačního vzorku pohybuje kolem 40 %. Je patrný zřetelný nárůst ve vyšších věkových

skupinách (1). Je známo, že KV riziko stoupá prakticky lineárně s hodnotami krevního tlaku. Opakovaně byl prokázán příznivý vliv antihypertenzní léčby na mortalitu a morbiditu koronární i cerebrovaskulární napříč prakticky celým spektrem hypertoniků (pokročilé formy hypertenze, hypertenze ve vyšším i vysokém věku, včetně izolované systolické hypertenze) (2–4). Zahájení antihypertenzní léčby je doporučováno i osob s mírnou hypertenzí, pokud změna režimových opatření nevede k poklesu hodnot krevního tlaku pod 140/90 mmHg, jelikož tato léčba může snížit KV morbiditu (5).

Kombinace antihypertenziv – proč, kdy a jaká

Cílem léčby arteriální hypertenze je snížení rizika KV příhod. Dosažení cílových hodnot krevního tlaku monoterapií arteriální hypertenze je ale možné pouze u cca 30 % hypertoniků. Dalších cca 30 % hypertoniků potřebuje k dosažení cílového krevního tlaku dvojkombinací a dalších 20–30 % potřebuje trojkombinací (6). V metaanalýze více než 40 klinických studií bylo prokázáno, že léčba dvojkombinací antihypertenziv ze základních skupin je cca pětikrát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva (7). Dle současně platných

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D., nussbaumerova@fnplzen.cz

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika LF UK a FN, E. Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Med. praxi 2018; 15(5): 258–260

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 14. 11. 2018

odborných doporučení existuje stále pět základních skupin antihypertenziv (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu – ACEi, antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II – sartany, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory) (8, 9). Kromě antihypertenze účinku máme u všech těchto skupin antihypertenziv k dispozici z velkých klinických studií údaje o významném snížení KV a cerebrovaskulární mortality. Při výběru vhodného léku pro konkrétního pacienta bereme v úvahu vlastnosti preparátů, klinické charakteristiky a komorbiditu pacienta.

Kombinační léčba dvěma antihypertenzivy byla dosud doporučována jako iniciální farmakoterapie arteriální hypertenze pouze u osob s hodnotami krevního tlaku vyššími než 160/100 mmHg, tzn. v případě středně těžké nebo těžké arteriální hypertenze. Jedním z klíčových sdělení nejnovějších odborných doporučení pro léčbu arteriální hypertenze je možnost výběru zahájit léčbu hypertenze monoterapií nebo (fixní) kombinací v závislosti na klinické situaci. V klinické praxi to tedy znamená, že se iniciálně i u pacienta s hodnotou krevního tlaku 140–159/90–99 mmHg můžeme rozhodnout, zda započneme monoterapií arteriální hypertenze, nebo již v prvopočátku zvolíme (fixní) dvojkombinaci v nízkých dávkách. Základním předpokladem kombinační léčby je podávání léčiv s dlouhým poločasem antihypertenze účinku a ideálně rozdílným mechanismem působení s aditivním vlivem na snížení krevního tlaku bez zvýšení incidence nežádoucích příhod.

V textu Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017 je uvedeno, že nejvíce preferovanou kombinací jsou blokátory kalciového kanálu a ACEi (8). Tento postoj se zakládá na studii ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) a ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (10, 11). U kombinace sartanu a blokátoru kalciových kanálů nemáme data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný efekt. V originálním textu evropských doporučení je psáno, že preferovanou dvojkombinací antihypertenziv je blokátor kalciových kanálů a blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron (blíže nespecifikováno, zda ACEi nebo sartan) (9). Studie ASCOT hodnotila vliv léčby blokátorem kalciových kanálů amlodipinem +/- ACEi perindoprilem v porovnání s léčbou betablokátorem atenolem +/- thiazidovým diuretikem bendroflumetiazidem. Ve studii ASCOT bylo zařazeno více

než 19 000 hypertoniků s dalšími nejméně třemi KV rizikovými faktory, kteří neměli zjevnou ischemickou chorobu srdeční. Kombinace amlodipin/perindopril byla podávána 85,7% pacientům této větve a v druhé větvi kombinace atenolol/bendroflumetiazid dokonce u 91,4 %. Léčba amlodipin/perindopril významně snížila celkovou (14 %) a KV (24 %) mortalitu, fatální i nefatální cévní mozkové příhody (23 %) a nově vzniklý diabetes mellitus (32%) v porovnání s léčbou atenolol/bendroflumetiazid. Podobný účinek se očekává i přes absenci údajů z prospektivní studie i v případě kombinace sartanu s blokátory kalciových kanálů a tato kombinace je v odborných doporučeních postavena na úroveň kombinace ACEi + blokátor kalciového kanálu. Kombinace inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron a blokátorů kalciových kanálů má ale i další výhody. Při léčbě ACEi a sartany dochází k inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému a k potlačení aktivity sympatiku, což je velmi příznivý účinek. Mimo jiné z důvodu, že blokátory kalciových kanálů mohou tyto systémy aktivovat (i když zástupci nových skupin méně než ty starší). Dalším nežádoucím účinkem blokátorů kalciových kanálů mohou být otoky dolních končetin v důsledku prekapilární vazodilatace. Zejm. ACEi působí postkapilární vazodilataci, což usnadní odtok krve a minimalizuje otoky.

Další vhodnou a vysoce účinnou kombinací jsou ACEi/sartany s diuretiky, což je výhodné u hypertenze ve stáří nebo diabetiků. Přidání fixní kombinace perindopril/indapamid ke stávající léčbě hypertenze u diabetiků s vysokým KV rizikem v porovnání s placebem se ukázalo jako velmi prospěšné ve velké randomizované studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and Diamcron MR Controlled Evaluation) (12). V této studii byl snížen výskyt primárního cíle (závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod) o 9 % ($p = 0,041$) a KV mortalita byla snížena dokonce o 18 % ($p = 0,027$). Sartan a hydrochlorotiazid byly použity např. ve studiích LIFE

(Losartan Intervention For Endpoint reduction) a SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in Elderly hypertensives), v nichž byl prokázán jejich dobrý efekt. Do studie LIFE bylo zařazeno skoro 10 tisíc hypertoniků s neuspokojivou kompenzací hodnot krevního tlaku a hypertrofií levé komory srdeční. Pacienti byli randomizováni na léčbu losartanem nebo atenolem s možností přidání hydrochlorotiazidu a dalších antihypertenziv, pokud nedošlo ke kompenzaci arteriální hypertenze. Kombinace losartan + hydrochlorotiazid byla významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorotiazid ve snížení počtu zejm. cévních mozkových příhod (o 25 %) a nově vzniklého diabetu. Pozitivní účinky kombinace sartanu a diuretika byly nejmarkantnější u pacientů s diabetem (13).

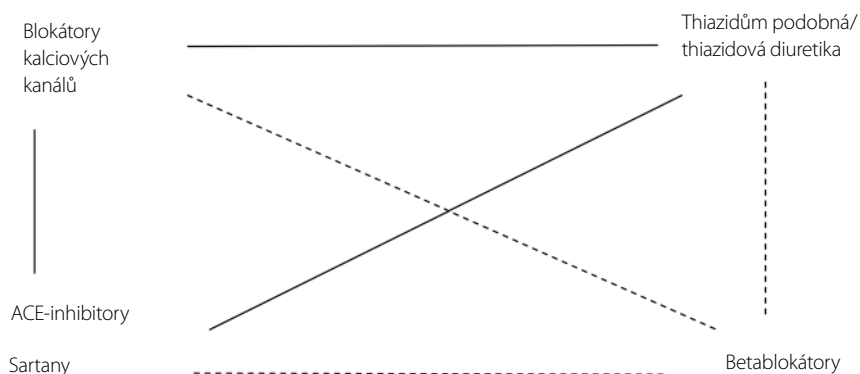
Dvojkombinace ACEi/sartan + betablokátor je vhodná spíše u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo chronickým srdečním selháním. I přes podobný mechanismus účinku je doporučována kombinace blokátorů kalciových kanálů a diuretik na základě výsledků studie COPE (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events), kdy přidání sartanu, diuretika nebo betablokátoru ke stávající léčbě blokátorem kalciových kanálů u více než 3000 neuspokojivě kompenzovaných hypertoniků ve věku 45–80 let mělo za následek stejný antihypertenze účinek i výskyt KV příhod ve sledování s mediánem 3,6 roku. Je třeba poznamenat, že i v této studii byl prokázán příznivý metabolický profil kombinace sartan + blokátor kalciového kanálu, kdy při této léčbě byl statisticky významně nižší výskyt nového diabetes mellitus v porovnání s kombinací blokátoru kalciového kanálu s betablokátorem (14).

Na základě výsledků výzkumů porovnávajících účinek antihypertenziv na parametry glycidového metabolismu, vč. výše uvedené studie ASCOT, není kombinace betablokátoru a diuretika současnými odbornými doporučeními indikována pro svůj negativní metabolický účinek. Další dvojkombinace patří k terapii u specifických patologií (alfa- +

Tab. 1. *Vhodné kombinace antihypertenziv dle specifických situací (dle 8)*

Dvojkombinace	Vhodné užití
ACE-inhibitor/sartan + blokátor kalciových kanálů	Nejširší využití – hypertenze s vysokým KV rizikem, zvláště spojená s manifestní aterosklerózou, nefropatií, diabetes mellitus a metabolickým syndromem
ACE-inhibitor/sartan + sulfonamidové nethiazidové/thiazidové diuretikum	Hypertenze ve stáří, stav po CMP (indapamid), hypertenze spojená s hypertrofií levé komory, hypertenze u diabetes mellitus 2. typu a nefropatie
ACE-inhibitor/sartan + beta-blokátor	Hypertenze u ischemické choroby srdeční a/nebo u srdečního selhání (bisoprolol, metoprolol ZOK, nebivolol, karvedilol)
Alfa-blokátor + beta-blokátor	Hypertenze při femochromocytomu

Obr. 1. Vhodné kombinace antihypertenziv (dle 8)



betablokátor u feochromocytomu), některé jsou i kontraindikovány (ACEi + sartan pro vyšší riziko nežádoucích účinků léčby nebo verapamil + betablokátor pro riziko závažné bradykardie/AV blokády vyššího stupně) (8). Vhodné kombinace a indikace ukazuje obrázek 1 a tabulka 1.

Důvody pro užívání fixních kombinací

Základním kamenem léčby arteriální hypertenze jsou jistě opatření týkající se životosprávy pacientů. Extrémně důležité je, aby byli nemocní poučeni o své chorobě, pozitivních účincích užívaných léků a současně možných negativech, pokud nebudou doporučenou medikací užívat. Z jedné strany sice máme důkazy o prospěšnosti užívání několika molekul současně, ale nutnost užívat větší počet tablet může přispívat k nedostatečné adherenci k léčbě – zejména u starších osob s více komorbiditami. V léčbě arteriální hypertenze i dyslipidemie byla prokázána pozitivní korelace mezi adherencí k léčbě a kontrolou onemocnění. V managementu léčby těchto onemocnění je potřeba uplatnit co nejvíce strategií, které adherenci k léčbě zvyšují. Kromě výše uvedeného důkladného poučení pacienta je velmi výhodné užití fixních kombinací léčiv – tzn. spojení účinných látek v jedné tabletě. Podávání totožných léků ve fixní kombinaci je asi 1,5x účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách (15). Víme tedy, že adherence k léčbě je nepřímo úměrná právě počtu tablet, které pacienti užívají a také počtu denních dávek léku. Bylo prokázáno, že při podávání tří léků je udávána compliance kolem 60 %, kdežto při užívání jednoho léku kolem 80 %. Jestliže tedy budeme využívat např. fixní kombinaci tří léků v jedné tabletě, zvýšíme compliance asi o 20 %.

Aktuálně je českém trhu dostupná široká plejáda ACEi a sartanů různé síly kombinovaných v jedné tabletě s hydrochlorothiazidem. Indapamid je

ve fixní dvojkombinaci dostupný pouze s perindopilem. Aktuálně platná odborná doporučení preferují indapamid a chlorthalidon (thiazidům podobná diuretika) před hydrochlorothiazidem z důvodu většího antihypertenzního účinku a vlivu na snížení KV rizika v porovnání s hydrochlorothiazidem. K dispozici jsou i ACEi a sartany ve fixní kombinaci s blokátory kalciových kanálů (nejčastěji amlodipin). V jedné tabletě je dostupná i kombinace blokátorů kalciových kanálů s betablokátory, kombinace ACEi a betablokátoru a dvojkombinace diuretik (chlorthalidon + amilorid). Trojkombinace antihypertenziv by měla vždy obsahovat diuretikum. Za trojkombinaci s nejširším použitím je považováno podávání ACEi/sartanu, blokátoru kalciového kanálu a diuretika. Jako fixní trojkombinace je k dispozici perindopril/amlodipin/indapamid.

Důkazy pro farmakoterapii dyslipidemie u hypertoniků ze studie ASCOT

Arteriální hypertenze a dyslipidemie jsou dva nejčastější KV rizikové faktory zvyšující riziko úmrtí našich pacientů. Je známo, že až 70 % hypertoniků trpí současně nějakou formou dyslipidemie. Základem terapie budou vždy režimová opatření (dieta, pohyb, nekouření...). Pacienti musí být opakovaně edukováni o nutnosti dodržování režimových opatření a užívání farmakoterapie.

Výše uvedená studie ASCOT přinesla i odpověď na otázku výhodnosti kombinace léčby arteriální hypertenze a dyslipidemie. V její „lipid lowering arm“ (ASCOT-LLA) bylo zařazeno více než 10 000 pacientů, jejichž celkový cholesterol byl 6,5 mmol/l a méně. Tito pacienti byli randomizováni k užívání 10 mg atorvastatinu denně nebo k užívání placeba. Výskyt primárního sledovaného ukazatele, tj. nefatálního infarktu myokardu a fatální ischemické choroby srdeční byl při léčbě atorvastatinem tak markantně sní-

žen již v průběhu plánovaného sledování studie, že studie byla předčasně ukončena po uplynutí střední doby sledování 3,3 roku (16). Pacientům byla nabídnuta možnost pokračovat v užívání atorvastatinu do ukončení celé studie ASCOT, resp. její fáze BPLA, tj. dalších 2,2 roku a celkem tedy 5,5 roku (17). Po 3,3 letech bylo u pacientů užívajících atorvastatin významně nižší riziko výskytu primárního sledovaného ukazatele (nefatální infarkt myokardu a fatální ischemická choroba srdeční) o 36 % ($p = 0,0006$) v porovnání s pacienty na placebo. Po 5,5 letech na konci sledování zůstalo snížení relativního rizika primárního sledovaného ukazatele nezměněno (36 %, $p < 0,0001$). Relativní riziko pro sekundární ukazatele bylo sníženo u pacientů užívajících atorvastatin jak po 3,3 letech, tak po 5,5 letech. Jednalo se o všechny KV příhody a výkony (23 % vs. 19 % po 5,5 letech), koronární příhody celkem (29 % vs. 27 %), fatální i nefatální cévní mozkové příhody (21 % vs. 23 %) a celkovou mortalitu (13 % vs. 15 %). Atorvastatin snižoval ve srovnání s placebem celkový cholesterol o 1,3 mmol/l ve 12 měsících a o 1,1 mmol/l ve třech letech sledování.

Výsledky dvouletého prodloužení studie ASCOT-LLA podporují hypotézu, že u pacientů s vysokým KV rizikem je důležité včasné zahájení a dlouhodobé podávání léčby statiny. Na základě výsledků této studie byla vytvořena fixní dvojkombinace amlodipinu s atorvastatinem a později fixní trojkombinace obsahující navíc perindopril.

Terapie dyslipidemie statinem (nejen) u hypertoniků je indikována dle výše celkového KV rizika stanoveného dle systému SCORE (odhad deseti-letého kumulativního rizika první fatální aterosklerotické příhody) a podle hodnot lipidogramu, dle aktuálně platných odborných doporučení (18, 19).

Závěr

Většina hypertoniků potřebuje ke kompenzaci arteriální hypertenze jako jednoho z nejvýznamnějších KV rizikových faktorů kombinaci antihypertenziv. Fixní kombinace zlepšují adherenci k léčbě a její účinnost. (Fixní) dvojkombinací lze zahájit farmakoterapii hypertenze už od hodnot krevního tlaku 140/90 mmHg. Koincidence arteriální hypertenze a dyslipidemie je velmi častá. Intervence dyslipidemie farmakoterapií u hypertoniků se řídí výší jejich celkového KV rizika.

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(11): 2196–2203.
2. 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(1): 213–220.
3. Peters R, Beckett N, Forrete F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in Very Elderly Trial cognitive function assessment. *Lancet Neurol* 2008; 7(8): 683–689.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force dokument. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121–2158.
5. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–2020.
6. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2010; 12(9): 666–677.
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(3): 290–300.
8. Widimský J Jr., Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiologická prevence* 2018; 7(Suppl.): 2–22.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953–2041.
10. 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): multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895–906.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
12. 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(9590): 829–840.
13. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. 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 Mar 23; 359(9311): 995–1003.
14. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011; 29(8): 1649–1659.
15. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120(8): 713–719.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
17. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008; 29: 499–508.
18. Janský P, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor et Vasa* 2017; 59: e389–e415. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017300371>
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016; 37: 2999–3058. Dostupné z: https://www.escardio.org/static_file/escardio/Guidelines/publications/DYSLIPguidelinesdyslipidemias-FT.pdf