

Léčba arteriální hypertenze v roce 2022

MUDr. Alena Krajčoviechová, Ph.D.

Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

V kazuistice prezentujeme pacienta se středně těžkou arteriální hypertenzí a středním kardiovaskulárním rizikem. V prvním kroku terapie hypertenze byla použita kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátoru kalciového kanálu. Uspokojivá kontrola krevního tlaku byla dosažena do necelých 3 měsíců. Zahájení terapie hypertenze pomocí dvojkombinace je díky zlepšení adherence a kontroly krevního tlaku důležitým předpokladem úspěchu léčby, přičemž výběr léčiv by měl být založen na co možná nejvyšší kardiovaskulární protekci. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu snižují hladinu angiotenzinu II a současně zvyšují hladiny vazodilatačního peptidu bradykininu. To má vedle spolehlivého antihypertenzního účinku příznivý vliv na endoteliální funkci, fibrinolýzu a aterogenezi. Kombinace perindoprilu a amlodipinu, a to jak volná, tak fixní, je dobře tolerovaná, vede efektivně a rychle k dosažení kontroly krevního tlaku a disponuje robustními daty o dlouhodobé kardiovaskulární protekci.

Klíčová slova: adherence, doporučení, fixní kombinace, kardiovaskulární riziko, zahájení terapie.

Treatment of arterial hypertension in 2022

A case report of middle-aged man with grade II hypertension and moderate cardiovascular risk is presented. Combination of angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers was used as initial step of the pharmacotherapy. Hypertension control was reached within 3 months. Initiation of the therapy using dual combination of antihypertensive drugs is an essential requirement for the successful treatment endorsed by guidelines, while the choice of the drugs should consider the best possible cardiovascular protection. Combination of perindopril and amlodipine, both free and fixed, is well tolerated, well adhered, and provides long-term cardiovascular protection beyond obvious blood pressure lowering effect.

Key words: adherence, cardiovascular risk, fixed combination, guidelines, initiation of therapy.

Kazuistika

45letý pacient byl referován praktikem na naše pracoviště pro záchyt vysokého krevního tlaku (TK) při ambulantním vyšetření, kdy měřená hodnota TK byla 160/90 mm Hg. Matka pacienta (68 let) se léčila s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, o otci (69 let) nebyla podrobnější anamnéza známá. Sourozenci a 2 děti byli zdraví. V osobní anamnéze pacienta byly běžné dětské nemoci. Z interních nemocí byla pacientovi již ve 42 letech diagnostikována arteriální hypertenze, pro kterou užíval cca po dobu 1 roku betaxolol 20 mg. K vysazení medikace došlo po cílené redukci tělesné hmotnosti a údajně normalizaci TK. Příležitostného

kouření zanechal před 12 lety a alkohol konzumoval střídavě. Alergiemi netrpěl. Pracoval jako policista ve vedoucí pozici a žil v domě s rodinou. I přes svoji tělesnou rozložitost se věnoval sportovním aktivitám – turistika, kolo, rekreační běh, posilovna, a to většinou nárazově. Na kardiovaskulární (KV) symptomy si nestěžoval.

Při vstupním vyšetření měřil pacient 190 cm a vážil 142 kg (BMI 39,3 kg/m²; obezita 2. stupně), obvod jeho pasu byl 118 cm. Průměrná hodnota TK v sedě získaná z 2. a 3. měření po 5 minutách klidu byla 164/92 mm Hg, přičemž hodnoty se na obou horních končetinách významně nelišily. Diagnózu hypertenze potvrdila 24hodi-

nová monitorace TK s průměrem všech měření 166/97 mm Hg, denních měření 174/97 mm Hg a nočních měření 156/95 mm Hg. Na 12svodovém EKG byl nález inkompletní blokády pravého Tawarova raménka bez dalších pozoruhodností. Transthorakální echokardiografie byla kromě hraniční velikosti pravé síně bez hrubší morfologické nebo funkční patologie. Sonografie krčních tepen odhalila rozšíření intimo-mediální tloušťky (IMT) 1,3 mm v karotické bifurkaci vlevo. Parametry renálních funkcí, poměru albumin/kreatinin v moči a mineralogramu byly ve fyziologickém rozmezí. Glykemie byla 5,7 mmol/l, celkový cholesterol 3,9 mmol/l, LDL-cholesterol



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Alena Krajčoviechová, Ph.D., alena.krajcoviechova@email.cz

Centrum kardiovaskulární prevence 1. lékařské fakulty UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice

Videňská 800, 140 59 Praha

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(1):74-76

Článek přijat redakcí: 21. 1. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 1. 2022

2,4 mmol/l, HDL-cholesterol 0,9 mmol/l a tri-glyceridy 1,26 mmol/l. Vyšetření očního pozadí bylo s normálním nálezem. Odhad desetiletého rizika úmrtí z KV příčin stanovený dle tabulek SCORE byl 1 %, tzn. střední riziko. Toto riziko bylo dále zvýšeno přítomností obezity. Pacient byl poučen o racionální životosprávě a byla mu doporučena konzultace výživového poradce, kterou však odmítl. Vzhledem ke středně těžké arteriální hypertenzi byla současně s doporučením o úpravě životního stylu zahájena farmakoterapie, a to pomocí kombinace 5 mg perindoprilu + 5 mg amlodipinu.

Další ambulantní kontrola byla naplánována za 1,5 měsíce. Při této kontrole byla měřená hodnota TK 142/86 mm Hg a terapie byla navýšená na fixní kombinaci 10 mg perindoprilu + 5 mg amlodipinu.

Při kontrolním měření v odstupu necelých 3 měsíců od vstupního vyšetření byla průměrná hodnota TK 124/74 mm Hg. Uspokojivá kontrola hypertenze byla potvrzena 24hodinovou monitorací TK s průměrem všech měření 122/68 mm Hg, denních měření 132/72 mm Hg a nočních měření 111/58 mm Hg. Pacient redukoval svou hmotnost o 5 kg a vážil 137 kg.

Více než jeden rok po zahájení terapie pacient nadále užíval fixní kombinaci 10 mg perindoprilu + 5 mg amlodipinu, medikaci dobře toleroval a dosahoval cílové hodnoty TK. Tělesnou hmotnost se mu dál nepodařilo redukovat a při poslední kontrole vážil 137 kg.

Proč zahájit farmakoterapii arteriální hypertenze nejlépe pomocí fixní kombinace?

Dle posledních doporučení Evropské společnosti pro arteriální hypertenzi z roku 2018 má být terapie zahajována dvojkombinací antihypertenziv v jedné tabletě, a to i v případě mírné hypertenze. Pouze u pacientů s mírnou hypertenzí a současně s nízkým KV rizikem a starších křehkých osob je doporučeno použít na začátku monoterapii. Navíc u pacientů se středně těžkou a těžkou hypertenzí by měla být kontrola TK dosažena již do tří měsíců od zahájení terapie (1). Doporučení zahajovat farmakoterapii rovnou dvojkombinací, nejlépe v jedné tabletě, je podloženo několika důvody:

1. TK je regulován vícero patofyziologickými mechanismy, a proto většina pacientů potřebuje kombinaci minimálně dvou antihypertenziv s komplementárním mechanismem účinku (2). V současné době je ale v České republice léčeno kombinačně pouze 64 % pacientů (3).
2. Kombinační terapie vede efektivněji a rychleji k dosažení kontroly TK. Bylo zjištěno, že kombinační terapie dvou antihypertenziv má přibližně pětikrát vyšší antihypertenzní účinnost ve srovnání se zdvojnásobením dávky jednoho antihypertenziva (4). To může mít významné klinické důsledky, jak např. ukázala italská populační studie, ve které ve srovnání s monoterapií terapie zahájená fixní dvojkombinací antihypertenziv snížila riziko hospitalizace pro KV onemocnění v průběhu 1 roku o 15–21 % (5).
3. Použití fixních kombinací antihypertenziv oproti volným kombinacím zlepšuje adherenci k terapii o 21 % a dlouhodobou perzistenci k terapii o 54 % (6), a může potenciálně zlepšit kontrolu TK (7) i ovlivnit prognózu pacienta (8, 9). Metaanalýza 44 studií ukázala, že ve srovnání s volnou kombinací fixní kombinace stejných antihypertenziv nejenomže zlepšuje adherenci a perzistenci k léčbě, ale také snižuje systolický TK v průměru o 4 mm Hg a diastolický TK o 1,5 mm Hg (7).

Proč volit v iniciačním kroku kombinaci s perindoprilem

Snížení KV rizika je primárním cílem terapie arteriální hypertenze. Ta by proto měla být vedena antihypertenzivy, které z dlouhodobého hlediska ovlivňují KV prognózu (1). Poslední doporučení Evropské kardiologické společnosti pro KV prevenci z roku 2021 kladou ještě větší důraz na snižování KV rizika a zmiňují, že Česká republika se řadí mezi země s vysokou KV mortalitou (10).

Vzhledem k evidenci o snížení KV rizika jsou preferovanou dvojkombinací v iniciační fázi terapie vždy inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II typu 1 (nazývané také sartany), společně s blokátorem kalciového kanálu (BKK) nebo diuretikem. Doporučení Evropské společnosti pro arteriální hypertenzi z roku 2018 považují ACE-I a sartany při terapii hypertenze za rovnocenné (1). Avšak doporu-

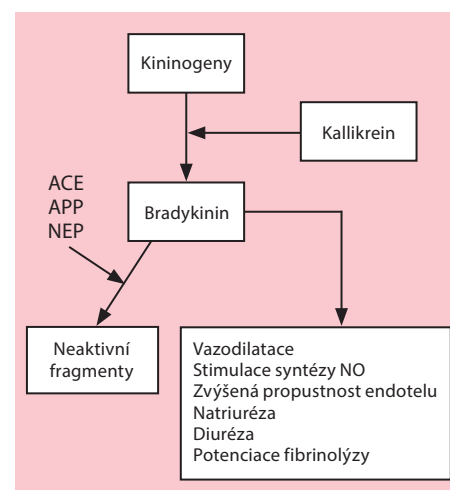
čení Evropské kardiologické společnosti pro diabetes, prediabetes a KV onemocnění z roku 2019 již vyhrazují použití sartanů pro pacienty, kteří netolerují ACE-I (11). Toto doporučení je založeno na odlišném mechanismu inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí ACE-I a sartanů, a taktéž na jejich odlišném efektu na KV riziko (12, 13).

Vedle inhibice konverze angiotenzinu I na angiotenzin II je pro ACE-I specifická blokáda degradace bradykininu na neaktivní fragmenty (obrázek 1). Léčba pomocí ACE-I proto vede ke zvýšení hladin bradykininu, což je silný vazodilatační peptid, a to dále zesiluje antihypertenzní účinky ACE-I. Navíc bradykinin potencuje fibrinolýzu a stimuluje syntézu oxidu dusnatého, a má tak příznivý vliv na endoteliální funkci a aterosogenezi (12).

Léčba pomocí sartanů neovlivňuje kininovou kaskádu. Avšak chronická blokáda receptorů pro angiotenzin II typu 1 vede k významnému zvýšení plazmatické koncentrace angiotenzinu II s potenciálně mitogenními, prozánětlivými a profibrotickými účinky, které se mohou uplatňovat nadměrnou stimulací jeho dosud dostupných receptorů (12).

Příznivé zkušenosti ACE-I, a to především perindoprilu v terapii arteriální hypertenze byly potvrzeny v řadě morbi- mortalitních studií. Perindopril je v klinické praxi používán již 28 let a je velmi dobře tolerovaný.

Obr. 1. Bradykinin je silný vazodilatační peptid. ACE je hlavním enzymem metabolizujícím bradykinin v lidské krevní plazmě na neaktivní fragmenty. Léčba pomocí ACE-I proto vede ke zvýšení hladin bradykininu.



ACE = angiotenzin konvertující enzym; APP = aminopeptidáza P; NEP = neutrální endopeptidáza; NO = oxid dusnatý. Převzato a upraveno podle (12).

Jeho pomalý nástup a dlouhá doba účinku vysvětlují nízkou četnost hypotenze v úvodu terapie a umožňují dávkování jednou denně. V randomizovaných studiích perindopril významně snižoval celkovou a KV mortalitu, výskyt nefatálních KV příhod, a to včetně infarktu myokardu a srdečního selhání (14, 15, 16).

Důvody pro fixní kombinaci perindoprilu s amlodipinem

Nejvíce preferovanou dvojkombinací dle posledních doporučení České společnosti pro hypertenzi jsou ACE-I + BKK (2).

Použití kombinace perindoprilu a amlodipinu je založeno na výsledcích studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), ve které vedla terapie amlodipin + perindopril ve srovnání s terapií atenolol + thiazid v průběhu 5,5 roku jak k významnému poklesu TK a KV příhod, tak i celkové a KV mortality (17). Navazující studie ASCOT-LEGACY poskytuje jedinečná data o dlouhodobé KV protekci a bezpečnosti terapie amlodipin + perindopril pro klinickou praxi (18). Po 16 letech sledování

byl u osob léčených kombinací amlodipin + perindopril prokázán významný pokles KV mortality. Tento efekt přetrvával i po 20 letech sledování (tzn. 15 let od ukončení studie ASCOT), kdy měli osoby léčené kombinací amlodipin + perindopril pořád nižší výskyt fibrilací síní, ischemické choroby srdeční a KV příhod (19).

Efektivitu a rychlost dosažení kontroly TK pomocí fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu v klinické praxi potvrdila slovenská prospektivní studie. Pacienti s nedostatečnou kontrolou TK na terapii jakýmkoliv ACE-I a/nebo BKK byli převedeni na fixní kombinaci perindopril + amlodipin 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg anebo 10 mg/10 mg. Po třech měsících léčby dosáhlo účinnou kontrolu TK 84 % pacientů s mírnou hypertenzí a 52 % pacientů s těžkou hypertenzí. Současně u pacientů s těžkou hypertenzí byl pozorován alarmující pokles systolického TK v průměru o 45 mm Hg a diastolického TK o 20 mm Hg (20).

Podstatou efektivity kombinace perindoprilu a amlodipinu je synergie jejich účinků. To znamená, že účinek kombinace je

větší než aditivní účinek každého léčiva samostatně a vede k intenzivnější vazodilataci. Vazodilatace indukovaná amlodipinem vede ke stimulaci RAAS a sympatického nervového systému. Naproti tomu, perindopril má na RAAS a na sympatický nervový systém opačný efekt. Perindopril také snižuje intenzitu a výskyt periferních otoků spojených s užíváním amlodipinu. Amlodipin indukuje prekapilární vazodilataci a zvyšuje tak kapilární hydrostatický tlak, zatímco perindopril indukuje postkapilární vazodilataci, což usnadní odtok krve a redukuje otok.

Závěr

Použití fixní dvojkombinace již v rané fázi terapie arteriální hypertenze je opodstatněným trendem, který nabízí spolehlivější kontrolu krevního tlaku, významně zlepšuje spolupráci pacienta a může příznivě ovlivnit kardiovaskulární prognózu. Důležitost včasného zahájení i správného výběru antihypertenzní terapie zdůrazňuje jedinečná studie ASCOT-LEGACY. Z tohoto hlediska se použití fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu v terapii arteriální hypertenze ukazuje jako nadmíru prospěšné.

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
- Widimsky J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2018;Suppl.:19.
- Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic: the Czech MONICA and Czech post-MONICA studies. *PlosOne*. 2019;37:e47.
- 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.
- Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(40):3654-3661.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407.
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705.
- Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Current medical research and opinion*. 2017;33(10):1783-1787.
- Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018;15(6):e1002584.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255-323.
- Lévy BI, Mourad JJ. Renin Angiotensin blockers and cardiac protection. From basis to clinical trials. *Am J Hypertens*. 2021 Jul 15;hpab108.
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174:773-785.
- Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:15-29.
- Conconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study; PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73:237-246.
- Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010;159(5):795-802.
- Dahlof 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(9489):895-906.
- 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 (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10153):1127-1137.
- Gupta A, Whiteley W, Godec T, et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-LEGACY. *J Hypertens*. 2021;39:e8.
- Hatala R, Pella D, Hatalová K, et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investig*. 2012;32(9):603-612.