

Léčba hypertenze fixní kombinací – nové důkazy

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

V doporučených postupech pro léčbu hypertenze jsou uvedeny kombinace různých antihypertenziv. Účinek těchto léků se mnohdy potencuje. Je však potřeba si uvědomit riziko nižší adherence pacienta při nutnosti užívat více tablet. K dispozici je řada fixních kombinací, jejichž výhodou je snazší užívání, a tedy vyšší pravděpodobnost adherence pacienta s léčbou. Adherence je jistě problémem u hypertoniků, neboť onemocnění je chronické, často bez subjektivních obtíží a dosažení cílového tlaku vyžaduje většinou kombinační léčbu. V roce 2008 byly publikovány nové studie týkající se kombinační léčby hypertenze, které mají důležitý dopad na každodenní praxi a mohou pozitivně ovlivnit léčbu našich pacientů.

Klíčová slova: hypertenze, kombinační léčba, fixní kombinace.

Treatment of hypertension with a fixed combination. New evidence.

The guidelines for treatment of hypertension list combinations of various antihypertensives. The effect of these drugs is commonly potentiated. However, one needs to realize the risk of lower patient adherence while having to take multiple tablets. A number of fixed combinations are available that are easier to use and, thus, patient adherence to treatment is more likely. Adherence certainly is a problem in hypertensives since the condition is chronic, often symptomless, and reaching the target pressure mostly requires combination therapy. In 2008, new studies concerning the combination therapy for hypertension were published that have a major impact on everyday practice and may positively affect the treatment of our patients.

Key words: hypertension, combination therapy, fixed combination.

Interní Med. 2009; 11(9): 369–375

Léčba arteriální hypertenze je kombinací nefarmakologické a farmakologické léčby. Pokud nefarmakologickou léčbou nedosáhneme normalizace krevního tlaku (TK), pak je třeba zahájit léčbu farmakologickou. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze z roku 2007 zdůraznila nutnost dosažení cílových hodnot krevního tlaku, a to většinou s využitím kombinace antihypertenziv (1). Ve velkých klinických studiích bylo monoterapií kontroly hypertenze dosaženo u 20 % nemocných (2). Nedosáhneme-li normalizace krevního tlaku monoterapií, je vhodnější kombinovat lék s antihypertenzivem jiné třídy než zvyšováním dávky monoterapie. Zvýšení dávky může vést častěji ke vzniku výraznějších nežádoucích účinků léku (3).

Navzdory pokrokům ve farmakoterapii zůstává značné procento nemocných, kteří jsou léčeni nedostatečně. Doporučených hodnot systolického a diastolického krevního tlaku (TK < 140/90 mm Hg) dosáhne pouze asi 34 % hypertenzních pacientů. Tyto údaje jsou nepříznivé, vzhledem k tomu, že vztah mezi výší kardiovaskulárního rizika a hodnotou krevního tlaku je zásadní, snížení hodnot krevního tlaku vede ke snížení incidence infarktu myokardu o 20–25 %, srdečního selhání o více jak 50 % a cévní mozkové příhody o 35–40 %. Správná léčba hypertenze rovněž omezuje rizi-

ko nově vzniklého diabetes mellitus (přibližně 2,5krát vyšší riziko u pacientů s hypertenzí) a pomáhá předcházet rozvoji diabetických komplikací (4).

V kombinační léčbě hypertenze využíváme léky s 24hodinovým působením z následujících důvodů:

- adherence nemocných k léčbě je lepší při dávkování 1x denně
- kontrola hypertenze je kontinuální
- riziko koronární příhody i cévní mozkové příhody je nejvíce vyjádřeno v ranních hodinách, proto chceme, aby léčba zabránila rannímu vzestupu TK (3).

Indikace ke kombinační léčbě

Podle nových směrnic diagnostiky a léčby hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti 2007 je kombinační léčba indikována u těchto skupin hypertoniků:

- u nichž systolický TK přesahuje cílové hodnoty systolického TK o 20 mmHg nebo diastolický TK přesahuje cílové hodnoty diastolického TK o 10 mmHg
- nemocní, jejichž cílové hodnoty TK jsou < 130/80 mmHg
- nemocní s diabetes mellitus
- nemocní s metabolickým syndromem
- nemocní s poškozením cílových orgánů

- nemocní s ledvinným nebo kardiovaskulárním onemocněním (pacienti s ICHS, pacienti po CMP)
- pacienti s rizikem podle SCORE $\geq 5\%$ (3)

Fixní kombinace

Fixní kombinace mají výhodu v tom, že snižují počet tablet užívaných nemocnými, ale jejich hlavní výhodou je skutečnost, že obsahují často nižší dávky jednotlivých antihypertenziv.

Jak by měla vypadat ideální fixní kombinace:

- kombinace dvou léků s dlouhodobým účinkem
- dávkování obou složek 1x denně
- přídatný antihypertenzní účinek, ovlivňující různé patogenetické mechanismy

Indikace fixní kombinace:

- je indikována u mírné a středně těžké hypertenze
- nevýhoda: obtížná titrace dávek jednotlivých léků

Výhodné kombinace:

- ACE inhibitor s diuretikem
- AT1-blokátor s diuretikem
- ACE inhibitor s blokátorem kalciového kanálu
- AT1-blokátor s blokátorem kalciového kanálu

Tabulka 1. Fixní kombinace inhibitoru ACE a diuretika registrovaná v ČR

Ramipril + hydrochlorothiazid
■ Amprilan H 2,5/12,5 tbl., 2,5 mg ramiprilu + 12,5 mg HCTZ
■ Amprilan H 5/25 mg
■ Hartil-H 2,5/12,5 mg
■ Hartil-H 5/25 mg
■ Medoram Plus H 2,5/12,5 mg
■ Medoram Plus H 5/25 mg
■ Miril Plus H 2,5/12,5 mg
■ Miril Plus H 5/25 mg
■ Ramil H 2,5/12,5 mg
■ Ramil H forte 5/25 mg
■ Ramipril H 2,5/12,5 mg
■ Ramipril H 5/25 mg
■ Tritazide 2,5/12,5 mg
■ Tritazide 5/25 mg
Perindopril + indapamid
■ Prestarium Combi tbl., 4 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu
■ Prestarium Neo Combi, 5 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu
■ Prenewel 2/0,625 mg
■ Prenewel 4/1,25 mg
Cilazapril + hydrochlorothiazid
■ Inhibace plus tbl., 5 mg cilazaprilu + 12,5 mg HCTZ
Quinalapril + hydrochlorothiazid
■ Accuzide tbl., 10 mg quinalaprilu + 12,5 mg HCTZ
■ Accuzide 20/12,5 mg
■ Stadaress 10/12,5 mg
■ Stadaress 20/12,5 mg
Fosinopril + hydrochlorothiazid
■ Foprin Plus H 20/12,5 mg
Enalapril + hydrochlorothiazid
■ ENAP-H tbl., 10 mg enalaprilu + 25 mg HCTZ
■ ENAP-HL 10/12,5 mg
■ Berlipril H 10/25 mg

Výhody terapie fixní kombinací:

- zlepšení odpovědi na terapii
- větší účinnost
- lepší snášenlivost
- modifikace ve farmakokinetice
- zlepšení compliance
- nižší náklady

Oproti USA je u nás využití fixní kombinace nižší. Mají na to vliv některé dříve vzniklé kombinace, které nebyly ideální. Není vhodné kombinovat lék s krátkým a s dlouhým poločasem působení (3).

Je žádoucí, aby většina hypertoniků byla léčena kombinační léčbou. Velmi výhodná je kombinace inhibitorů osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) s diuretiky thiazidové řady nebo s indapamidem. Léčba diuretiky navodí volumovou depleci a sníží koncentraci natria, což vede k aktivaci systému RAA. ACE inhibitory působí

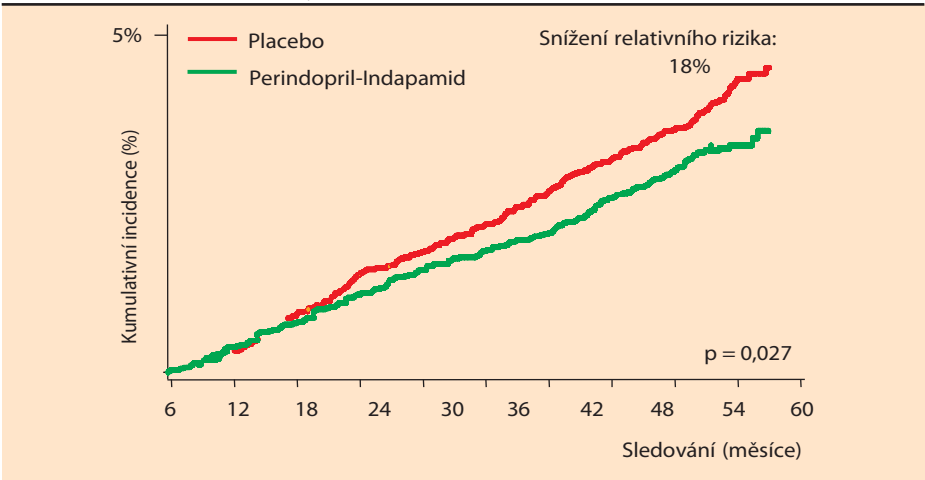
synergicky a lze tak dosáhnout výrazného snížení hypertenze, které je více než aditivní.

Význam intenzivní léčby hypertenze u diabetiků kombinací ACE inhibitoru a indapamidu

Studie HOT prokázala u hypertoniků s diabetem, že snížení diastolického tlaku na hodnoty 80 mmHg vedlo k polovičnímu výskytu velkých kardiovaskulárních příhod v porovnání se skupinou, u níž byl diastolický tlak snížen jen na hodnoty 90 mmHg (5). Tento náález je i v souladu se studií UKPDS, která rovněž prokázala menší výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků s agresivněji léčenou hypertenzí (6). Intenzivní léčba hypertenze u diabetiků snížila výskyt fatálních cévních mozkových příhod a srdečního selhání o více jak polovinu. Léčba hypertenze u diabetiků dokáže významně snížit výskyt aterosklerotických komplikací diabetu. Otázkou zůstalo, zda další snižování krevního tlaku povede k dalším příznivým účinkům. Na to měla odpovědět studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamiconN-MR Controlled Evaluation trial). Studie ADVANCE představuje největší studii u diabetiků 2. typu (7). Cílem studie bylo zjistit účinek snížení krevního tlaku a intenzivní kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM). Studie měla 2 větve: rameno snižující krevní tlak bylo randomizovanou, dvojitě slepou, placebo kontrolovanou studií, zatímco rameno zlepšené kontroly glykemie je prospektivní, randomizovanou, otevřenou studií se zaslepeným hodnocením parametrů. Snížení krevního tlaku se opíralo o fixní kombinaci inhibitoru ACE (perindopril) a diuretika (indapamid) v počáteční dávce 2,0 mg/0,625 mg denně, která se zvyšila po 3 měsících na dávku 4,0 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu denně, v porovnání s pla-

cebem. Cílem této části studie bylo zjistit účinky kombinace perindopril+indapamid u rizikových pacientů s DM. Do studie bylo zařazeno 11140 pacientů s DM 2. typu věkové skupiny nad 55 let, a to jak hypertoniků, tak i pacientů bez hypertenze. Podmínkou pro zařazení byla přítomnost alespoň jednoho z rizikových faktorů: věk 65 let a více, makrovaskulární nebo mikrovaskulární onemocnění v anamnéze, diagnostika infarktu myokardu (IM) stanovená před více než 10 lety, jiný závažný kardiovaskulární rizikový faktor. Průměrný krevní tlak na počátku studie činil 145/81 mmHg. Studie ADVANCE trvala 4,3 roku. V průběhu studie snížila aktivní léčba krevní tlak oproti placebo o 5,6/2,2 mmHg. Primární kombinovaný parametr byl léčbou významně snížen o 9%. Výskyt makro- nebo mikrovaskulárních příhod samotných vykazoval rovněž pokles, který však nebyl statisticky významný. Ze sekundárních parametrů bylo významné především snížení celkové mortality o 14%. Taktéž kardiovaskulární mortalita významně poklesla o 18% vlivem fixní kombinace perindoprilu s indapamidem (obrázek 1). Všechny koronární příhody byly významně sníženy o 14%. Z parametrů ledvinné funkce byl významně snížen výskyt nově vzniklé mikroalbuminurie o 21%. Studie ADVANCE přinesla důkazy o významu snížení TK na nižší hodnoty u diabetiků. Výsledky studie ADVANCE tak přinesly potvrzení významu cílových hodnot TK nižších než 130/80 mmHg u pacientů s diabetem. Rozdíl počtu úmrtí v obou skupinách byl sice nesignifikantní, nicméně s pozitivním trendem ve prospěch intenzivní léčby hyperglykemie, což je důležité v souvislosti s nedávno zveřejněnými kontroverzními výsledky studie ACCORD. Na rozdíl od ní byla léčba hyperglykemie ve studii ADVANCE řízena podle glykemie nalačno a cílového HbA_{1c} bylo dosahováno pozvolna, byla také použita jiná farmakoterapie (8).

Obrázek 1. ADVANCE: kardiovaskulární mortalita (The Advance Collaborative Group. Lancet 2007; 370: 529–840)



Triasyn®

ramipril/felodipin

Triasyn® – účinná kontrola krevního tlaku^{1,2}

Jediná fixní kombinace ACEI **RAMIPRILU** a BKK³

Zkrácená informace o přípravku TRIASYN®

Kombinované antihypertenzivum, ACE inhibitor ramipril 2,5 mg a kalciový blokátor felodipin 2,5 mg felodipinu nebo 5 mg ramiprilu a 5 mg felodipinu v 1 tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** arteriální hypertenze u pacientu nedostatečně reagující na monoterapii. **Dávkování:** 2,5 mg ramiprilu/2,5 mg felodipinu, možno zvýšit na 5 mg ramiprilu/5 mg felodipinu 1 x denně. Maximální denní dávka je 10 mg ramiprilu/10 mg felodipinu 1 x denně. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoliv složku přípravku a jiné ACE inhibitory, angioneurotický edém (i v anamnéze), hemodynamicky významná oboustranná stenóza renálních artérií, jednostranná stenóza renální artérie u solitární ledviny, hemodynamická nestabilita, kardiogaskulární šok, neléčené srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, cévní mozková příhoda, AV blok II. nebo III. st., těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením léčby vhodné upravit dehydrataci, hypovolemii nebo nedostatek solí. Zvláště v úvodu léčby nutno sledovat renální funkce a sérovou hladinu draslíku. Účinnost a bezpečnost podávání přípravku Triasynu u dětí nebyla dosud ověřena. Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Triasynu pacientům s poruchou renální funkce a s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min a dialyzovaným pacientům. Rovněž nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Triasynu pacientům s těžkou hepatální insuficiencí. **Interakce:** soli kalia, kalium šetřící diuretika. **Nežádoucí účinky:** hypotenze, suchý kašel, zhoršení renálních funkcí, hyperkalémie, periferní otoky, zrudnutí v obličeji (flush), palpitace, vzácné angioneurotický edém, bolest hlavy. **Uchovávání:** při teplotě do 25°C. **Balení:** 30 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** sanofi -aventis, s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** TRIASYN 2,5 mg/2,5 mg: 58/820/99-C, TRIASYN 5 mg/5 mg: 58/821/99-C. **Datum revize textu:** 2. 4. 2008 Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku. Jen na lékařský předpis. Převažně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Souhrn údajů o přípravku obdržíte na adrese: sanofi -aventis, s.r.o., Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6, tel. 233 086 111, fax 233 086 222.

Seznam použité literatury:

1. Herlitz H et al., The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study, Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 2158-2165
2. Doporučení pro léčbu hypertenze, verze 2007, Cor Vasa 2008;50(1):Kardio
3. AISLP, verze 2009.2

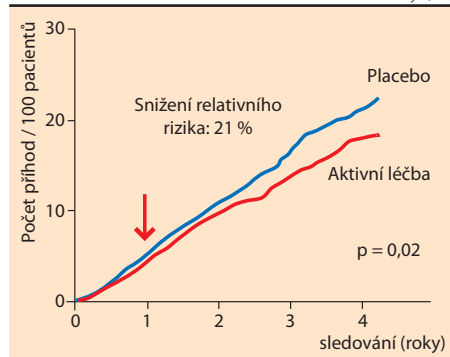
sanofi aventis

Protože na zdraví záleží.

Kombinační léčba u velmi starých osob

Dosud jsme neměli doklady o účinnosti a bezpečnosti léčby hypertenze u osob ve věkové skupině nad 80 let. Do studie SYST-EUR byli zařazeni pacienti ve věkové skupině 60 let a více a nebyl nalezen jasný vztah mezi věkem a účinností léčby na fatální a nefatální kardiovaskulární komplikace (9). Existovala však shoda, že pokud je hypertenze zjištěna před dosažením 80 let a je léčena, že se v léčbě pokračuje a nevysazuje se. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku nad 80 let máme zahájit antihypertenzní terapii. Byla proto zahájena studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Ve studii Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) se řešila otázka léčby hypertenze osob ve věku nad 80 let. Primárním cílem studie byl výskyt mozkových příhod (fatálních a nefatálních), s výjimkou TIA. Sekundární cíle zahrnovaly celkovou mortalitu, kardiovaskulární mortalitu, mortalitu na cévní mozkové příhody a jakékoliv srdeční selhání. Krevní tlak klesl v placebové větvi o 14,5/6,8 mmHg a v aktivně léčené skupině (perindopril + indapamid) o 29,5/12,9 mmHg. Studie byla z etických důvodů předčasně přerušena pro významně nižší celkovou mortalitu a nižší výskyt fatálních cévních mozkových příhod v aktivně léčené skupině po mediánu léčby 1,8 roku. Výsledky představují významný pokles celkové mortality o 21 % (obrázek 2). Také fatální cévní mozkové příhody byly aktivní léčbou významně sníženy o 39%. Aktivní léčba vedla také k významnému snížení výskytu srdečního selhání o 64%. Výskyt nežádoucích účinků byl významně nižší v aktivně léčené skupině oproti placebové, 358 vs. 448 ($p = 0,001$). Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze indapamidem, ke kterému byl u více než 70% pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních

Obrázek 2. HYVET: ovlivnění celkové mortality (10)



Tabulka 2. Fixní kombinace AT1-blokátoru a diuretika registrovaná v ČR

Losartan + hydrochlorothiazid
■ APO-Combilos 50/12,5 mg, 50 mg losartanu + 12,5 mg HCTZ ■ Giovax Plus H 50/12,5 mg ■ Giovax Plus H 100/25 mg ■ Lorista H 50/12,5 ■ Lorista H 100/25 mg ■ Losagen Combi 50/12,5 mg ■ Losaratio Plus H 50/12,5 mg ■ Lozap H tbl. 50/12,5 mg ■ Nopretens Plus H 50/12,5 mg ■ Prelow 50/12,5 mg ■ Prelow 100/25 mg
Kandesartan + hydrochlorothiazid
■ Atacand plus, 16 mg kandesartanu + 12,5 mg hydrochlorothiazidu
Olmesartan + hydrochlorothiazid
■ Olmetec Plus H, 20 mg olmesartanu + 12,5 mg hydrochlorothiazidu ■ Olmetec Plus H 20/25 mg
Telmisartan + hydrochlorothiazid
■ MicardisPlus 80/12,5 mg tbl., 80 mg telmisartanu + 12,5 mg HCTZ ■ PritorPlus 40/12,5 mg ■ PritorPlus 80/12,5 mg

mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání (10).

Výhodou fixní kombinace ACEI/AT1-blokátoru + diuretikum je zachování komplexních příznivých účinků inhibitoru ACE (kardioprotektivita, nefroprotektivita, příznivé metabolické působení) a potenciace antihypertenzního účinku.

Další vhodnou kombinací je inhibitor ACE s blokátorem kalciového kanálu. Zde se uplatní převážně vazodilatační účinek obou skupin, což je nejvýhodnější u starších hypertoniků se zvýšenou periferní rezistencí s endoteliální dysfunkcí, s aterosklerotickým postižením a sníženou cévní poddajností. Tento typ hypertoniků je v praxi nej-

Tabulka 3. Fixní kombinace inhibitoru ACE s blokátorem kalciových kanálů registrované v ČR

Trandolapril + verapamil
■ Tarka 180/2 mg tbl., 180 mg verapamilu + 2 mg trandolaprilu ■ Tarka 240/4 mg
Ramipril + felodipin
■ Triasyn 2,5/2,5 mg tbl., 2,5 mg ramiprilu + 2,5 mg felodipinu ■ Triasyn 5/5 mg
Perindopril + amlodipin
■ Prestance 5 mg/5 mg, 5 mg perindoprilu + 5 mg amlodipinu ■ Prestance 10/5 mg ■ Prestance 5/10 mg ■ Prestance 10/10 mg ■ Studie ACCOMPLISH

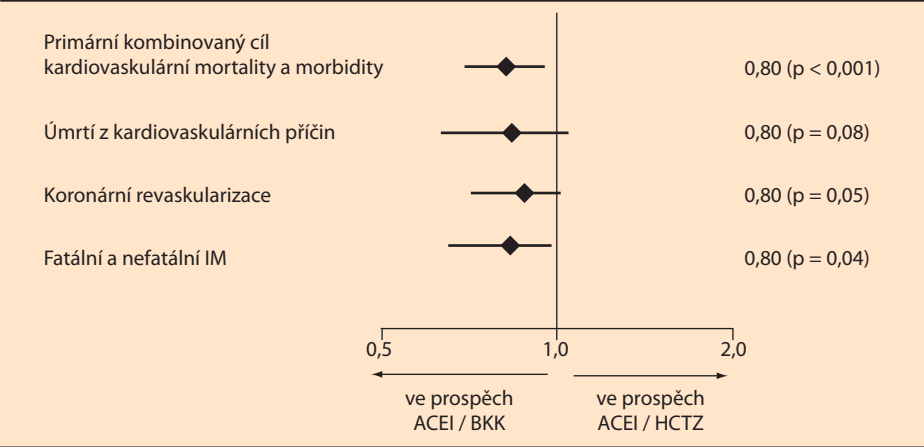
častější. Kombinace inhibitoru ACE s blokátorem kalciového kanálu byla v klinické studii výhodnější než kombinace klasických antihypertenziv, tj. betablokátor s diuretikem. Pro preferenci kombinace ACEI s blokátory kalciového kanálu svědčí výsledky studie ASCOT, kombinace amlodipinu s perindopilem vedla k významnému snížení mortality a morbidit ve srovnání s thiazidovým diuretikem a betablokátorem (11).

Studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) (12) byla prezentována v roce 2008 a přinesla výsledky vlivu benazeprilu (ACEI), podávaného v dávce 20–40 mg/den v kombinaci s hydrochlorothiazidem 12,5–25 mg/den nebo s amlodipinem (BKK) 5–10 mg/den, u více než 11 000 hypertoniků s neuspokojivou kontrolou TK (většina zařazených pacientů již byla léčena dvojkombinací antihypertenziv) a vysokým celkovým kardiovaskulárním rizikem.

I v této studii byla věnována velká pozornost starším hypertonikům, zhruba 40% zařazených osob bylo starších 70 let. Primárním sledovaným ukazatelem byla kombinace úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální iktus, hospitalizace pro ICHS, koronární revaskularizace a resuscitovaná náhlá srdeční smrt. Studie byla ukončena předčasně, protože skupina, která byla léčena kombinací benazeprilu s amlodipinem, měla významně lepší výsledky, přestože oba použité léčebné postupy snižovaly krevní tlak na srovnatelné hodnoty, 131,6/73,3 mmHg v léčebné větvi sledující vliv kombinace benazeprilu s amlodipinem a 132,5/74,4 mmHg ve větvi sledující kombinaci benazeprilu s hydrochlorothiazidem. Cílových hodnot krevního tlaku pod 140/90 mmHg nebo pod 130/80 mmHg dosáhlo 79% sledovaných hypertonických diabetiků a 82% sledovaných hypertoniků s renálním selháváním. Léčba benazeprilem v kombinaci s amlodipinem snížila absolutní riziko primárního sledovaného cíle o 2,2% ve srovnání s kombinací benazeprilu s hydrochlorothiazidem, což představuje snížení relativního rizika o 19,6% ($p < 0,001$). Stejný výsledek ve prospěch kombinace ACEI a BKK byl nalezen i při hodnocení sekundárního sledovaného cíle, který zahrnoval míru výskytu kardiovaskulární mortality, nefatálních infarktů myokardu a nefatálních iktů. Tato data ukazují na vhodnost kombinace ACEI a amlodipinu (obrázek 3).

Ve studii ACCOMPLISH byli sledováni vysoce rizikovití nemocní, mezi nimiž bylo 60% diabetiků. Při známém negativním metabolickém působení thiazidových diuretik na inzulínovou senzitivitu by právě vysoký podíl nemocných s diabetem

Obrázek 3. Výsledek studie ACCOMPLISH (12)



ve studii mohl vysvětlit překvapivě velký rozdíl mezi studii s osvědčenou léčbou kombinací ACEI a diuretika na jedné straně a kombinací ACEI a BKK na straně druhé. Jinými vysvětleními jsou relativně nižší dávka diuretika použita ve studii a také volba hydrochlorothiazidu, který nebyl ve studiích prokazujících kardiovaskulární benefity léčby thiazidy používán.

Studie ACCOMPLISH přináší důležitou informaci. Vysoce riziková nemocní (zejména diabetici) mají významný profit z kombinací léčby hypertenze založené na ACEI a BKK.

Novou je kombinace inhibitoru ACE (perindopril) s blokátorem kalciových kanálů (amlodipin), která je v současné době již uváděna u nás na trh. Obě účinné látky jsou široce využívány v léčbě nejen hypertenze, ale i stabilní ischemické choroby srdeční. O účelnosti této fixní kombinace jsme se měli možnost přesvědčit v řadě studií, přičemž pravděpodobně nejvýznamnější jsou studie ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) (11) a EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) (13).

Jednalo se o první přímé porovnání dvou antihypertenzních režimů s cílem prokázat rozdíl v celkové mortalitě a kardiovaskulární morbiditě. Studie zahrnovala soubor pacientů s hypertenzí (n = 19 257), u kterých byly další kardiovaskulární rizikové faktory. Pacienti byli randomizováni do skupiny léčené „moderními léky“ amlodipinem

a perindopilem a skupiny na „klasické terapii“ atenolem a bendroflumethiazidem. Cílovou hodnotou byl TK < 140/90 mmHg a u pacientů s diabetem < 130/80 mmHg. Rozdíl v kardiovaskulární i v celkové mortalitě mezi oběma skupinami byl statisticky významný ve prospěch kombinace perindopril + amlodipin a studie ASCOT byla předčasně ukončena s mediánem sledování 5,5 roku (tabulka 4). Rozdíl v mortalitě z jakékoliv příčiny byl 11 % ve prospěch skupiny perindopril + amlodipin, 24% rozdíl v kardiovaskulární mortalitě, 13% rozdíl ve výskytu koronárních příhod a 23% ve výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod. Studie ASCOT rovněž prokázala snížení rizika nově vzniklého DM o 30 % ve prospěch kombinace perindopril s amlodipinem. Naopak studie INVEST (trandolapril + verapamil vs. atenolol + hydrochlorothiazid) neprokázala aditivní účinek kombinace inhibitor ACE+blokátor kalciových kanálů v porovnání s kombinací betablokátor + diuretikum a ukázala tak, že výsledky studie ASCOT nemohou být vnímány jako class effect (14).

Z mechanismu účinku je zdůrazňováno především ovlivnění hladké svaloviny cévní. Perindopril omezí degradaci vazodilatačně působícího bradykininu, který prostřednictvím stimulace tvorby oxidu dusnatého (NO) vede ke zvýšení koncentrace cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), a tedy k vazodilataci. Naproti tomu amlodipin snižuje cytoplazmatický pool vápníku a de facto zabraňuje vazo-

konstrikci. To souvisí s významným snížením krevního tlaku, které vychází z vazodilatačního účinku obou účinných látek. Blokátory kalciových kanálů působí vazodilataci, která stimuluje jak systém renin-angiotenzin, tak sympatický nervový systém, což může vést k reflexní vazokonstrikci a k tachykardii. Vazodilatace navozená inhibitory ACE působí proti těmto účinkům a potencuje antihypertenzní účinek. Tato fixní kombinace je kromě hypertenze výhodná v léčbě u pacientů se stabilní ICHS, s diabetes mellitus 2. typu a dále se využívá ke snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypertenzí. Studie ASCOT tedy poskytla důkazy pro výhody léčby fixní kombinací perindoprilu s amlodipinem. Synergie působení perindoprilu a amlodipinu se promítá v účinnější kontrole TK, působící plných 24 hodin, a ve zvýšení compliance s léčbou. Další neméně důležitou okolností je možné snížení četnosti nežádoucích vedlejších účinků obvyklých při monoterapii. Méně často se vyskytují otoky dolních končetin než při léčbě amlodipinem samotným. Dalším vedlejším účinkem léčby hypertenze může být i nově vzniklý diabetes při terapii „staršími“ antihypertenzivy, zejména thiazidovými diuretiky. Inhibitory ACE v kombinaci s kalciovými blokátory mají velmi dobrý metabolický protektivní vliv. Perindopril společně s amlodipinem ve fixní kombinaci představuje velmi účinnou a současně bezpečnou léčbu pacientů s hypertenzí a pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Jedná se o léčbu, která plně vychází ze současných doporučení a její účinnost byla prokázána ve velkých studiích.

Výhodou fixní terapie ACEI/AT1 + blokátory kalciového kanálu je příznivé metabolické působení, vyšší nefroprotektivita a příznivé ovlivnění

Tabulka 4. ASCOT BPLA (blood pressure lowering arm) a LLA (lipid lowering arm): optimální kardiovaskulární prevence

End-point	Amlodipin ± perindopril + atorvastatin	Atenolol ± HCTZ + placebo	Snížení relativního rizika
Fatální infarkt myokardu a nefatální ICHS	4,8	9,0	47 %
Fatální a nefatální cévní mozková příhoda	5,7	9,4	40 %
Výskyt příhod / 1000 paciento-roků			

Tabulka 5. Kombinace thiazidového diuretika s kalium šetřícím diuretikem registrované v ČR

Kombinace 50 mg hydrochlorothiazidu s 5 mg amiloridu
■ Hydrochlorothiazid + amilorid
■ Amilorid/HCT AL tbl.
■ APO-Amilzide 5/50 mg
■ Loradur tbl.
■ Rhefluin tbl.
■ Moduretic
Kombinace 25 mg hydrochlorothiazidu + 2,5 mg amiloridu
■ Loradur mite tbl.
Kombinace chlortalidonu s amiloridem
■ Amicloton tbl., 25 mg chlortalidonu + 2,5 mg amiloridu
Nevhodné jsou kombinace používající dávky thiazidových diuretik vyšší než 25 mg hydrochlorothiazidu.

Tabulka 6. Kombinace betablokátorů s thiazidy registrované v ČR

Atenolol + thiazidy
■ Tenoretic
Bisoprolol + thiazidy
■ Lodoz 2,5/6,25 mg
■ Lodoz 5/6,25 mg
■ Lodoz 10/6,25 mg
■ Tebis plus H 5/12,5 mg
■ Tebis plus H 10/25 mg
Vyloučené jsou kombinace 2 antihypertenziv téže třídy.
Velmi účinná se jeví také kombinace antihypertenzní a hypolipidemické léčby.
Atorvastatin + amlodipin
■ Caduet 5/10 mg, 5 mg amlodipinu + 10 mg atorvastatinu
■ Caduet 10/10 mg

kardiovaskulární morbidity a mortality ve srovnání s kombinací betablokátoru + diuretikum (studie ASCOT).

Závěrem je třeba zdůraznit, že rozsáhlejší používání kombinační léčby povede k lepší kontrole hypertenze a tím i ke snížení koronárních a cévních příhod.

Pro praxi vyplývá, že v léčbě hypertenze musíme používat kombinační léčbu mnohem

častěji než dosud. Kombinační léčbě musíme věnovat náležitou pozornost.

Literatura

1. Widimský J Jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Vnitř Lék 2008; 54 (1): 101–118.

2. 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 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–1158.

3. Widimský J et al. Hypertenze. Praha, Triton 2008; 705 s.

4. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. Curr Med Res Opin 2008; 24: 3543–1557.

5. Hannson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized Trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762.

6. UK Prospektive Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703–713.

7. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–840.

8. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. N Engl J Med 2008; 358: 2630–2633.

9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Lancet 1997; 360: 757–764.

10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. For the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.

11. 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.

12. Jamerson KA, on behalf of the ACCOPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.

13. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–788.

14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–2816.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.
II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
miroslav.soucek@fnusa.cz