

Když fixní kombinace, tak fixní kombinace!

MUDr. Jaroslav Brotánek

Interní oddělení Thomayerovy nemocnice, Praha

1. lékařská fakulta UK, Praha

V tomto článku předkládáme v klinické kazuistice zkušenost s užitím nové fixní kombinace β -blokátoru bisoprololu a inhibitoru ACE perindoprilu. Poukazujeme na širokou paletu indikací pro podávání tohoto léku. Zároveň se, vzhledem k přítomnosti β -blokátoru v této kombinaci, zaměřujeme na některé „mýty“, které se mohou vyskytovat při léčbě právě touto lékovou skupinou.

Klíčová slova: hypertenze, inhibitory ACE, beta-blokátory.

If a fixed combination, then a fixed combination!

The article presents a clinical case report on the experience with the use of a novel fixed combination of the β -blocker bisoprolol and the ACE inhibitor perindopril. A wide range of indications for administering this drug is highlighted. Also, given the presence of a β -blocker in this combination, we focus on some „myths“ that may be associated with the treatment with this particular drug group.

Key words: hypertension, ACE inhibitors, beta blockers.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou stále významnou příčinou morbiditu a mortality ve vyspělém světě. Přitom ale máme v dnešní době k dispozici celou řadu možností, jak je ovlivnit, počínaje časným vyhledáváním rizikových faktorů a jejich intervencí a konče složitými instrumentálními zákroky a operacemi. Nesmíme ale zapomínat na důležitou roli, kterou v tomto směru hraje farmakoterapie, jež se neustále vyvíjí. Dá se bez nadsázky říci, že medikamentózní léčba má dnes klíčové postavení v léčbě a prevenci KVO.

V tomto článku předkládáme klinickou zkušenost s užitím fixní kombinace β -blokátoru bisoprololu a inhibitoru ACE perindoprilu. Poukazujeme na širokou paletu indikací pro podávání tohoto léku. Zároveň se, vzhledem k přítomnosti β -blokátoru v této kombinaci, zaměřujeme na některé „mýty“, které se mohou vyskytovat při léčbě právě touto lékovou skupinou.

Kazuistika

Do naší kardiologické ambulance se objednal muž ve věku 57 let. Před čtyřmi týdny prodělal akutní infarkt myokardu (charakteru NSTEMI – non-ST elevation myocardial infarction) v povodí pravé věnčité tepny. Při akutní koronarografii byla léze ošetřena angioplastikou a byl mu implantován lékový stent. Před vznikem infarktu myokardu se léčil u praktického lékaře pouze s hypertenzí, pro niž užíval perindopril 5 mg 1x denně. Z jiných hodnot měl pravděpodobně vyšší hladinu cholesterolu, na její hodnotu si nebyl schopen vzpomenout, ale hypolipidemika mu nikdy doporučena nebyla. K výčtu jeho rizikových faktorů jistě patří i kouření, které trvá již asi 30 let a obnáší krabičku cigaret denně. Co se týká rodinné anamnézy, jeho otec prodělal infarkt myokardu v 61 letech, trpěl hypertenzí a diabetes mellitus a zemřel na karcinom tlustého střeva. Matka byla zdráva, dožila se vysokého věku a údajně zemřela stářím.

Při vstupním vyšetření byl pacient oběhově kardiopulmonálně kompenzovaný, krevní tlak (TK) měl hodnotu 140/80 mm Hg a tepová frekvence 74 tepů/min. Na břiše byl zcela normální nález. Nutno podotknout, že nemocný byl štíhlý, s BMI 24 kg/m². Sám udával, že má dostatečnou fyzickou aktivitu, plave a jezdí na kole. Echokardiografie prokázala, že angioplastika byla provedena včas a infarkt zanechal jen minimální následky na levé komoře srdeční – byla patrna pouze velmi lehká hypokinéza její spodní stěny a ejekční frakce 55 %. Nebyly postiženy ani kinetika a funkce pravé komory.

Pacient od propuštění po operaci užíval duální antiagregační léčbu, kyselinu acetylsalicylovou 100 mg 1x denně a tikagrelor 60 mg 2x denně, dále bisoprolol 5 mg 1x denně, atorvastatin 40 mg 1x denně (večer) a perindopril 5 mg 1x denně. Již během anamnézy si ale stěžoval, že mu nevyhovuje tak velké množství léků a že je zapomíná brát, zvláště večer. Navíc měl po tikagreloru pocit horšího dýchání, proto jej od-

mítal brát. Při kontrolním laboratorním vyšetření se ukázalo, že má hodnotu LDL-cholesterolu 2,3 mmol/l, a nedosahuje tedy cílových hodnot po koronární příhodě. Ostatní výsledky laboratorních testů byly v normálním rozmezí.

Zkusil jsem s pacientem rozebrat jeho životní styl a farmakoterapii. Sám se snažil omezit kouření, kouřil již jen několik cigaret denně a byl přesvědčen, že zvládne přestat bez pomoci. Do ambulance pro odvykání kouření zatím jít nechtěl. Horší byla situace s užíváním předepsaných léků. Měl jsem podezření, že je všechny nebere a některé sám vysazuje. Proto jsem mu zkusil farmakoterapii upravit. Vzhledem k odmítání tikagreloru jsem přistoupil ke klopidogrelu a použil fixní kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou 1x denně. Vzhledem k tepové frekvenci jsem navýšil dávku β -blokátoru a sloučil ho do jedné tablety s inhibitorem ACE ve fixním kombinovaném přípravku 10/5 mg 1x denně. Největší potíže představoval statin. Po 80 mg atorvastatinu se nemocný cítil unavený, proto jsem se zkusil vrátit k dávce 40 mg, kterou dříve dobře snášel, a přidal do fixní kombinace ezetimib s výsledným dávkováním 40/10 mg 1x denně.

Při dalších kontrolách byl pacient nadšen. Ačkoliv mu přibyla další účinná látka, užíval jen tři tablety denně a všechny najednou, ráno. Tento režim pacientovi vyhovoval, nezapomínal již žádné léky užívat a žádné svévolně nevysazoval. Cítil se dobře, snášel námahu, sportoval a dokonce skutečně přestal kouřit. I já jsem byl spokojen. Tepová frekvence poklesla na 66 tepů/min, krevní tlak dosahoval 130/75 mm Hg a kontrolní lipidogram ukázal hodnotu LDL-cholesterolu 1,7 mmol/l.

Diskuse

V dnešní době máme v léčbě hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění k dispozici nespočet fixních kombinací. Zahrnují hlavně kombinaci inhibitoru ACE či sartanu spolu s diuretikem nebo blokátorem kalciových kanálů (BKK). Nyní však máme možnost použít v léčbě novou fixní kombinaci inhibitoru ACE a β -blokátoru. Pozitivní kardioprotektivní vliv inhibitorů ACE byl již v literatuře nesčetněkrát popsán. Proto se o nich zmíním ve druhé části diskuse. Ale jak působí přítomnost β -blokátoru v kombinaci? Na první pohled se může zdát trochu nezvyklá kvůli různému kontroverznímu pohledu na β -blokátory. Chtěl bych se tedy na ně více zaměřit, abych rozporuplný pohled vyvrátil.

Po dobu své existence prodělaly β -blokátory vzestupy i pády. Syntézu β -blokátoru provedl

jako první skotský lékař a farmakolog James W. Black v 60. letech minulého století. O tom, že byl objev β -blokátorů považován za převratný, svědčí i fakt, že James Black za něj obdržel v roce 1988 Nobelovu cenu a od anglické královny šlechtický titul. Jako první byl syntetizován β -blokátor pronethanol, který prokazatelně zvyšoval toleranci zátěže u nemocných s anginou pectoris. Následně byl syntetizován další β -blokátor, a to propranolol. I tato látka snižovala mortalitu a morbiditu pacientů s anginou pectoris. Rovněž nemocní s infarktem myokardu, kteří ji užívali, měli čtyřikrát nižší mortalitu než ti, kteří byli bez terapie (1). V roce 1964 byla dokumentována antihypertenzní účinnost propranololu a od začátku 70. let minulého století byly β -blokátory považovány za jednu z možností léčby hypertenze.

Je paradoxní, že, ačkoliv β -blokátory existují již zhruba šedesát let, jejich mechanismus antihypertenzního účinku zcela přesně neznáme. Jako jejich asi nejdůležitější účinek se jeví blokáda presynaptických β -receptorů, která vede ke snížení uvolňování noradrenalinu. Dále β -blokátory potlačují sekreci reninu, čímž následně snižují hladinu angiotenzinu II a aldosteronu. Při jejich užívání dochází ke zmenšení venózního návratu a plazmatického objemu. Snižují rovněž presorickou odpověď katecholaminů při námaze a stresu (2). Chronická léčba β -blokátory vede k poklesu periferního cévního odporu. Při zahájení léčby β -blokátory klesá minutový srdeční výdej, postupně se však vrací na výchozí úroveň (3).

Z uvedených údajů vyplývá pozitivní vliv β -blokátorů v léčbě hypertenze a ischemické choroby srdeční (ICHS) – snižují krevní tlak v klidu i po fyzické práci a námaze, přičemž pokles krevního tlaku je identický vleže i vstojе 4; nepůsobí ortostatickou hypotenzi, což může být výhodou při léčbě hypertenze u starších osob 5; zabraňují emočnímu zvýšení tepové frekvence a krevního tlaku; výrazně ovlivňují sympatikotonii při neurovegetativní dystonii. (Poslední jmenované vlastnosti si všimli a záhy ji začali využívat herci britského Královského divadla, když před představením užívali malou dávku propranololu.) Ačkoliv antihypertenzní účinek β -blokátorů nastupuje již po několika hodinách po podání per os, plného léčebného účinku dosahují až po 2–3 týdnech léčby. Není proto vhodné zvyšovat dávku například hned

po prvním týdnu. Na druhou stranu ale musíme později podle tepové frekvence kontrolovat, zda podáváme optimální dávku, aby nedocházelo k poddávkování léku.

U pacientů po infarktu myokardu snižují β -blokátory výskyt náhlé smrti, redukuje možnost vzniku reinfarktu a celkovou mortalitu. Snížení kardiovaskulárního rizika po infarktu myokardu se vysvětluje zpomalením tepové frekvence, poklesem krevního tlaku a zmenšením kontraktility, což vede ke zmenšení spotřeby kyslíku v myokardu. V této souvislosti nelze opomenout ani zvýšení fibrilačního prahu, které brání vzniku závažných arytmií.

Tím se dostáváme k další indikaci β -blokátorů, kterou je léčba arytmií. Velmi dobře ovlivňují supraventrikulární arytmiie, hlavně fibrilaci síní, ale užívají se s úspěchem i u arytmií komorových. Dá se o nich říci, že jsou velmi bezpečným antiarytmikem, protože nemají proarytmický účinek (1).

Dále bych se chtěl zmínit o léčbě srdečního selhání. Kdyby ještě v devadesátých letech minulého století řekl medik při státní zkoušce z interny, že β -blokátory se používají k léčbě srdeční insuficience, nesetkal by se s pochopením. Tenkrát totiž platilo, že užití β -blokátorů je v tomto případě absolutně kontraindikováno. Výzkum ale ukázal, jak prospěšné β -blokátory v tomto ohledu jsou – u srdeční insuficience snižují mortalitu o 36 % a v kombinaci s inhibitory ACE toto číslo narůstá dokonce na 46 % (4).

V léčbě hypertenze dochází v roce 2006 k přechodnému útlumu užívání β -blokátorů. Autoři britských guidelines (NICE) je vyřadili z místa léků první volby u nekomplikované hypertenze a přesunuli je až na čtvrté místo (6). Opírali se při tom o výsledky studií, například studie LIFE, která prokázala nižší účinnost atenololu v prevenci CMP oproti losartanu (7). Další studií, která β -blokátorům neprospěla, byla studie ASCOT-BPLA. V ní se ukázala kombinovaná léčba atenolem s thiazidovým diuretikem horší v prevenci kardiovaskulárních komplikací než kombinace inhibitoru ACE perindoprilu a BKK amlodipinu (8). V neposlední řadě se na negativním pohledu na β -blokátory podepsala metaanalýza Lindholma a spol., která prokázala, že snižují výskyt cévních mozkových příhod (CMP) méně než jiná antihypertenziva (9).

Evropská společnost pro hypertenzi a Evropská kardiologická společnost přesto β -blokátory úplně neodsoudily. V roce 2007 je ponechaly mezi pěti hlavními třídami antihy-

pertenziv. Vycházely při tom z dalších výsledků, které poskytla například studie INVEST (10). V této studii bylo randomizováno 22 000 pacientů s hypertenzí a ICHS. Studie porovnávala účinek kombinace BKK verapamilu spolu s inhibitorem ACE trandolaprillem proti kombinaci atenololu s diuretikem. Překvapivý výsledek ukázal stejnou účinnost léčby oběma kombinacemi. I metaanalýza, kterou realizovali Bradley a spol., prokázala, že β -blokátory snižují výskyt CMP o 20 % (11).

Dále je k obhajobě β -blokátorů nutno poznamenat, že jsou velmi heterogenní skupinou léků. Ve většině studií byl jako hlavní komparátor použit atenolol, který byl navíc podáván pouze 1× denně. Přitom víme, že atenolol má nízkou kardioselektivitu a nepůsobí po dobu celých 24 hodin, takže je třeba ho podávat 2× denně. V tomto momentě je nutné si položit otázku, jak by dopadly výsledky jmenovaných studií v případě, že by byl použit některý vysoce selektivní β -blokátor s dlouhodobou účinností. Navíc je nezbytné zohlednit i fakt, že studie LIFE a ASCOT-BPLA posuzují kombinovanou léčbu.

V následujících letech byly publikovány další velké metaanalýzy, které naopak podporují podávání β -blokátorů. Jedna z nich, která hodnotila vliv základních antihypertenziv proti placebo, ukázala, že β -blokátory snižují výskyt CMP o 17 % a výskyt všech kardiovaskulárních příhod o 11 %. Ačkoliv je snížení všech kardiovaskulárních příhod u β -blokátorů o něco nižší než například u inhibitorů ACE, je stále statisticky významné. Ve stejném roce byla publikována další rozsáhlá metaanalýza 147 randomizovaných studií v léčbě hypertenze. Z ní sice vyplynulo, že β -blokátory snižují výskyt CMP jen o 17 % (vs. 29 % u ostatních antihypertenziv), ale také že významně lépe účinkují u pacientů po infarktu myokardu (13).

Mezi typické vlastnosti β -blokátorů patří snižování tepové frekvence. Ta se v dnešní době jeví jako jeden z nezávislých prognostických faktorů kardiovaskulárního rizika a mortality. Je obecně známo, že zvířata, která mají pomalou tepovou frekvenci, se dožívají vysokého věku. Vztah hypertenze a tachykardie je sledován již více než 60 let, někdy byl ale významně podceňován. Tachykardie při měření krevního tlaku byla považována za emoční při vyšetření v ordinaci či za reakci na labilní kolísání krevního tlaku. Článek publikovaný v časopise Hypertension z roku 1991 informoval, že tachykardií s hyperkinetickou cirkulací trpí asi 40 % prehyperten-

ních osob (14). Jiná práce, otištěná v časopise Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, uváděla, že tachykardii nad 80 tepů/min má třetina hypertoniků (14).

Dnes naopak jednoznačně víme, že riziko kardiovaskulární morbidity a mortality stoupá s tepovou frekvencí. Studie z pařížského souboru pacientů prokázala, že muži s tepovou frekvencí pod 60 tepů/min mají riziko náhlého úmrtí 3,5× nižší než muži, u nichž tato hodnota překračuje 75 tepů/min. Podobné výsledky přinesla i Framinghamská kohorta. V ní bylo sledováno 2037 mužů s neléčenou hypertenzí. Po 36 letech byla mortalita ze všech příčin více než dvojnásobná ve skupině pacientů, jejichž frekvence překračovala 84 tepů/min (15). I subanalýza známé studie BEAUTIFUL, která v placebové větvi hodnotila vliv srdeční frekvence na kardiovaskulární riziko, prokázala, že pro každé zvýšení srdeční frekvence o 5 tepů/min stoupá riziko smrti z kardiovaskulárních příčin o 8 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 16 % (16). Na základě těchto i dalších důkazů bylo měření tepové frekvence zahrnuto i do Evropských doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2013: „Měření krevního tlaku by mělo být vždy spojeno s měřením tepové frekvence, protože klidové hodnoty tepové frekvence mohou být za jistých stavů, včetně hypertenze, nezávislým prediktorem kardiovaskulárních onemocnění nebo fatální příhody“ (17).

Také nová doporučení Evropská doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2018 uvádějí tepovou frekvenci nad 80 tepů/min. jako jeden z významných faktorů ovlivňující KV riziko hypertoniků. Nyní bych se chtěl krátce věnovat nežádoucím účinkům β -blokátorů. K nim patří negativní vliv na lipidový (zvýšení triglyceridů a snížení HDL-cholesterolu) a glycidový metabolismus, kterým se ale vyznačují zejména neselektivní β -blokátory. Nemůžeme jej proto automaticky předpokládat u vysoce selektivních β -blokátorů s dlouhodobým účinkem. Naopak, jak ukázala studie UKPDS, byla mortalita po dvaceti letech u sledovaných diabetiků nižší při podávání β -blokátoru než inhibitoru ACE (18).

Často mají lékaři obavu z podávání β -blokátorů pacientům s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). Přitom přibližně 37 % pacientů s CHOPN umírá na ICHS nebo srdeční selhání (19). Ve velké metaanalýze 22 studií, kterou publikovali Salpeter a spol., nebyla prokázána změna hodnoty FEV1

(forced expiratory volume in 1 second – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu) u pacientů užívajících β -blokátory (20). Nedávno publikovaná práce dokonce uvádí, že β -blokátory snižují riziko akutních exacerbací CHOPN (21). Mechanismus tohoto účinku není však zcela objasněn.

Rovněž otázka erektilní dysfunkce, kterou by měly β -blokátory navozovat, je sporná. Ve studii z roku 2003 byla sledována erektilní dysfunkce u mužů užívajících β -blokátory, kteří byli o tomto nežádoucím účinku rozdílně informováni. Její největší výskyt, až 30 %, byl zaznamenán ve skupině mužů, kterým bylo sděleno, že se tento nežádoucí účinek může dostavit. Ve skupině, která tuto informaci nedostala, dosahoval výskyt erektilní dysfunkce méně než 4 % (22).

Co se týká samotného bisoprololu, jedná se o vysoce selektivní β -blokátor, bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Jeho biologický poločas je 10–12 hodin, takže je možné jej podávat 1× denně. Index selektivity $\beta_1 : \beta_2$ je u bisoprololu 75 : 1. Další kardioselektivní β -blokátory mají tento index nižší, například metoprolol 20 : 1, betaxolol 35 : 1 a atenolol 35 : 1.22 Bisoprolol se resorbuje ze zažívacího traktu v 90 %, potrava neovlivňuje jeho vstřebávání. Zhruba 50 % bisoprololu je vyloučeno v nezměněné podobě ledvinami, zbylá polovina je metabolizována játry na neaktivní metabolity.

S bisoprololem byly provedeny četné studie, dokazující jeho účinnost. Asi nejznámější jsou studie CIBIS I–III. Ve studii CIBIS I byl u pacientů se srdeční insuficiencí bisoprolol přidán k inhibitoru ACE. Studie probíhala v době, kdy bylo kontraindikováno podání β -blokátorů u pacientů s funkční klasifikací NYHA III a vyšší. Nasazení bisoprololu však zcela evidentně snížilo primární sledovaný parametr a ukázalo možnost využití β -blokátorů u srdečního selhání. CIBIS II byla mortalitní studie, která zahrnovala pacienty se srdečním selháním s NYHA III a IV, léčené diuretiky a inhibitory ACE. I v ní přidáný bisoprolol signifikantně snížil mortalitu oproti placebo. Ve studii CIBIS III se zkoumalo, zda je nutné začít léčbu nejdříve inhibitorem ACE, nebo zda je možné nasadit ihned β -blokátor a pak teprve přidat inhibitor ACE.

Pacienti byli randomizováni do dvou větví. V jedné jim byl po dobu šesti měsíců podáván bisoprolol a pak k němu byl přidán enalapril, v druhém rameni absolvovali pacienti obrácený postup. Výsledky vyšly shodně pro obě větve, je tedy jedno, v jakém pořadí léčbu zahájíme (23).

V terapii hypertenze byl bisoprolol testován ve studii GENRES (24). V jejím rámci byla pacientům podávána čtyři antihypertenziva v monoterapii a byl zkoumán vliv na pokles krevního tlaku při 24hodinové monitoraci. Bisoprolol se ukázal jako nejúčinnější, protože vedl k největšímu poklesu krevního tlaku, další v pořadí byly losartan, amlodipin a hydrochlorothiazid. Rozsáhlá, nedávno zveřejněná metaanalýza porovnávala pacienty s nově diagnostikovanou hypertenzí v období let 2000–2014, u nichž byla zahájena léčba bisoprololem, jiným β -blokátorem, či jiným antihypertenzivem do šesti měsíců od stanovení diagnózy. Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem 100 066 hypertoniků. Bisoprolol prokázal statisticky významné snížení rizika úmrtí oproti dvěma zbývajícím skupinám (25). Bisoprolol byl zkoumán v léčbě hypertenze i při podávání ve fixní kombinaci, konkrétně s amlodipinem, v dávce 5/5 mg. Pokles krevního tlaku i tepové frekvence byl statisticky významný, cílového krevního tlaku dosáhlo 82,5 % pacientů a výborná byla i snášenlivost léčby. Minimum nežádoucích účinků, které se objevilo, bylo možné přičíst spíše amlodipinu, ale ani v jednom případě nevyžadovalo přerušení léčby (26).

Metabolickou neutralitu bisoprololu prokazuje studie z roku 2012, v níž byl nasazen pacientům se srdečním selháním a diabetes mellitus 2. typu, který byl většinou léčen perorálními antidiabetiky. Během podávání bisoprololu po dobu 1,4 roku klesla hodnota glykovaného hemoglobinu ze 7,0 na 6,9 %. Zároveň nedošlo ke zhoršení plazmatických koncentrací triglyceridů, LDL- ani HDL-cholesterolu (27).

Nyní bych se chtěl krátce věnovat inhibitorům ACE. Objevily se v léčbě hypertenze o deset let později než β -blokátory, ale za dobu své existence si vydobily dominantní postavení nejenom v léčbě hypertenze, ale i v terapii kardiovas-

kulárních onemocnění. Hlavní účinek inhibitorů ACE spočívá v blokádě konverze angiotenzinu I na angiotenzin II, čímž dochází k poklesu krevního tlaku. Není to ale jediný pozitivní účinek. Dalším je snížené odbourávání bradykininu, které vede k poklesu periferní cévní rezistence, vazodilataci a zlepšení endoteliální dysfunkce (28). Velké mortalitní studie jako ASCOT, PROGRESS a EUROPA nám přinesly nezvratné důkazy o pozitivním vlivu inhibitorů ACE na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Není bez zajímavosti, že k poklesu kardiovaskulárního rizika docházelo nejen u pacientů s hypertenzí, ale i u normotoniků. To svědčí o tom, že inhibitory ACE mají navíc antiaterogenní vliv, který může být důsledkem jejich dalších pleiotropních účinků.

Rozhodující úlohu ve výše jmenovaných studiích hrál právě perindopril. Ukazuje se, že se jedná o výjimečný inhibitor ACE. Díky dlouhému biologickému poločasů je možné jej podávat pouze 1x denně. Vyniká i poměrem trough/peak ratio (TPR), které má pro dávku 4 i 8 mg hodnotu 1,0. O jak skvělou hodnotu se jedná, naznačuje i běžné ideální rozmezí pro antihypertenziva od 0,5 do 0,67 (29). Je nutno vyzdvihnout ještě metabolickou neutralitu perindoprilu a jeho výbornou snášenlivost. Hlavní nežádoucí účinek inhibitorů ACE, kašel, se ve studiích s ním, PROGRESS a EUROPA, vyskytoval pouze u 2 % pacientů (30).

Když se podíváme na fixní kombinaci bisoprololu a perindoprilu, zjistíme, že ovlivňuje dva hlavní systémy, které jsou určeny k normalizaci homeostázy. Jedná se o systém sympatoadrenální, který nám pomáhá řešit urgentní situace (z historického pohledu hlavně útek či boj), a systém renin-angiotenzin-aldosteron, který vede k dlouhodobému udržení rovnováhy vnitřního prostředí. Pokud však dojde k nepřiměřené aktivaci jednoho či druhého systému, a mnohdy i obou současně,

může to vést k výraznému patologickému postižení organismu, k čemuž v současném přetech- nizovaném světě dochází často. V podobě fixní kombinace bisoprolol/perindopril máme dnes k dispozici přípravek, který pomáhá ovlivnit nerovnováhu obou systémů a synergicky vede ke snížení kardiovaskulárního rizika u našich pacientů.

Jako dovětek k prezentované kazuistice bych uvedl, že v případě pacienta byla kombinace jednoznačně vhodná, protože se jednalo o pacienta rizikového, hypertonika, po infarktu myokardu. V dnešní době je podávání β -blokátoru a inhibitoru ACE u takového pacienta plně indikováno. Také je zřejmé, že snížením počtu tablet a zjednodušením léčby došlo u pacienta ke zlepšení adherence k léčbě.

Zavěr

Fixní kombinace bisoprolol/perindopril je indikována v léčbě pacientů s hypertenzí a zvýšenou sympatikotonií a hyperkinetickou cirkulací, což se často týká mladších nemocných. Vhodná je také pro nemocné s ICHS, ve stavu po infarktu myokardu či po revaskularizaci myokardu, ať už společně s hypertenzí, nebo bez ní. Rovněž je indikována u pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním a dysfunkcí levé komory srdeční (s omezením na dávky 5/5 mg a 10/5 mg). Můžeme ji také s úspěchem použít u pacientů se supraventrikulárními arytmiemi, hlavně s fibrilací síní.

Pro pacienty je nesmírně důležité, že je možné léčivo užívat v jedné denní dávce, což vede ke zvýšení jejich compliance. Lékaři v preskripci jistě ocení také možnost výběru z šesti dostupných kombinací dávek, které jim umožní precizní titraci léku dle potřeb každého pacienta.

ZSPC Cosyrel je uvedeno na straně 75.

LITERATURA

1. Hradec J. Skutečně máme v léčbě hypertenze zatratit beta-blokátory? Kapitoly kardiologické praxe 2010; 2: 105–109.
2. Widimský J. Současné postavení beta-blokátorů v léčbě hypertenze. Postgraduální medicína 2010; 12: 929–934.
3. Widimský J, Widimský J Jr. Farmakoterapie hypertenze. Praha: Maxdorf, 2016.
4. Widimský J Jr, Widimský J, et al. Hypertenze. Praha: Triton, 2014.
5. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish trial in Old Patients with Hypertension. (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–1285.
6. National Institute for Health and clinical Excellence. Hypertension management of hypertension in adults in primary care [online]. NICE/BHS, 2006. Dostupné z: www.nice.org.uk/CG034
7. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Inter-

- vention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; for the 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 randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
9. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366: 1545–1553.
10. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, et al.; for the INVEST Investigators. 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.
11. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006; 24: 2131–2141.
12. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 3: CD 001841.
13. Law MH, Morfía JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. Br Med J 2009; 338: 1665–1683.
14. Riziko plynoucí z tachykardie neroste s tepovou frekvencí lineárně. Med Trib 2015; 11(5): B7–B8.

15. Léčba kardiaků by se měla opírat o ko plexní korekci rizikových faktorů. *Med Trib* 2015; 11: B8.
16. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–821.
17. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357.
18. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1565–1575.
19. Sova M, Kamasová M, Václavík J, et al. Betablokátory a chronická obstrukční nemoc. *Vnitř Lék* 2016; 62: 305–307.
20. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E, et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD003566.
21. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GI, et al. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax* 2016; 71: 8–14.
22. Mayer O jr. Jaká je současná pozice betablokátorů v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční? *Med promoci* 2017; 18: 280–2784.
23. Farmakoterapie chronického srdečního selhání: jak vybrat správný beta-blokátor? *Med Trib* 2015; 11: B8.
24. Hiltunen TP, Suonsyrja T, Hannila-Handelberg T, et al. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2007; 20: 311–318.
25. Sabido M, Hohenberger T, Grassi G. Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. *Pharmacol Res* 2018; 130: 191–197.
26. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of amlodipine plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *The Ind Pract* 2008; 61: 225–234.
27. Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 14.
28. DiNicolantonio JJ, Lavie CD, O'Keefe JD. Not all Angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on Ramipril and Perindopril. *Postgraduate Medicine* 2013; 125: 154–168.
29. Myers MG. Use of trough:peak ratio in the assessment of antihypertensive drug therapy. *Can J Cardiol* 1994; 10(Suppl D): 17D–20D.
30. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
31. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehy339.