

Jak léčit mírnou hypertenzi?

doc. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika, LF a FN v Plzni

Mírná arteriální hypertenze (hypertenze 1. stupně) je definována jako krevní tlak mezi 140–159/90–99 mmHg. Farmakologická antihypertenzní léčba hypertenze je indikována u nemocných s manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Nedávno publikovaná data ukazují, že benefit z farmakologické léčby mají i nemocní s celkově nízkým kardiovaskulárním rizikem. Léčbu zahajujeme monoterapií nebo kombinační léčbou v nízkých dávkách, nejlépe ve formě fixních lékových kombinací, jejichž používání vede k vyšší adhezenci k léčbě. Dvojkombinací léků, která má nejširší klinické použití, je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo sartan + blokátor kalciových kanálů. Z fixních lékových kombinací dostupných na našem trhu má nejvíce údajů o své prospěšnosti kombinace perindopril + amlodipin.

Klíčová slova: mírná arteriální hypertenze, vysoký normální krevní tlak, fixní lékové kombinace, kardiovaskulární riziko, perindopril, amlodipin.

How to manage mild hypertension?

Grade 1 hypertension is defined as a blood pressure of 140–159/90–99 mmHg. The pharmacological antihypertensive treatment is indicated in patients with manifest cardiovascular complications or in patients with a high cardiovascular risk. Recently published data shows that also patients with low cardiovascular risk might benefit from antihypertensive treatment. The treatment can be started either with monotherapy or with dual combination in low doses preferably using fixed dose combination which are associated with higher adherence to treatment. In most clinical situations we should use combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor of angiotensin receptor blocker with calcium channel blocker. Dual combination of perindopril with amlodipine has the most data showing its beneficial effect from all fixed dose combinations available in the Czech market.

Key words: grade 1 hypertension, high normal blood pressure, fixed dose combination, cardiovascular risk, perindopril, amlodipine.

Úvod

Za mírnou hypertenzi neboli hypertenzi 1. stupně považujeme hodnoty TK 140–159/90–99 mmHg. Nutno podotknout, že dle doporučení České i Evropské hypertenzní společnosti (1, 2) jde o průměr ze 2. a 3. měření během jedné klinické návštěvy. Tyto zvýšené hodnoty TK musí být zachyceny opakovaně (nejméně 2 klinické návštěvy). Tedy neřídíme se jedinou změřenou hodnotou TK. Tento článek shrnuje současné názory na léčbu mírné hypertenze.

Léčit nebo neléčit?

Podle nových českých doporučení pro léčbu hypertenze (1) zahajujeme u těchto nemocných

léčbu antihypertenzivy do 1 měsíce, pokud mají opakovaně naměřené hodnoty TK v tomto pásmu a známky subklinického orgánového postižení (hypertrofie levé komory srdeční, systolická a diastolická dysfunkce, sonograficky prokázané ztlustění arteriální stěny, zvýšenou rychlost aortální pulzní vlny, snížený pažně-kotníkový index ($< 0,9$), sníženou glomerulární filtraci nebo albuminurii), manifestní kardiovaskulární nebo ledvinné onemocnění, cukrovku, metabolický syndrom, či SCORE $\geq 5\%$. U ostatních nemocných je možné doporučit režimová opatření a v případě přetrvávající hypertenze zahájit léčbu po 3 měsících. U mladých, jinak zdravých jedinců, je možné vyčkat i déle. Evropská dpo-

ručení jsou ve shodě s českými. Důležité je tedy zohlednit nejen hodnotu TK, ale zvážit celkové kardiovaskulární riziko. Cílem antihypertenzní léčby je především snížení rizika kardiovaskulárních komplikací.

U nemocných s celkově nízkým kardiovaskulárním (KV) rizikem byla situace dlouho nejasná. Příčinou bylo především to, že tyto nemocní nebyli příliš často zařazováni do randomizovaných klinických studií. Nicméně v nedávné době bylo publikováno několik meta-analýz, prokazujících redukcí kardiovaskulárního rizika i u těchto nemocných (3, 4). Snížení TK o průměrně 7/4 mmHg u těchto nemocných bylo spojeno s 21% snížením rizika cévní mozkové příhody, 12% snížením rizika is-

chemické choroby srdeční a 19% snížením celkové mortality. Další metanalýza ukazuje snížení celkové mortality a výskyt závažných kardiovaskulárních komplikací u nemocných se vstupní hodnotou STK nad 140 mmHg, ale ne nižší než tato hodnota (5).

U nemocných starších 65 let s nízkým nebo středním KV rizikem se navíc řídíme celkovým stavem nemocného. Léčbu zahajujeme pouze u nemocných s dobrou kvalitou života. Studie HOPE-3 ukázala benefit antihypertenzní léčby u nemocných s celkově nízkým až středním KV rizikem a průměrným věkem 66 let (pouze 22 % bylo již léčeno antihypertenzivy) (6). Ve specifických situacích zvažujeme zahájit farmakologickou léčbu i u nemocných s vysokým normálním tlakem (TK 130–139/85–89 mmHg opakovaně) (1). Jedná se o nemocné s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, především o nemocné s prokázanou ischemickou chorobou srdeční (2).

Jaký je cílový TK?

Obecně je cílová hodnota TK pod 140/90, u nemocných, kteří tolerují nižší hodnoty TK, pak 120–129/80–85 mmHg (2). U starších nemocných je nutné zohlednit jejich celkový stav, mobilitu, sebeobslužnost, riziko pádů apod. Je jasné, že u velmi křehkých nemocných se nedůmeme snažit snížit TK velmi radikálně.

Jaké léky volit?

Česká doporučení pro léčbu hypertenze (1) uvádějí, že u nemocných s mírnou hypertenzí můžeme volit buď monoterapii nebo dvojkombinaci antihypertenziv v nízkých dávkách, nejlépe ve formě fixní lékové kombinace. V evropských doporučeních je uvedeno, že máme zvážit monoterapii u nemocných s STK < 150 mmHg. Jinak je jasnou volbou použití fixní lékové kombinace. Důvěrně známá metaanalýza jasně ukázala výhodu používání kombinační léčby oproti navyšování dávek jednoho antihypertenziva (7).

Nejvíce preferovanou kombinací je ACEI + blokátor kalciových kanálů (BKK). Toto tvrzení je založeno především na výsledcích studií

ACCOMPLISH a ASCOT-BPLA u hypertoniků s vysokým KV rizikem (8, 9). Proto bychom měli tyto kombinace zvažovat u všech nemocných se známým aterosklerotickým postižením, u diabetiků a nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Na našem trhu jsou k dispozici následující fixní kombinace amlodipinu s perindopilem, nebo ramipilem nebo lisinopilem. Navíc je možno použít kombinaci trandolaprilu s verapamilem.

Vzhledem k tomu, že obě velké randomizované výše uvedené studie srovnávali amlodipin + ACEI vs. ACEI + hydrochlorothiazid (9) nebo vs. atenolol + bendroflumethiazid (8), zaměříme se na tyto lékové kombinace. Kombinaci perindoprilu s amlodipinem (Prestance) podporují výsledky nejen studie ASCOT-BPLA, u které tato kombinace oproti kombinaci atenolol + bendroflumethiazid vedla ke snížení výskytu infarktu myokardu o 13 %, KV mortality o 24 % a celkové mortality o 11 %, ale také post-hoc analýza studie EUROPA (10). V této analýze autoři sledovali vliv přidání perindoprilu u nemocných se stabilní ischemickou chorobou srdeční, kteří byli již léčeni blokátorem kalciových kanálů či nikoli. Zjistili, že přidání perindoprilu k této léčbě vede k redukci celkové mortality o 46 % a ke snížení dalších end-pointů. Tento efekt byl vyšší než efekt samotného užívání perindoprilu nebo BKK, a naznačuje tedy možný synergistický efekt. Možným mechanismem je ovlivnění centrálního TK, jak ukázala studie CAFE (podstudie ASCOT-BPLA projektu). V této studii byl sledován nejen periferní tlak měřený na brachiální tepně, ale též centrální TK stanovený pomocí přístroje SphygmoCor. Přestože v obou větších studiích došlo k podobnému poklesu periferního TK, centrální TK byl ve skupině nemocných léčených kombinací perindopril + amlodipin nižší o 4,3/3,0 mmHg (11).

Pro klinickou praxi je také zajímavá australská práce Simonse a kol., která sledovala vliv užívání fixní lékové kombinace perindopril + amlodipin vs. užívání těchto látek ve dvou tabletách, a to na základě vydané preskripce (12). Do studie bylo zahrnuto celkem 9340 a 3093 nemocných. Po 12

měsících sledování 34 % nemocných užívajících fixní kombinaci a 57 % nemocných užívajících volnou kombinaci přerušilo léčbu. Po 42 měsících léčby bylo riziko přerušení léčby o 86 % vyšší u nemocných užívajících volnou kombinaci a toto bylo spojeno s vyšším rizikem celkové mortality (18% vs. 8%, HR 1,83 (95%CI, 1.55-2.16)). Velká retrospektivní práce z Itálie opět ukázala, že změna volné na fixní lékovou kombinaci perindopril/amlodipin je spojena s vyšší adharencí k léčbě a se snížením počtu preskripcí dalších antihypertenziv (13).

Kombinace fixní kombinace ramiprilu a amlodipinu byla též studovaná, i když zatím máme mnohem méně důkazů o její prospěšnosti, než je tomu pro kombinaci perindopril + amlodipin. V retrospektivní analýze z Maďarska bylo použito fixní lékové kombinace ramipril + amlodipin vs. ramipril + hydrochlorothiazid spojeno s výrazným rozdílem v adharenci po roce léčby 54% vs. 29% (14).

Ohledně kombinace lisinoprilu a amlodipinu je v anglickém písemnictví k dispozici velmi málo dat a jedná se pouze o studie na malých počtech nemocných.

Závěr

Při léčbě mírné hypertenze je nutné důkladně zvážit celkové kardiovaskulární riziko. Medikamentózní léčbu zahajujeme především u nemocných s vysokým rizikem. U nemocných s nízkým rizikem v první řadě doporučujeme změnu životního stylu a léčbu zahajujeme teprve tehdy, pokud režimová opatření nevedou k požadovanému snížení TK. Vzhledem k efektu na krevní tlak, vlivu na adharenci k léčbě, a tedy pravděpodobně vlivu na další osud nemocného bychom měli zvážit kombinační léčbu, nejlépe v podobě fixní lékové kombinace, a to s použitím léků, které mají jasně dokázaný prospěšný vliv na prognózu nemocného. Takovou může být fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu, jež má z dostupných fixních lékových kombinací nejvíce důkazů o své efektivitě.

LITERATURA

1. Widimsky J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze Kardiovaskulární Prevence. 2018;Suppl:19.
2. 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 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 Oct;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/hjh.0000000000001940. PubMed PMID: 30234752; eng.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014 Dec;32(12):2285-95. doi:

- 10.1097/hjh.0000000000000378. PubMed PMID: 25255397; eng.
4. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2014 Dec;32(12):2296-304. doi: 10.1097/hjh.0000000000000379. PubMed PMID: 25259547; eng.
5. Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressu-

- re Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2018 Jan 1;178(1):28-36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015. PubMed PMID: 29131895; PubMed Central PMCID: PMC5833509. eng.
6. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2016 May 26;374(21):2009-20. doi: 10.1056/NEJMoa1600175. PubMed PMID: 27041480; eng.
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 3/2009;122(3):290-300. doi: S0002-9343(08)00992-3 (pii);10.1016/j.amjmed.2008. 09. 038 (doi).
8. 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 9/10/2005;366(9489):895-906. doi: S0140-6736(05)67185-1 (pii);10.1016/S0140-6736(05)67185-1 (doi).
9. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 12/4/2008;359(23):2417-2428. doi: 359/23/2417 (pii);10.1056/NEJMoa0806182 (doi).
10. 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 May;159(5):795-802. doi: 10.1016/j.ahj.2009. 12. 042. PubMed PMID: 20435188; eng.
11. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 3/7/2006;113(9):1213-1225.
12. 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 Oct;33(10):1783-1787. doi: 10.1080/03007995.2017.1367275. PubMed PMID: 28805468; eng.
13. Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, et al. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPRES) study. *Current medical research and opinion*. 2018 Sep;34(9):1571-1577. doi: 10.1080/03007995.2018.1433648. PubMed PMID: 29376432; eng.
14. Simonyi G, Ferenci T, Alfoldi S, et al. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *The Journal of international medical research*. 2016 Oct;44(5):1087-1091. doi: 10.1177/0300060516645004. PubMed PMID: 27435392; PubMed Central PMCID: PMC5536552. eng.