

Kombinovaná terapie arteriální hypertenze

H. Rosolová

Centrum preventivní kardiologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.

Souhrn: K úspěšné léčbě arteriální hypertenze je u většiny pacientů nutné indikovat alespoň 2 antihypertenzní léky. Dobře zvolená fixní kombinace antihypertenziv zlepšuje celoživotní dodržování léčby (compliance); pravidelná edukace pacienta o vhodnosti pravidelného užívání léků vzhledem k rizikům neléčené hypertenze je další důležitý přístup ve zlepšení compliance k léčbě. V současné době při zahájení léčby nekomplikované hypertenze se začalo ustupovat od volby kombinace diuretik s beta-blokátory, a to především pro jejich nepříznivé metabolické účinky. Nejčastější kombinace antihypertenzních léků, které se doporučují, je kombinace inhibitorů renin-angiotenzinového systému, tj. inhibitorů ACE nebo sartanů, s blokátory kalciových kanálů nebo s diuretiky. Jsou uvedeny některé studie o účinnosti této moderní kombinované antihypertenzní terapie.

Klíčová slova: léčba arteriální hypertenze – fixní kombinace – dodržování léčby (compliance) – telmisartan – thiazidová diuretika

Combined therapy of arterial hypertension

Summary: For a successful treatment of arterial hypertension, in most patients it is necessary to prescribe at least two antihypertensive medicines. A well chosen fixed combination of antihypertensives improves lifelong compliance with treatment, another important approach to improving treatment compliance being regular education of the patient regarding the appropriateness of regular medicine taking in relation to the risks of untreated hypertension. Currently, when initiating treatment of uncomplicated hypertension, the combination of diuretics with beta-blockers is being abandoned, especially for their metabolic adverse effects. The most frequent combination of recommended antihypertensive medicinal products is a combination of renin-angiotensin system inhibitors, i.e. ACE inhibitors or sartans, with calcium channel blockers or diuretics. Some studies about the efficacy of this modern combined antihypertensive therapy are mentioned.

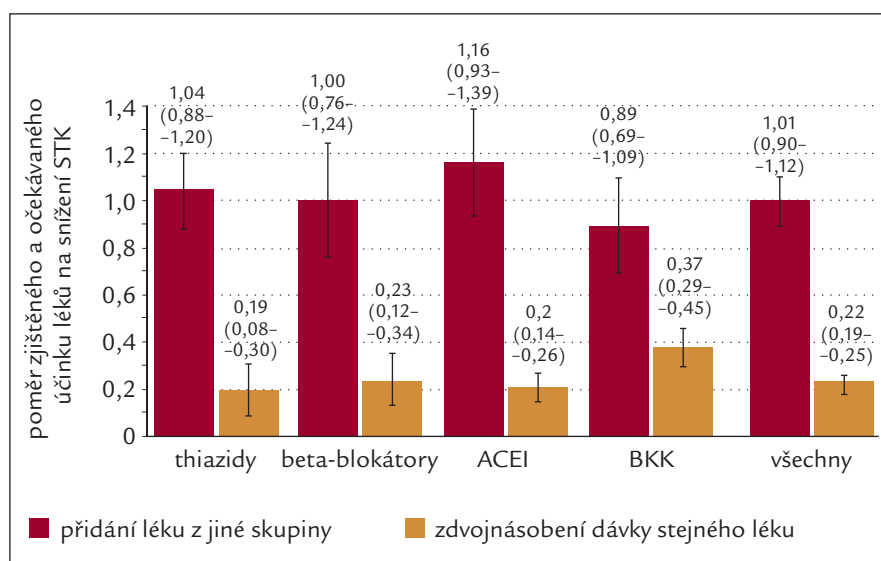
Key words: treatment of arterial hypertension – fixed combination – compliance with treatment – telmisartan – thiazide diuretics

Úvod

Jak je známo z mnoha studií, monoterapie arteriální hypertenze (AH) vede k dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) pouze u necelé 1/3 hypertoniků, takže většina hypertoniků potřebuje 2 a více druhů antihypertenziv. Větší počet tablet však snižuje ochotu pacienta dlouhodobě léčbu užívat, a proto tablety s fixní kombinací různých preparátů hrají důležitou roli ve zlepšení dodržování léčby (compliance) nemocného v souladu s lékařským doporučením [1]. **Compliance k léčbě** se dá posuzovat jednak podle adherence k léčbě, tj. v procentech vyjádřeného počtu dávek využitých v určitém časovém úseku, jednak podle perzistence, tj. počtu dnů od zahájení do přerušení léčby. Dodržování celoživotní antihypertenzní léčby a zvláště u mladších nemocných v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO) je horší, než dodržování léčby u jiných chorob a u starších nemocných [2]. Hypertenze není ve většině případů spojena s potížemi, takže

nemocnému se zdá léčba často „zbytečná“. Hypertenze není vyléčitelná, ale je léčitelná, nicméně léky by se měly užívat pravidelně celý život. Neléčená AH zkracuje život, neboť se významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod, srdečního a ledvinového selhání. To vše

je třeba nemocným opakovaně zdůrazňovat a motivovat je při každé návštěvě v ordinaci k pravidelnému dodržování léčby. Fixní kombinace antihypertenziv je další způsob, jak zlepšit kontrolu AH i celoživotní dodržování antihypertenzní léčby.



Graf 1. Metaanalýza 42 studií léčby hypertenze u 10 969 nemocných. Porovnání antihypertenzního účinku monoterapie a kombinace 2 antihypertenzních léků. Kombinace dvou různých antihypertenziv je 5krát účinnější než zvýšení dávky monoterapie. Upraveno podle [4].

Vhodná kombinace antihypertenziv

Podle současných doporučení je známo, že léčbu AH je možno zahájit od počátku dvojkombinací antihypertenziv, zvláště, je-li výchozí TK > 160/100 mm Hg nebo cílový TK kolem 130/80 mm Hg [3]. Metaanalýza více než 40 studií léčby hypertenze prokázala, že nasazení dvojkombinace antihypertenziv od začátku léčby hypertenze je asi 5krát účinnější na snížení systolického TK ve srovnání s nasazením monoterapie s následným zdvojnásobením její dávky (graf 1) [4]. Pokud je dobře zvolena kombinace antihypertenziv, přináší kombinační léčba další prospěch, a to je menší výskyt nežádoucích účinků (viz dále). Nejpraktičtější jsou fixní kombinace, u kterých existují různé dávky obou složek antihypertenčních léků, abychom mohli podle hodnot TK vybrat vhodnou sílu. Další výhodou kombinační terapie by měly být i nižší finanční náklady ve srovnání s tabletami s jedním antihypertenčním lékem (to však u nás někdy neplatí). Přesto nemohu nezmínit jednu velkou nevýhodu kombinovaných fixních preparátů, a to je nutnost (ze strany lékaře) zapamatovat si správné složení fixních kombinací, kterých se na trhu v současné době vyskytuje velké množství.

I když první velké prospektivní studie léčby mírné hypertenze diuretiky a beta-blokátory u více než 36 000 nemocných prokázaly, že snížení TK významně snižuje relativní riziko výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod v průměru o 40% a koronárních příhod o 25%, s objevem dalších typů antihypertenziv a sledováním dalších rizikových faktorů souvisejících s lipidovým a glukózovým metabolismem se postupně zjišťovalo, že standardní terapie AH thiazidovými diuretiky a beta-blokátory má nepříznivé metabolické účinky. V posledních 20 letech přibýlo důkazů, že moderní antihypertenziva [hlavně inhibitory renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAS) a blokátory kalciových kanálů (BKK)] jsou vhodnější ve srovnání se

standardní terapií diuretiky a beta-blokátory, a to z hlediska jak kardiovaskulárního, tak i metabolického a renálního rizika. Je nutno podotknout, že nejčastějším beta-blokátorem, který byl v těchto studiích používán ve srovnání s novějšími antihypertenzivy, byl atenolol, tj. hydrofilní kardioselektivní beta-blokátor, který nemá vazodilatační účinky ani příznivé účinky na lipidový profil či inzulinovou rezistenci na rozdíl od jiných beta-blokátorů. Studie ASCOT – BPLA (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) jako jedna z prvních studií prokázala, že kombinovaná léčba amlodipinem a perindopilem měla významně lepší účinek na všechny primární i sekundární cíle studie oproti léčbě thiazidovým diuretikem a atenolem; kombinace modernějších antihypertenziv snížila také relativní riziko vzniku diabetu o 30% [5].

Především thiazidová diuretika ve vysokých dávkách v monoterapii nejsou vhodná pro léčbu AH u nemocných v prediabetu, tj. u jedinců s hraniční lačnou glykemií (5,6–6,9 mmol/l) nebo s porušenou glukózovou tolerancí zjištěnou pomocí orálního glukózového tolerančního testu (oGTT), kdy glykemie ve 2. hodině oGTT se pohybuje mezi 7,8–10,9 mmol/l. Thiazidy v monoterapii a v závislosti na dávce způsobují hypokalemii, snižují inzulinovou senzitivitu a zhoršují glukózový a lipidový metabolismus (zvyšují hladiny celkového a LDL-cholesterolu v průměru o 5–10% a zvyšují hladinu triglyceridů v průměru o 3–5%). Nemocní s prediabetem mají vysoké riziko vzniku diabetu 2. typu (DM2), a proto je u nich třeba vybrat jako léky první volby metabolicky neutrální BKK anebo metabolicky prospěšná antihypertenziva, která dokážou zlepšit inzulinovou senzitivitu, a tak sklon k DM2 oddálit (inhibitory ACE nebo inhibitory AT₁ receptorů pro angiotenzin II – sartany). **Diuretika však zůstávají důležitými léky do kombinací antihypertenziv a u neuspokojivě kontrolované AH jsou povinným 3. lékem do kombinace.**

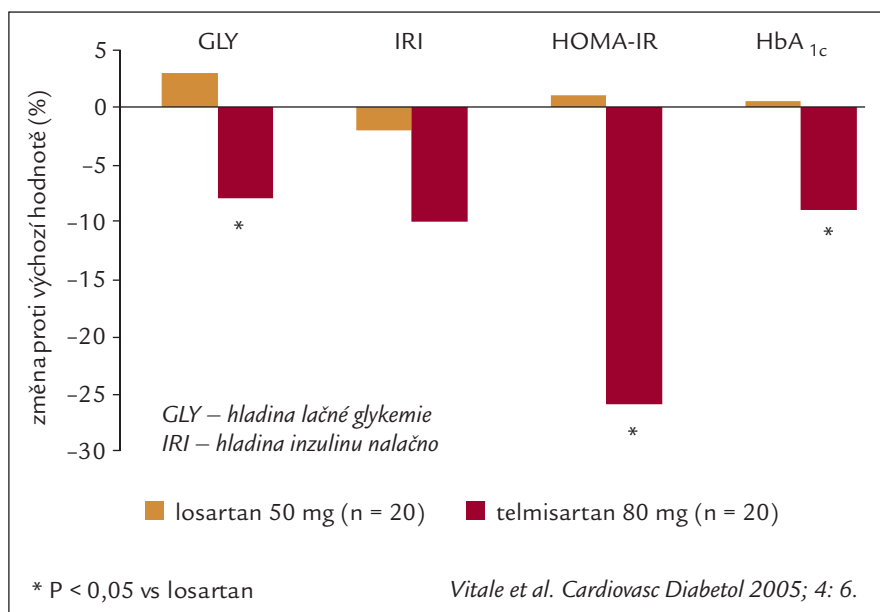
Při zahájení léčby nekomplikované AH se začalo ustupovat od volby kombinace standardních antihypertenziv – diuretik s beta-blokátory. Svě místo v léčbě AH však v žádném případě neztratily ani beta-blokátory, které jsou v indikovaných případech stále aktuální [2]. Nejčastější kombinace antihypertenčních léků, které se vyskytují na současném farmakologickém trhu, je kombinace inhibitorů RAS, tj. inhibitorů ACE nebo sartanů, s BKK nebo s diuretiky. Předpokládalo se, že kombinace thiazidových diuretik v nízkých dávkách (12,5–25 mg hydrochlorothiazidu) s inhibitory ACE nebo sartany (které „šetří“ kalium v organismu a zlepšují inzulinovou senzitivitu) vyřeší nepříznivou metabolickou situaci thiazidových diuretik. Otázka hypokalemie byla sice do jisté míry vyřešena, avšak otázka inzulinové rezistence se neprokázala, např. ve studii STAR (the Study of Trandolapril-verapamil And insulin Resistance), která byla provedena u nemocných s metabolickým syndromem, porušenou glukózovou tolerancí a AH. Kombinovaná léčba trandolapilem a verapamilem významně snížila hladinu glykemie ve 2. hodině orálního glukózového testu ve srovnání s kombinovanou léčbou losartanem a hydrochlorotiazidem, která tuto glykemii významně zvýšila [6]. Škoda, že se v evropských zemích více neujal chlortalidon, diuretikum, o kterém existují při jeho použití v monoterapii dobré důkazy o KV protektivitě [7,8]. Bohužel nemáme studii o použití telmisartanu s HCHT u osob v prediabetu a o vlivu této kombinace na metabolické parametry.

Inhibitory renin-angiotenzinového systému a telmisartan

Velké prospektivní studie prokázaly, že inhibitory ACE i sartany snižují nemocnost a úmrtnost na KVO stejně dobře jako standardní antihypertenziva, ale zároveň mají řadu dalších vhodných účinků na zlepšení endotelové dysfunkce, neovlivňují lipidový profil, zlepšují fibrinolýzu a inzulinovou senzitivitu, kterou zvyšují v průměru o 10–15%. Inhibitory ACE nebo

inhibitory AT_1 receptorů pro angiotenzin II (sartany) hrají v léčbě hypertenze a zároveň v příznivém ovlivnění metabolických rizikových faktorů klíčovou roli. Inhibitory ACE i sartany představují každý jednu z 5 základních skupin antihypertenziv, o nichž je dobře prokázáno na základě evidence-based medicine, že jsou účinnými a bezpečnými léky na snížení TK i kardiovaskulárního rizika; **sartany jsou navíc nejlépe snášenými antihypertenzivy ze všech!** Podle našich i zahraničních doporučení pro léčbu hypertenze jsou sartany indikovány především u diabetiků 2. typu s nefropatií, u hypertenzních nemocných s proteinurií nebo s hypertrofií levé komory srdeční, u nemocných se srdečním selháním a při intoleranci inhibitorů ACE [2]. U sartanů byl prokázán vynikající nefroprotektivní účinek, a to i u diabetiků, kteří nemají hypertenzi; nefroprotektivní účinek je podobně jako u inhibitorů ACE nezávislý na snížení systémového TK. Tato antihypertenziva mají totiž dobré účinky na mikrocirkulaci (dilatají postkapilární řečiště nebo např. *vas efferens* v glomerulech, tím snižují intrakapilární nebo intraglomerulární tlak a šetří kapilární síť nebo glomeruly před zánikem). Sartany redukuje incidenci kardiovaskulárních příhod také u nemocných s chronickým srdečním selháním, jak ukázala studie **Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)** [9].

Sartanů je k dispozici celá řada, ale zvláště dobré postavení má **telmisartan**, který na rozdíl od předchozích sartanů má největší afinitu k AT_1 receptorům a nejdelší plazmatický poločas i nejvyšší poměr „through-peak“ (až 85%), a tím má vysokou účinnost i při náhodném vynechání jedné dávky. Telmisartan si zachovává svou účinnost i u nemocných s renálním selháváním nebo u dialyzovaných nemocných, protože se vylučuje ledvinami nejméně ze všech dostupných sartanů. Jeho příznivé metabolické účinky na inzulínovou rezistenci se přisuzují jeho schopnosti selektivně aktivovat PPAR γ (peroxi-



Graf 2. Porovnání účinku telmisartanu a losartanu na metabolické parametry po 3 měsíční léčbě nemocných s metabolickým syndromem a hypertenzí.

HOMA-IR – homeostatický model inzulínové rezistence = lačná glykemie (mmol/l) $\times$ lačná inzulínie (μIU/l)/22,5, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin A

some proliferator-activated receptor γ). Proto telmisartan zlepšuje metabolické parametry, především glykémii a hladinu lipidů, což potvrdily četné menší klinické studie provedené u nemocných s MS nebo DM2 a s AH (graf 2) [10].

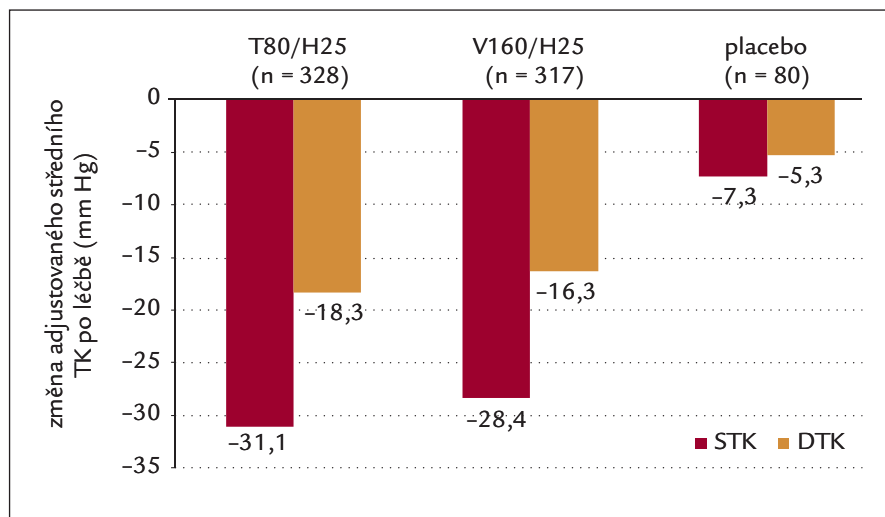
Telmisartan je účinný i u pacientů bez hypertenze. Je to jediný sartan, u kterého byla jednoznačně prokázána kardioprotektivita srovnatelná s inhibitory ACE (ramipilem), a to ve studii **ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)**. Výskyt infarktu myokardu, cévních mozkových příhod, kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání byly významně sníženy léčbou telmisartanem stejně jako ramipilem, ale telmisartan byl lépe snášen. Kombinace obou léků nebyla v tomto ohledu lepší [17].

Kombinace telmisartanu s hydrochlorothiazidem (HCHT) je účinnější než jednotlivé léky v monoterapii. Tato kombinace je také velmi dobře tolerována, lépe než monoterapie thiazidovým diuretikem [11]. Diuretika zvyšují vylučování sodíku a vody, ale tím stimuluje aktivitu RAS, a proto kombinace se sartanem je velmi vhodná. Volíme ji u středně těžké nebo těžké hypertenze

u pacientů, kteří nemají pokročilé chronické renální poškození, u kterého se doporučují kličková diuretika.

Řada menších studií ukázala, že kombinace telmisartan/HCHT je účinná u hypertoniků s méně pokročilým renálním onemocněním. Hypertonici s mírnou chronickou nefropatií a špatně kontrolovaným TK byli převedeni z léčby telmisartanem 80 mg denně na kombinovanou léčbu telmisartan 40 mg + HCHT 12,5 mg; kombinovaná terapie upravila hodnoty TK a vedla k redukcí proteinurie [12]. Ve studii **DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril)** byli sledováni diabetici, kteří měli v 80% mikroalbuminurii. Léčba kombinací telmisartanu a HCHT byla účinnější než monoterapie enalapilem [13]. Kombinace telmisartanu s HCHT je účinnější než kombinace valsartanu nebo losartanu s HCHT, jak ukázaly některé srovnávací studie [14–16]. Chybí nám však velké prospektivní studie, které by podaly důkazy o tom, že kombinace telmisartanu s HCHT je významně kardioprotektivní, nefroprotektivní a metabolicky neutrální.

V současné době se připravují některé trojkombinace antihypertenzních léků, např. olmesartan + amlodipin + hydrochlorothiazid do fixní



Graf 3. Změny systolického (STK) a diastolického krevního tlaku (DTK) léčbou telmisartanem 80 mg + hydrochlorothiazid 25 mg (T80/H25), valsartanem 160 mg + hydrochlorothiazid 25 mg (V160/H25) ve srovnání s placebem. Kombinace T80/H25 byla významně účinnější na STK i DTK ve srovnání nejen s placebem ($p < 0,001$), ale i s kombinací V160/H25 ($p = 0,03$ pro STK a $p = 0,004$ pro DTK). Upraveno podle [16].

kombinace. Účinnost této trojkombinace je samozřejmě větší než u dvoj-kombinace, snášenlivost je výborná a splňuje podmínku, že 3. lék v kombinaci je diuretikum. Fixní kombinace antihypertenziv jistě přispějí ke zlepšení dodržování celoživotní léčby hypertenze, a tím i k celkovému zlepšení kontroly hypertenze, tj. dosažení cílových hodnot krevního tlaku podle celkového kardiovaskulárního rizika.

Závěr

Závěrem lze shrnout, že kombinace sartanu (nebo inhibitoru ACE) s HCHT je velmi účinná a dobře tolerovaná. Lze ji indikovat u nemocných se středně těžkou nebo těžkou hypertenzí, dále u nemocných, u kterých chceme dosáhnout nižších cílových hodnot (kolem 130/80 mm Hg). Podle výše uvedených studií lze podat kombinaci telmisartanu s HCHT i u hypertoniků v počátečních fázích chronické nefropatie. Podle současných doporučení lze zahájit terapii AH fixní kombinací, zvláště je-li výchozí TK > 160/100 mm Hg, ale je také možné k monoterapii (zahájené např. BKK) při neuspokojivé kontrole

TK nebo při akceleraci hypertenze přidat fixní dvojkombinaci (např. telmisartan s HCHT), a tím je splněna podmínka, aby 3. antihypertenzivem bylo diuretikum.

Literatura

1. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.
2. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–1117.
3. Filipovský J, Widimský jr. J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58: 785–801.
4. 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: 290–300.
5. Dahlhof 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 364: 1–12.
6. Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose an-

ti-hypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.

7. Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Anti-hypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 590–600.

8. Dorsch M, Gillespie BW, Erickson SR et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57: 689–694.

9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.

10. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique antagonist with selective PPAR gamma modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.

11. Schumacher H, Mancia G The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. *Blood Press Suppl* 2008; 1: 32–40.

12. Abe M, Okada K, Maruyama T et al. Blood pressure lowering and antiproteinuric effect of switching from high-dose ARBs to normal-dose telmisartan and low-dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 206–213.

13. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 1952–1961.

14. Neutel JM, Littlejohn TW, Chrysant SG et al. Telmisartan/Hydrochlorothiazide in comparison with losartan/Hydrochlorothiazide in managing patients with mild-to-moderate hypertension. *Hyperstens Res* 2005; 28: 555–563.

15. White WB, Lacourciere Y, David G. Effect of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am J Hypertens* 2004; 17: 347–353.

16. Marfatia R, White WB, Schumacher H. Effects of Telmisartan with Hydrochlorothiazide versus Valsartan with Hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension. *Intern J Hypertens* 2012; doi:10.1155/2012/976828.

17. Yusuf S, Teo K, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.

18. Masayoshi Kojima, Masuo Ohashi, Yasuaki Dohi et al. Titration of telmisartan, but not addition of amlodipin, reduces urine albumin in diabetic patients treated with telmisartan-diuretic. *J Hypertens* 2013; 31: 186–191.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC
www.fnplzen.cz
e-mail: rosolova@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 4. 3. 2013

Přijato po recenzi: 8. 3. 2013