

Kombinační léčba hypertenze

Jiří Widimský jr.

Centrum pro hypertenzi III. interní kliniky 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Kontrola hypertenze je v klinické praxi stále velkým problémem. Jednou z příčin neuspokojivé situace je nedostatečné využívání kombinační léčby. Je odhadováno, že použití nejméně 2 antihypertenčních látek je potřebné u 70–80 % všech hypertoniků. Článek pojednává o výhodách častějšího použití kombinační léčby včetně využití fixní kombinací. Kombinační léčbu je možné použít již při zahajování farmakologické terapie hypertenze, zejména u středně těžké až těžké formy. Jsou diskutovány vhodné a méně vhodné/nehodné kombinace antihypertenziv včetně jejich potenciálních indikací. Častější použití kombinační léčby vede ke zlepšení kontroly hypertenze a současně i ke zlepšení prognózy.

Klíčová slova: hypertenze – indikace – kombinační léčba

Combination therapy of hypertension

Summary

Arterial hypertension is not adequately controlled in many countries. One of the main reasons of poor control in clinical praxis is inappropriate use of combination therapy. It is estimated, that combination of at least two antihypertensive drugs is necessary in 70–80 % of all patients suffering from hypertension. The article summarizes current knowledge and recommendation for the use of combination strategy as well as the indications for various modalities of treatment. Combination of two drugs in low doses can be used already at the beginning of pharmacological therapy, especially in moderate to severe hypertension. Early implementation of combination therapy may improve blood pressure control and positively influence the prognosis.

Key words: combination treatment – hypertension – indications

Úvod

Farmakologická léčba hypertenze sice vede ke snížení kardiiovaskulární morbidity a mortality, avšak většina hypertoniků není dobře léčena, neboť nedosahuje cílových hodnot TK ($TK \leq 140/90$ mm Hg) [1,2]. Mezi hlavní příčiny nedostatečné kontroly hypertenze patří špatná compliance nemocných k farmakologické léčbě. Díky koexistenci řady dalších rizikových faktorů u většiny osob s hypertenzí je podávání většího počtu léků nezbytností, a proto by mělo být léčebné schéma co nejjednodušší. K nízké complianci nemocných přispívá navíc mnohdy i asymptomatický průběh hypertenze, a tedy u velké části z nich nedostatečná motivace k léčbě. Na špatné kontrole hypertenze se však nepochybně mohou podílet i chyby v léčebné strategii, zejména nedostatečné využívání kombinační léčby.

Monoterapie versus kombinační léčba

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií nebo kombinací 2 léků v nízké dávce. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných, data z velkých klinických studií však napovídají, že by toto

číslo mohlo být i nižší. Do velkých mortalitních projektů obvykle totiž nebývají zahrnováni pacienti s nejtěžšími formami vysokého krevního tlaku.

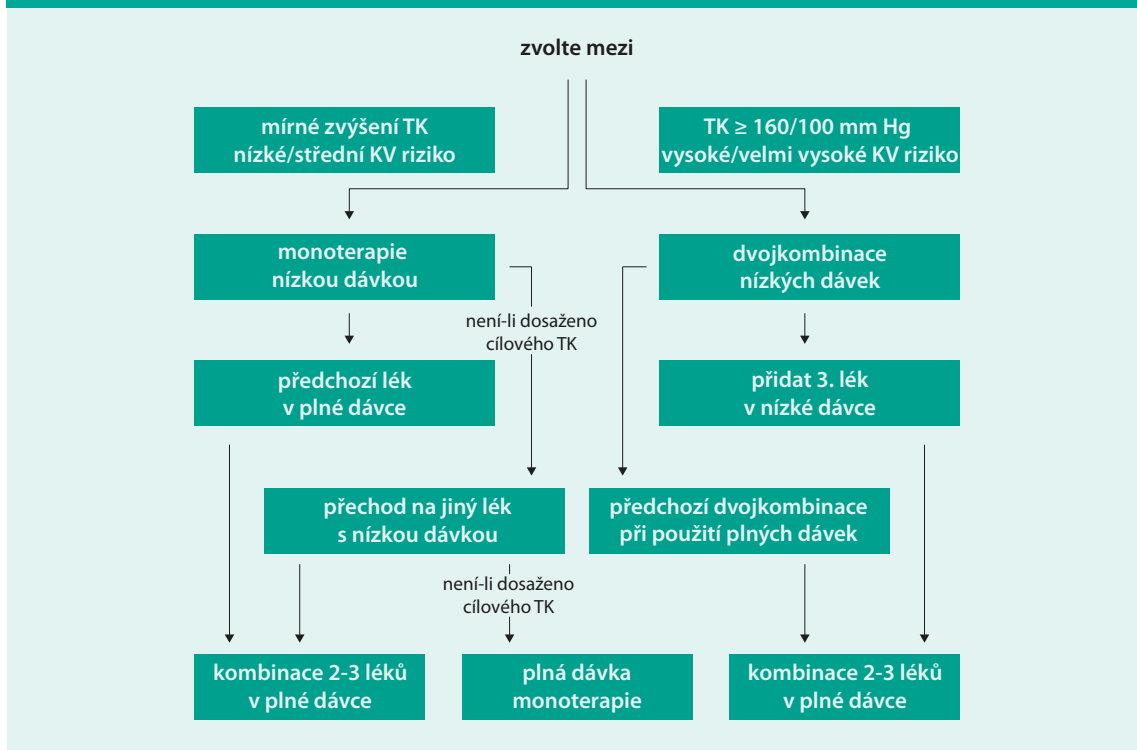
Kombinační léčbu 2 antihypertenziv v nižší dávce anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud jsou iniciační hodnoty TK ≥ 160 nebo ≥ 100 mm Hg nebo pokud jsou cílové hodnoty TK okolo 130/80 mm Hg u osob s vysokým/velmi vysokým KV rizikem [1]. Rozhodovací algoritmus je uveden na schéma 1.

Výhody kombinační léčby

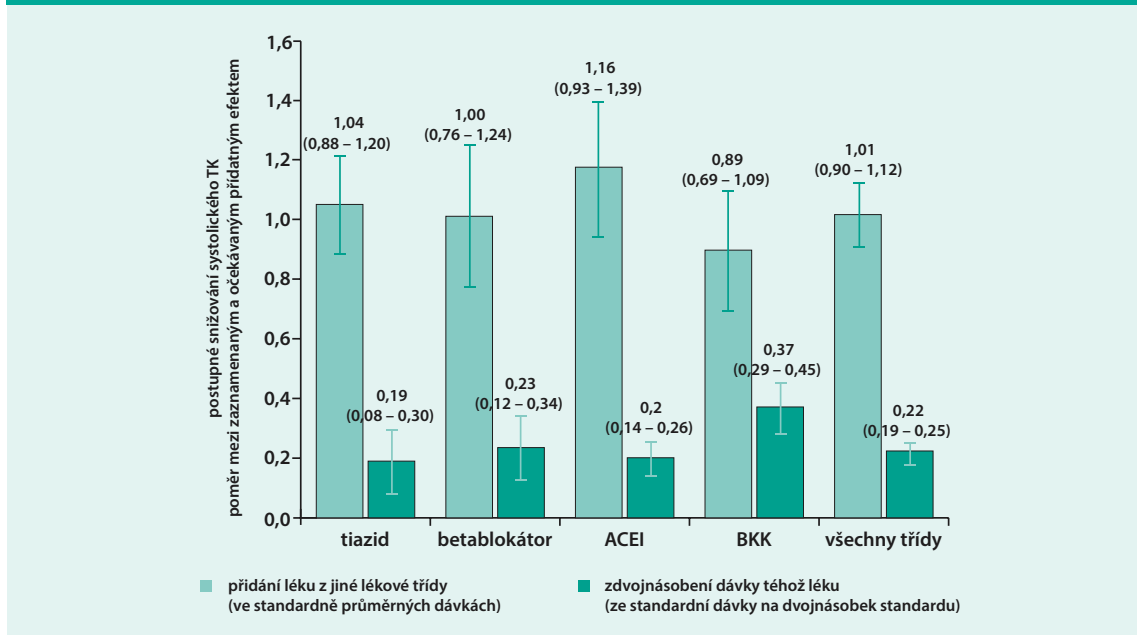
Na základě výsledků rozsáhlé metaanalýzy provedené Waldem a spolupracovníky [3] je patrné, že je pro adekvátní kontrolu systolického TK v klinické praxi výhodnější používat kombinaci 2 léků v nízké dávce než zvyšovat dávku jediného antihypertenziva v monoterapii. Výhody kombinační léčby:

- výraznější a rychlejší antihypertenzní účinek
- zlepšení kontroly hypertenze
- snížení KV rizika, zlepšení prognózy
- zlepšení compliance, zejména v případě fixní kombinace

Schéma 1. Monoterapie vs kombinační léčba



Graf 1. Metaanalýza 42 studií antihypertenzní léčby u 10 969 hypertoniků [3]



Výsledky této práce prokázaly, že dvojkombinace může mít až 5krát významnější účinek na systolický TK (graf 1).

Kombinace 2 antihypertenziv má výhodu i v tom, že ji lze použít v nízké dávce s nižším rizikem vedlejších

účinků. Postup titrující monoterapii s přechodem na jiný typ léčby v případě neúspěchu je delší a neposkytuje tak rychle dostatečný antihypertenzní účinek a prevenci před vznikem orgánového poškození jako

zahájení léčby s dvojkombinací. V prvních 6 měsících studie VALUE byl větší pokles TK ($-3,8/-2,2$ mm Hg) způsobený amlodipinem oproti valsartanu provázen rozdílem ve výskytu kardiovaskulárních komplikací v neprospěch pomaleji snižovaného krevního tlaku [4]. Kombinační léčba tak vede ke zlepšení kontroly hypertenze a potenciálně i ke snížení KV rizika.

Do nedávné doby jsme neměli přesvědčivou evidenci o tom, že kombinační léčba podávaná od začátku farmakologické léčby vede oproti monoterapii ke zlepšení prognózy. Nedávná rozsáhlá populační italská studie provedená u téměř 210 000 nově léčených hypertoniků ve věku 40–79 let prokázala výrazně nižší kardiovaskulární riziko (nižší riziko koronárních a cévních mozkových příhod) oproti hypertonikům s iniciální monoterapií [5] (graf 2).

K podobným závěrům dospěla i nedávná rozsáhlá retrospektivní analýza u 1 762 hypertoniků, která srovnala kardiovaskulární riziko u osob užívajících iniciální dvojkombinaci (fixní nebo volné kombinace) oproti iniciální monoterapii s pozdějším rozšířením na kombinační léčbu (add-on) [6].

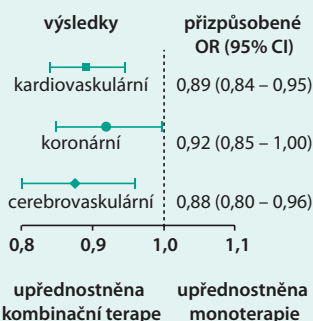
Kombinační léčba hypertenze může vést i ke zlepšení compliance. U nemocného s hypertenzí může být rozhodující, jak rychle dojde k normalizaci TK. Adherence nemocného k léčbě závisí mj. na důvěře ve schopnost dosáhnout brzy cílových hodnot.

Fixní kombinace

K úspěšnosti léčby přispívá užití fixních kombinací 2 léků v jediné tabletě, neboť menší počet tablet a jednoduché léčebné schéma vede k dobré spolupráci nemocného. Hlavní výhody fixních kombinací v léčbě hypertenze:

- zjednodušení léčebné strategie – zlepšení compliance, adherence, perzistence
- možnost použití nízkých dávek jednotlivých komponent
- zlepšení kontroly hypertenze

Graf 2. Ovlivnění KV příhod iniciální monoterapií vs kombinací. Výsledky Lombardské studie u 209 000 hypertoniků [5]



- použití již od začátku farmakologické léčby
- časná kontrola TK a příznivé ovlivnění KV morbidity a mortality?
- snížení ekonomických nákladů?

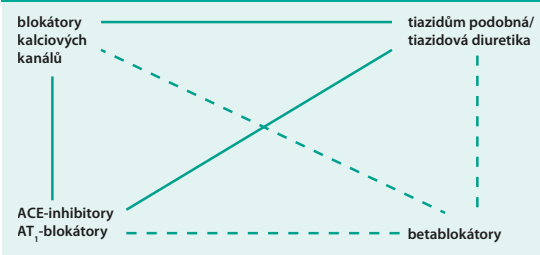
Výhodné jsou kombinace 2 látek v různých dávkách umožňujících zvýšení nebo snížení množství jedné či obou substancí. Fixní kombinace představují v současné době moderní trend směřující ke zlepšení compliance, adherence a perzistence k doporučené farmakologické léčbě. Podle současných metaanalýz zlepšuje použití fixních kombinací u hypertenze oproti volným kombinacím adherenci k léčbě o 21 % a perzistenci o plných 54 % [7]. Zlepšení compliance může vést i k vyššímu počtu pacientů dosahujících cílové hodnoty krevního tlaku. Příznivé ovlivnění compliance pomocí fixní kombinace 2 antihypertenziv přináší navíc ve srovnání s volnými kombinacemi i ekonomické úspory pro zdravotní systém [8]. Je zjevné, že fixní kombinaci 2 antihypertenziv bychom měli používat daleko častěji než dosud, již při zahajování farmakologické léčby. Dosáhneme tak lépe a dříve adekvátní kontroly hypertenze, což může vést i ke snížení rizika časných kardiovaskulárních komplikací [4].

Jaké dvojkombinace/fixní kombinace základních antihypertenziv volit?

Vhodné dvojkombinace/fixní kombinace základních antihypertenziv podle současných doporučení České společnosti pro hypertenzi [1] jsou sumarizovány na schématu 2.

Nejpreferovanější kombinací na základě evidence je současné podávání blokátorů systému renin-angiotenzin (ACE-inhibitory nebo AT_1 -blokátory) s blokátory kalciových kanálů (BKK). Tento postoj se zakládá na studii ASCOT [9] a ACCOMPLISH [10]. Kombinace ACE-inhibitoru/sartanu s diuretikem je rovněž vysoce účinná a lze ji použít např. u hypertenze ve stáří nebo u diabetiků. BKK a diuretika jsou lékové skupiny s příbuznými vlastnostmi, takže jejich aditivní antihypertenzní účinek nebyl

Schéma 2. Vhodné kombinace základních antihypertenziv



Plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace, přerušovanou čarou kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem (ACEI/AT₁-blokátory + betablokátory) nebo s vyšším rizikem nežádoucích metabolických účinků (diuretika + betablokátory) nebo s nedostatečnými důkazy z prospektivních studií (blokátory kalciových kanálů + betablokátory; kombinace nondihydropyridinového BKK s betablokátorem je kontraindikována).

předpokládán, ale tato kombinace byla úspěšně použita v několika velkých studiích, naposledy ve studii COPE [11].

Vhodné indikace dvojkombinací uvádí **tab. 3** (dle ČSH [1]).

Díky současné evidenci ze studií ASCOT [9] a ACCOMPLISH [10] se za dvojkombinaci/fixní kombinaci s nejširším použitím považuje kombinace blokátoru RAS a blokátoru kalciových kanálů.

Obecně je základním předpokladem vhodné dvojkombinace/fixní kombinace podobná délka antihypertenzního efektu a zejména rozdílný mechanismus účinku s aditivním/komplementárním vlivem na TK. Dvojkombinace/fixní kombinace v nízkých i vyšších dávkách může také snížit incidenci vedlejších účinků vyvolaných antihypertenzní monoterapií. Např. kombinace blokády RAS s blokátorem kalciových kanálů může výrazně snížit výskyt periferních edémů indukovaných léčbou samotným blokátorem kalciových kanálů.

Při vzniku vedlejších účinků je většinou nutno fixní dvojkombinaci vysadit. Tato malá nevýhoda je však převážena ostatními benefity uvedenými výše.

Méně vhodné a nevhodné dvojkombinace základních antihypertenziv

Méně vhodnou a podle některých názorů zcela nevhodnou dvojkombinací je ACE-inhibitor + AT₁-blokátor [1,2] díky menšímu aditivnímu antihypertenznímu účinku a současně i vyššímu riziku nežádoucích účinků jako je hyperkalemie a deteriorace renálních funkcí [12,13].

Méně vhodnou dvojkombinací je i betablokátor s diuretikem vzhledem k vyššímu riziku vedlejších účinků včetně metabolických a zhoršené adherenci. Kombinace ACE-inhibitor + betablokátor je sice výhodná u celé řady situací jako je hypertenze + ICHS a hypertenze + SS, avšak u nekomplikované hypertenze je aditivní antihypertenzní účinek menší.

Nevhodná/kontraindikovaná je u hypertenze kombinace betablokátoru a nondihydropiridinového BKK, zejména verapamilu.

Trojkombinace a vícekombinace u arteriální hypertenze

U těžké hypertenze je nutno podávat nejméně trojkombinaci, mnohdy i kombinaci 4–7 antihypertenziv. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertoniků. Měla by být vyšetřena adherence k léčbě a posouzena možnost sekundární hypertenze. V trojkombinacích a vícekombinacích má být vždy zastoupeno diuretikum. Za trojkombinaci s nejširším použitím je považováno podávání ACEI/AT₁-blokátoru, BKK a diuretika. V klinických studiích se začínají v poslední době zkoušet i fixní trojkombinace [14]. Protože neexistují velké studie zaměřené na trojkombinace a vícekombinace, řídíme se při volbě léků klinickou situací, tj. komorbiditami, účinností a snášenlivostí léčby.

Jako 4. lék do kombinace můžeme volit dle individuální charakteristiky nemocného betablokátor, alfablokátor či případně spironolakton. Alfablokátory podáváme zprvu v nízkých dávkách na noc (např. 1–2 mg doxazosinu), aby se minimalizovalo riziko posturální hypotenze a synkopy. Dávky alfablokátorů postupně titrujeme dle odpovědi až k nejvyšším doporučeným (např. doxazosin 8–16 mg/den). Spironolakton je vhodné podávat v nízkých dávkách (25 mg/den) [14] za častějšího monitorování mineralogramu a renálních parametrů. U více kombinací antihypertenziv u těžké hypertenze se osvědčují i centrálně působící látky (např. rilmenidin, moxonidin, urapidil).

Závěr

Použití kombinační léčby je moderním trendem v terapii arteriální hypertenze, který vede ke zlepšení kontroly hypertenze. Kombinační léčbu bychom v klinické praxi měli používat častěji, zejména v případech středně těžké a těžké hypertenze a u osob s vyšším KV rizikem.

Častější a časnější používání kombinační léčby vede i ke snížení KV rizika a ke zlepšení prognózy. Za doporučené dvojkombinace pokládáme kombinaci RAS blokátoru + BKK a kombinace blokátoru RAS s diuretikem. Určitá pozitivní data máme i pro kombinaci BKK

Tab. 3 Vhodné indikace dvojkombinací antihypertenziv dle České společnosti pro hypertenzi

dvojkombinace	vhodné užití
ACEI/AT ₁ -blokátor + BKK	dvojkombinace s nejširším použitím, vhodná zejména u hypertenze s vysokým KV rizikem, zvláště spojené s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a DM
ACEI/AT ₁ -blokátor + sulfonamidové netiazidové/tiazidové diuretikum	hypertenze u starších osob stav po CMP (indapamid) hypertenze s hypertrofií levé srdeční komory hypertenze u DM2T a nefropatie (indapamid při glomerulární filtraci > 0,5 ml/s/1,73 m ²)
ACE-inhibitor/AT ₁ -blokátor + betablokátor	hypertenze + chronická ICHS hypertenze + chronické SS
alfablokátor + betablokátor	hypertenze při feochromocytomu

ACEI – ACE-inhibitory BKK – blokátor kalciových kanálů CMP – cévní mozková příhoda DM(2T) – diabetes mellitus (2. typu) ICHS – ischemická choroba srdeční SS – srdeční selhání

s diuretikem. Fixní kombinace dvou antihypertenziv je vhodnou alternativou v léčbě hypertenze neboť vede ke zlepšení compliance k farmakologické léčbě u osob s hypertenzí.

Za osvědčenou trojkombinaci je pokládáno podávání blokátoru RAS + BKK + diuretika. U nejtěžších forem hypertenze s rezistencí na léčbu musíme často používat 4–7 kombinace různých antihypertenzních látek.

Literatura

1. 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(10): 785–801.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31(7): 1281–1357.
3. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122(3): 290–300.
4. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al (VALUE trial group). Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363(9426): 2022–2031.
5. Corrao G, Nicotra F, Parodi A et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drug in daily life practice. Hypertension 2011; 58(4): 566–572.
6. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. Hypertension 2013; 61(2): 309–318.
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR Compliance, safety and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55(2): 399–407.
8. Hess G, Hill J, Lau H et al. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. P T 2008; 33(11): 652–655.
9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NE et al (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). Lancet 2005; 366(9489): 895–906.
10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al (ACCOMPLISH Trial Investigators). Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359(23): 2417–2428.
11. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S et al (Combination Therapy Of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group). Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2011; 29(8): 1649–1659.
12. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al (ONTARGET Investigators). Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15): 1547–1559.
13. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al (VA NEPHRON-D Investigators). Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med 2013; 369(20): 1892–1903.
14. Gradman AH. Rationale for triple- combination therapy for management of high blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010; 12(11): 869–878.

prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

✉ Jiri.Widimsky@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
www.vfn.cz

Doručeno do redakce: 12. 1. 2014