

Farmakologické možnosti v léčbě pacientů s hypertenzí...

Symposium společnosti PRO.MED.CS Praha a.s. bylo věnováno zásadním aspektům terapie hypertenze, jako je adherence k léčbě, nepřetržitá kontrola krevního tlaku (TK) a prevence hypertrofie levé komory srdeční. Prof. J. Widimský se ve své přednášce zaměřil na dodržování antihypertenzní léčby. Ukázal, že vedle řady dalších aspektů je přímo ovlivněna snášenlivostí zvoleného přípravku. Horší tolerance thiazidových diuretik se proto odráží v nízké adherenci k této třídě antihypertenziv a v jejich nejčastějším vysazování. Nejvyšší adherence je naopak pozorována u blokátorů systému renin-angiotenzin. Z nich jsou velmi dobře tolerovány sartany. MUDr. Vysočanová hovořila o variabilitě TK. Jak uvedla, i přes řadu faktorů, které vedou k fyziologickým výkyvům TK, je u pacientů s hypertenzí jeho variabilita v rámci 24 hodin, mezi jednotlivými dny nebo mezi kontrolami u lékaře spojena se zvýšeným rizikem KV příhod a vyšší celkovou mortalitou. Tato variabilita může být důsledkem non-adherence s léčbou. Proto je pro snížení rizika KV příhod třeba volit antihypertenziva s 24hodinovou účinností, příznivým vlivem na variabilitu TK a dobrou snášenlivostí. Tato kritéria splňuje např. telmisartan. Telmisartan prokázal také velmi silný vliv na regresi hypertrofie levé komory srdeční, které se ve své přednášce věnoval MUDr. Veselý. Stejný efekt byl doložen i u indapamidu, thiazidům podobného diuretika, a u nitrendipinu, blokátoru kalciového kanálu. Přítomnost hypertrofie levé komory je přitom spojena se zvýšeným rizikem KV příhod a její regrese riziko srdečních příhod i cévních mozkových příhod snižuje, jak bylo doloženo při léčbě nitrendipinem či indapamidem.

...zvýšující toleranci a adherenci

prof. MUDr. Jiří Widimský ml., CSc., FESC, FACC

Centrum pro hypertenzi, III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Faktory ovlivňující adherenci ke kardiovaskulární léčbě

V současné době čelíme kromě jiných pandemií také pandemií non-adherence k užívání chronické medikace. Ta zahrnuje i kardiovaskulární léčbu. Adherence k této terapii dosahuje v Evropě zhruba 50 % a v ostatních světadílech se pohybuje mezi 40 a 67 %. Navíc bylo zjištěno, že koreluje s ekonomikou dané země, tj. nejnižší je ve státech s nízkými příjmy. Z antiagregancií, antihypertenziv a statinů a je u antihypertenziv nejvyšší.¹ Faktory modifikující adherenci zahrnují:

- počet užívaných léků,
- věk, tělesnou hmotnost,
- sociální situaci,
- psychogenní faktory, jako deprese či kognitivní deficit,
- ekonomické faktory, např. spoluúčast pacienta na hrazení léčby,
- vzdálenost zdravotnického zařízení/lékařny od místa bydliště,
- nepochopení důležitosti léčby aj.

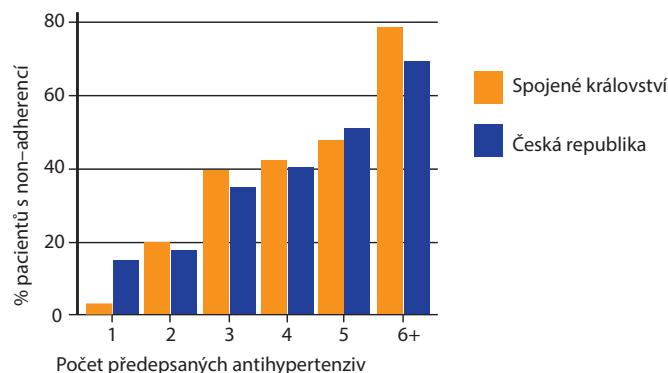
Velmi významným aspektem, který ovlivňuje adherenci, je snášenlivost léčby. Dobrá snášenlivost terapie je tak jedním ze základních předpokladů pro zlepšení adherence a prognózy pacienta. Je třeba mít také na paměti, že vliv na adherenci má i věk pacienta. Nejmenší podíl non-adherentních pacientů byl ve studii z roku 2020 zjištěn ve věku 55–70 let.² Horší compliance s léčbou u mladších nemocných ukazují i data z registru NHANES. Z 6100 hypertoniků v tomto registru byla

v porovnání s osobami nad 50 let věku non-persistence ve věkových skupinách 40–49 let a 30–39 let zhruba 2,5× vyšší ($p < 0,001$) a ve věku < 30 let více než 12× vyšší ($p < 0,001$). Navíc byla o 31 % vyšší u mužů než u žen.³

Tolerance antihypertenzní léčby a adherence k jejímu užívání

Studie, které hodnotily non-adherenci k antihypertenzní léčbě u pacientů s těžkou hypertenzí na základě detekce léčiv v krvi, ukázaly její četnost od 23 do 76 %. Je prokázáno, že významným rizikovým faktorem non-adherence je počet předepsaných antihypertenziv. Studie z roku 2017 ukazuje podobnou závislost počtu předepsaných antihypertenziv a non-adherence ve Spojeném království i v České republice. Zatímco mezi pacienty s 1–2 léky je non-adherence do

Obr. 1. Zvyšující se počet léků jako rizikový faktor non-adherence k antihypertenzní léčbě⁴



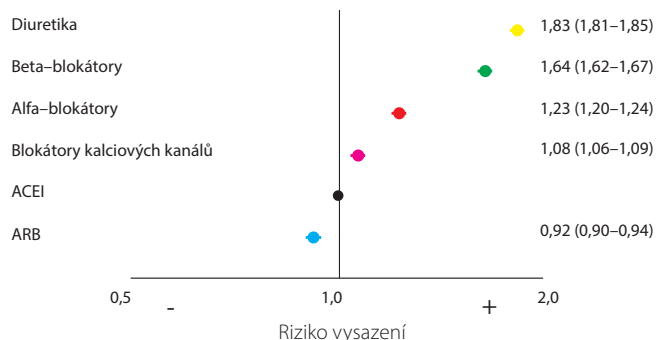
20 %, u pacientů se 3–4 léky stoupá ke 40 %, nárůst pokračuje k 50 % při užívání 5 léků a k 70–80 % u pacientů s ≥ 6 léky (Obr. 1).⁴ Každé zvýšení počtu předepsaných antihypertenziv bylo v této studii spojeno se zvýšením non-adherence o 85 % v UK a 77 % v ČR.⁴ Stejný trend byl pozorován i v Japonsku, kde je adherence relativně velmi vysoká. Klesala ovšem od 94,6 % u pacientů s 1 předepsaným lékem k 80,7 % u pacientů s ≥ 5 léky.⁵

Dalším faktorem, který ovlivňuje adherenci je denní doba podávání léků. Bylo zjištěno, že je lepší při ranním podávání léků. Podíl dnů s vynecháním léčby byl u léků podávaných ráno nižší než u léků podávaných večer, přičemž nejvyšší počet takových dní byl pozorován u léčby podávané v různou denní dobu.⁶

Z jednotlivých antihypertenziv je nejnižší adherence dosahována u diuretik. Kanadská práce dokonce ukázala nejnižší adherenci k jakémukoliv antihypertenzi léčbě u pacientů, u nichž byla léčba zahájena thiazidovým diuretikem.⁷ Analýza adherence k antihypertenzi léčbě u pacientů na akutním příjmu ukázala nejnižší adherenci u hydrochlorthiazidu (69 %) (vedle klonidinu, který u nás není dostupný, a ramiprilu zatíženého v této studii chybou malých čísel).⁸ Adherence k užívání antihypertenziv u pacientů s rezistentní hypertenzí byla hodnocena pomocí dat ze studie SYMPATHY.⁹ Autoři porovnávali počet předepsaných antihypertenziv a počet těchto léků detekovaných v odebraném vzorku krve. U většiny pacientů byl počet účinných látek zachycených v krvi nižší než počet předepsaných léků. Inhibitory systému renin-angiotenzin (RAS) mělo předepsáno přes 80 % pacientů a v krvi byly zachyceny zhruba u 50 % vyšetřených. Diuretika mělo předepsáno asi 70 % pacientů v krvi byly zjištěny u necelých 40 %.⁹ Nejvyšší výskyt non-adherence z 5 tříd antihypertenziv byl u diuretik popsán také v již zmíněné práci autorů z České republiky a Spojeného království ($\leq 0,005$ u obou populací). Tito autoři došli k závěru, že počet a třída předepsaných antihypertenziv jsou modifikovatelnými rizikovými faktory biochemicky potvrzené non-adherence k antihypertenzi léčbě.⁴ Studie provedená u 445 000 osob s hypertenzí v Lombardii ukázala, že vysazení léku, jeho změna nebo přidání dalšího léčiva je nejčastější během 1. roku léčby. V porovnání se všemi základními skupinami antihypertenziv byla pravděpodobnost vysazení iniciačního antihypertenziva nejvyšší u diuretik o (HR = 1,83 %).¹⁰

Nižší riziko vysazení léčby v porovnání s ACE inhibitory bylo zjištěno pouze u blokátorů AT1 receptorů pro angiotenzin II (ARB) (HR = 0,92) (Obr. 2).¹⁰ Systematický přehled 24 studií, které porovnávaly ACEI a ARB,

Obr. 2. Adherence k jednotlivým třídám antihypertenziv v porovnání s ACEI¹⁰



potvrdil trend nižší četnosti vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků u ARB.¹¹ Ve studii ONTARGET byla během 4 let sledování perzistence na léčbě telmisartanem vyšší než u ramiprilu i přes to, že do studie byli zařazeni pouze pacienti, kteří tolerovali ACEI (Obr. 3).¹² Telmisartan je navíc přípravek, který má nejdelší plazmatický poločas z celé skupiny ARB (24 h),¹³ proto má vynechání tablety při jeho užívání nejnižší dopad na kompenzaci krevního tlaku.

Závěr

Non-adherence k léčbě je u pacientů s hypertenzí častou příčinou nedostatečné kompenzace krevního tlaku. I když jsou příčiny non-adherence komplexní, přímý nepříznivý dopad má špatná tolerance antihypertenziv. Studií, které přímo porovnávají adherenci mezi skupinami antihypertenziv, je překvapivě málo. Přesto existují mezi jednotlivými třídami antihypertenziv a účinnými látkami v tomto ohledu rozdíly. Nejnižší adherence mezi antihypertenzivy je pozorována u diuretik. Naopak nejvyšší adherence byla popsána u blokátorů RAS, z nichž se jako nejlépe tolerované jeví ARB.

...pro zajištění 24hodinové kontroly krevního tlaku 7 dní v týdnu

MUDr. Petra Vysočanová

Interní kardiologická klinika FN Brno

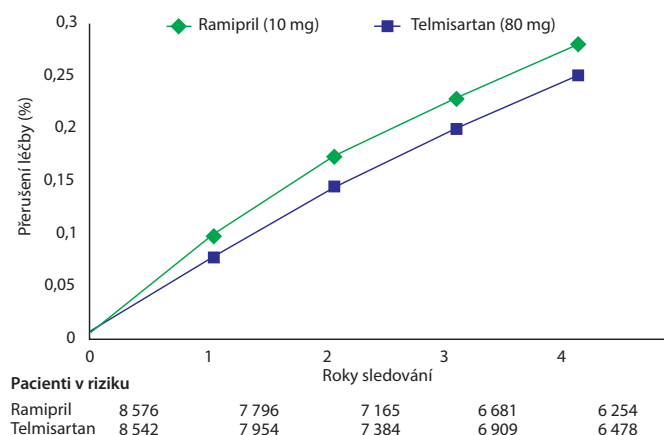
Diagnostika a léčba hypertenze

Normální hodnoty krevního tlaku (TK) jsou při měření v ambulanci $< 140/90$ mm Hg. Při ambulantním monitorování by 24hodinový průměr neměl přesáhnout 130/80 mm Hg, průměrné denní hodnoty 135/85 mm Hg a průměrné noční hodnoty 120/70 mm Hg. U domácího monitorování by nejvyšší hodnota neměla být vyšší než 135/85 mm Hg

Krevní tlak kolísá. Je ovlivněn stresem, emocemi, spánkem, zátěží, jídlem, působením prostředí, hlukem, hormonálními vlivy, rychlostí metabolismu a odbourávání léků, u pacientů s hypertenzí pak také typem hypertenze, dobou užití léků (ráno, večer, nalačno) a pravidelností jejich užívání.

Pokud v ambulanci naměříme normální krevní tlak, stačí další kontrola za 1 rok, případně v přítomnosti rizikových faktorů za 6 měsíců. Jestliže jsou u pacienta s normálním TK naměřeným v ambulanci přítomny

Obr. 3. Perzistence k léčbě ramipilem a telmisartanem ve studii ONTARGET¹²



INZERCE

známky orgánového poškození, je indikováno ambulantní nebo domácí monitorování TK (APBM/HBPM). U pacientů s hypertenzí 1. stupně (140–159/90–99 mm Hg) je třeba vyloučit hypertenzi bílého pláště pomocí APBM/HBPM. Při hodnotách TK naměřených v ambulanci, které odpovídají hypertenzi 2./3. stupně, je hypertenze velmi pravděpodobná a je třeba ji potvrdit opakovaným měřením během několika dnů, popř. prostřednictvím ABPM/HBPM.

Podle optimální léčebné strategie je vhodné zahájit léčbu hypertenze dvojkombinací ACEI nebo ARB + blokátor kalciového kanálu (BKK) nebo diuretikum. Monoterapie je doporučena pouze u osob s mírnou hypertenzí a nízkým KV rizikem, nebo u velmi starých a křehkých. Léčba by měla být podávána v 1 tabletě 1x denně. Ve druhém kroku, pokud dvojkombinace antihypertenziv nevede ke kontrole krevního tlaku, je doporučena trojkombinace ACEI nebo ARB + BKK + diuretikum, opět v jediné tabletě. U pacientů s rezistentní hypertenzí ve 3. kroku přidáváme spironolakton nebo β -blokátor nebo α -blokátor, ev. zvážíme odeslání pacienta do specializovaného centra. Beta-blokátor používáme tehdy, pokud má pacient ischemickou chorobu srdeční, srdeční selhání nebo supraventrikulární arytmií nebo pokud jde o ženu plánující graviditu.

Důležité je pacientovi vysvětlit, že cílem léčby hypertenze není hodnota krevního tlaku, ale prevence KV příhod. Hodnota TK stále zůstává jedním z hlavních faktorů ovlivňujících prognózu a kvalitu života pacientů.

Variabilita krevního tlaku

Krevní tlak kolísá z různých příčin. Jeho variabilitu můžeme rozdělit na velmi krátkodobou, odpovídající okamžitým hemodynamickým změnám, dále krátkodobou v průběhu 24 hodin, kterou lze sledovat pomocí ABPM, střednědobou, která odráží změny mezi jednotlivými dny a je zachytitelná nejlépe pomocí HBPM s pečlivým zaznamenáváním naměřených hodnot, dlouhodobou, která zahrnuje změny mezi návštěvami u lékaře a je ovlivněna např. ročním obdobím, a velmi dlouhodobou, která může být dána např. stárnutím jedince. V běžné praxi je např. zjevné, že krevní tlak bývá vyšší v létě než v zimě a ráno než večer.

Kolísání TK v průběhu dne je fyziologické. Na hodnotu TK v určitých částech dne mají vliv různé faktory. Ranní vzestup TK se vyskytuje u osob s vysokým příjmem sodíku, alkoholu nebo u kuřáků, zvýšení TK v prů-

běhu dne se objevuje vlivem fyzické zátěže, stresu v práci či kouření a noční zvýšení TK pozorujeme u pacientů s diabetem, chronickým onemocněním ledvin, insomnií, sekundární hypertenzí či spánkovou apnoe. Jednoznačně bylo prokázáno, že k nejvyššímu výskytu KV příhod (CMP, IM, něm ischemie) dochází v ranních hodinách,^{14,15} což jistě souvisí s ranním zvýšením TK. Častý výskyt ranních němých ischemií v oblasti CNS je dáván do souvislosti s výskytem deprese a demence.¹⁶

Variabilitu TK mezi jednotlivými dny ovlivňuje u pacientů s hypertenzí mimo jiné non-adherence k léčbě. Bylo doloženo, že variabilita TK mezi jednotlivými dny během subakutní fáze po ischemické CMP (4–10 dní) souvisí se zvýšením rizika recidivy CMP a celkové mortality i po úpravě na další rizikové faktory včetně hodnoty TK.¹⁷

U pacientů s ICHS zvyšuje variabilita TK mezi jednotlivými návštěvami u lékaře riziko velkých KV příhod a celkovou mortalitu.¹⁸ Střednědobá i krátkodobá variabilita TK zachytitelná pomocí HBPM a ABPM také prokazatelně souvisí s celkovou mortalitou pacientů (Obr. 4).¹⁹ U dlouhodobě vysoké variability TK byla prokázána korelace se zvýšenou celkovou mortalitou i s výskytem CMP.¹⁹ Nedávná práce také ukázala, že variabilita STK i DTK zvyšuje riziko fibrilace síní a podobná souvislost byla pozorována i u rizika hospitalizace pro srdeční selhání.²¹

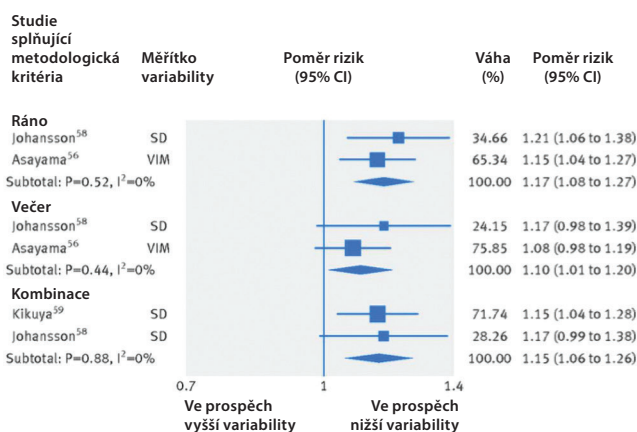
Vliv antihypertenziv na variabilitu krevního tlaku

Studie, která porovnávala vliv jednotlivých antihypertenziv na stabilitu TK, ukázala klesající variabilitu v uvedeném pořadí přípravků: losartan, ramipril, valsartan, telmisartan, amlodipin.²² Placebem kontrolovaná studie, která porovnávala vliv amlodipinu, indapamidu a candesartanu na TK ukázala, že při dosažení podobného poklesu TK při léčbě těmito antihypertenzivy vedou amlodipin a indapamid k výrazně nižší variabilitě TK než candesartan.²³ Možné vysvětlení tohoto rozdílu mezi antihypertenzivy přinesla experimentální práce, jejíž autoři došli k závěru, že telmisartan snížil variabilitu TK u myši ve dne i v noci více než valsartan díky významnějšímu snížení sympatické nervové aktivity a vzestupu citlivosti baroreflexu.²⁴

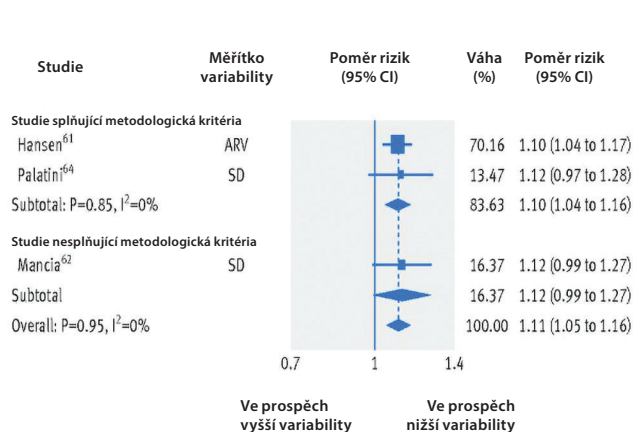
Pro dosažení nízké variability krevního tlaku je potřebná dobrá adherence k léčbě. Jak již bylo uvedeno, z hlediska dodržování předepsané antihypertenzní léčby byly nejpříznivější účinky pozorovány u sartanů. Dobrá

Obr. 4. Vliv střednědobé a krátkodobé variability krevního tlaku na celkovou mortalitu pacientů v metaanalýze klinických studií¹⁹

Střednědobá – domácí měření



Krátkodobá – ambulantní monitorování



adherence byla zjištěna ale také u fixních kombinací. Důvodem může být, že při použití kombinace více účinných látek v menších dávkách snížíme výskyt nežádoucích účinků nebo také méně časté vynechávání dávky při užívání jediné tablety.²⁵ Bylo prokázáno, že kombinace 2 antihypertenzních látek je 5x účinnější pro snížení STK než zdvojnásobení dávky.²⁶

Vzhledem k riziku non-adherence a zvýšené variability TK při vynechání dávky antihypertenziva je vhodné volit léky, které poskytují účinnou 24hodinovou kontrolu TK. Porovnání telmisartanu a valsartanu u pacientů s hypertenzí ukázalo, že po vynechání dávky zajišťuje telmisartan lepší kontrolu TK v následujících 24 hodinách (Obr. 5).²⁷ Je to dáno tím, že telmisartan má ze všech ARB nejdelší plazmatický poločas,²⁸ nejvyšší vazebnou afinitu k AT1 receptorům a dobrou penetraci do tkání díky vysoké lipofilitě.¹³ Z klinického pohledu je důležité je, že telmisartan tlumí ranní vzestup krevního tlaku. To vyplývá z faktu, že jeho účinnost přetrvává celých 24 hodin. Porovnání s valsartanem ukázalo významně nižší TK během posledních 6 hodin 24hodinového intervalu mezi dávkami (viz Obr. 5).²⁷

Závěr

Cílem léčby hypertenze je snížení rizika kardiovaskulárních příhod. Proto je třeba volit taková antihypertenziva, která zajišťují 24hodinovou kontrolu krevního tlaku, jeho nízkou variabilitu, jsou dobře tolerovaná a poskytují dostatečnou KV ochranu.

... ovlivňující hypertrofii levé komory srdeční

MUDr. Jiří Veselý

Kardiologická ambulance EDUMED

Hypertrofie levé komory jako součást patofyziologie kardiovaskulárních příhod

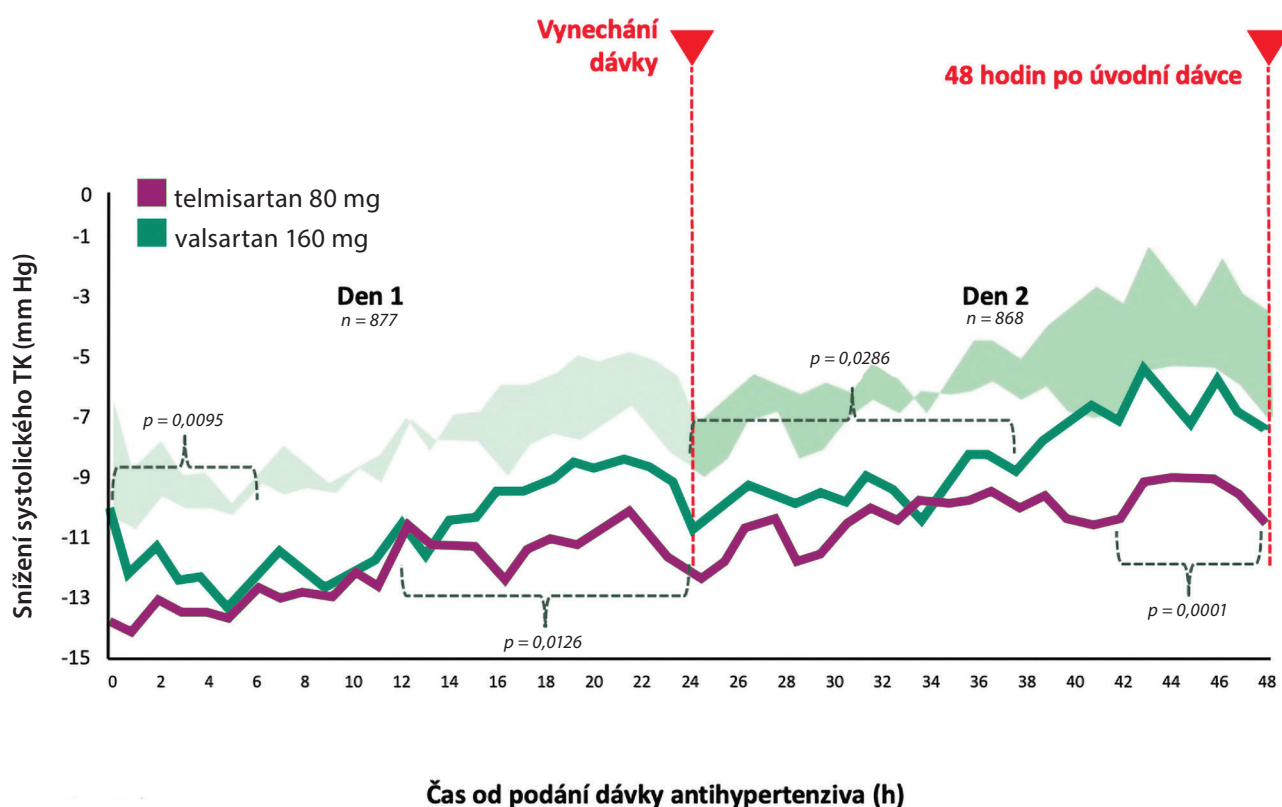
V kontinuu patofyziologických změn, které vedou od KV rizikových faktorů až k infarktu myokardu (IM), srdečnímu selhání nebo náhlé smrti, se hned od počátku vedle hypertenze objevuje hypertrofie levé komory srdeční.²⁹ Hypertenze hraje svoji roli také v patofyziologii cévních mozkových příhod (CMP), a to nejen prostřednictvím aterotrombotického poškození mozkových tepen, ale i cestou hypertrofie levé komory, která přes systolickou a diastolickou dysfunkci, zvýšený tlak v levé síni a její dilataci vede k fibrilaci síní s rizikem vytvoření trombu a emboligenních iktů. Cílem léčby hypertenze by proto měla být i prevence nebo regrese hypertrofie levé komory, čímž lze předejít IM, CMP a náhlé smrti.

Metody používané ke zjištění přítomnosti hypertrofie levé komory (Sokolow-Lyon Index, Cornell Voltage Product) jsou letité a jednoduché. Je známo, že tato voltážní kritéria na EKG korelují u mužů i žen s následnou incidencí KV příhod a také jejich zhoršení v čase je provázáno zvýšeným výskytem KV příhod.²⁹ Hypertrofie levé komory potvrzená pomocí echokardiografie a vyjádřená jako index hmoty levé komory (LVMI) souvisí s prognózou pacienta z hlediska výskytu KV příhody.³¹

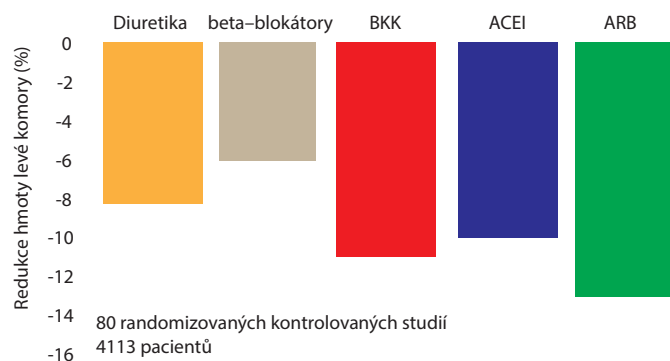
Terapeutická regrese hypertrofie levé komory

U pacientů s hypertenzí lze pomocí antihypertenzní léčby dosáhnout regrese hypertrofie levé komory. Již v roce 2003 prokázala metaanalýza 80 randomizovaných klinických studií, že regresi hypertrofie levé komory navozují všechny třídy antihypertenziv (Obr. 6).³² Jako nejúčinnější se z hlediska tohoto parametru ukázaly ARB, dále BKK

Obr. 5. Kontrola krevního tlaku během 24 hodin po podání dávky a během dalších 24 hodin po vynechání dávky při léčbě telmisartanem a valsartanem²⁷



Obr. 6. Snížení hmoty levé komory při léčbě různými skupinami antihypertenziv³²



a ACEI. Tyto 3 třídy antihypertenziv jsou také podle doporučení ESC/ESH (Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi) z roku 2018 uvedeny jako přípravky vhodné v 1. a 2. kroku léčby hypertenze.³³

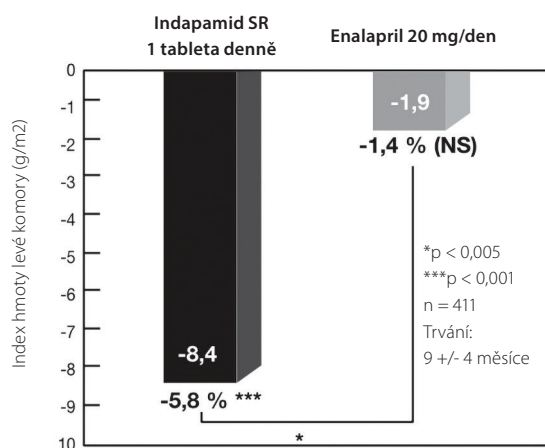
Výrazný vliv na regresi hypertrofie levé komory prokázal již v roce 2013 telmisartan.³⁴ Masa levé komory byla v této studii při léčbě telmisartanem redukována téměř o 30 %, což představuje výrazný přínos, který se projeví poklesem výskytu KV příhod v budoucnu. Atenolol, se kterým byl telmisartan v této studii porovnáván, snížil LVMI pouze o 10 %. Významná regrese hypertrofie levé komory byla prokázána např. také u nitrendipinu, u něhož bylo navíc doloženo, že není provázána zhoršením systolické funkce.³⁵

Rozdíly v účinku na regresi hypertrofie levé komory byly zjištěny i mezi diuretiky. Jednotlivá diuretika se liší i svým mechanismem účinku. Indapamid vykazuje kromě saluretického efektu přímé účinky na cévní stěnu, které vedou k vazorelaxaci a antihypertenzní účinnosti. Z klinického pohledu je důležité, že prokázal účinky na regresi hypertrofie levé komory. V kombinaci s perindopilem vedl k významně většímu zmenšení tloušťky stěny i hmoty levé komory.³⁶ Ve studii LIVE snížil indapamid SR během mediánu sledování 9 měsíců LVMI o 8,4 %, což je významně více v porovnání s enalapilem (20 mg), který vedl k poklesu LVMI o 1,9 % ($p < 0,005$) (obr. 7).³⁷ Je to dáno pravděpodobně 24hodinovou kontrolou TK, kterou indapamid zajišťuje. Vlivem diuretik a jiných antihypertenziv na hypertrofii levé komory se zabývala metaanalýza publikovaná v roce 2018.³⁸ U všech skupin antihypertenziv (BKK, ACEI, β -blokátory, diuretika) bylo doloženo, že čím větší je pokles TK, tím je dosaženo větší regrese hypertrofie levé komory. Regrese byla pozorována i ve studiích trvajících pouze 2 měsíce, což svědčí pro rychlý efekt antihypertenzní léčby na tento parametr. Porovnání diuretik přitom ukázalo významně větší zmenšení LVMI při léčbě indapamidem v porovnání s hydrochlorthiazidem (HCTZ) (rozdíl $> 7 \%$, $p < 0,01$) i při srovnatelném snížení systolického i diastolického krevního tlaku.³⁸ Vzhledem k tomu, že antihypertenzní účinek indapamidu je prokazatelně silnější než u HCTZ,³⁹ může být jeho příznivý vliv na regresi hypertrofie levé komory v porovnání s HCTZ ještě výraznější.

Regrese hypertrofie levé komory znamená klinický přínos

Snížení četnosti KV příhod u pacientů bez rozvoje hypertrofie levé komory bylo doloženo již v roce 2009. Ve studii ONTARGET/

Obr. 7. Snížení indexu levé komory při léčbě hypertenze indapamidem a enalapilem ve studii LIVE³⁷



TRANSCENT bylo u pacientů s vysokým KV rizikem léčených telmisartanem anebo ramipilem, u nichž nedošlo k rozvoji hypertrofie levé komory, zjištěno o 77 % nižší riziko KV příhod v porovnání s pacienty s rozvojem hypertrofie levé komory ($p < 0,0001$).⁴⁰ Randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie Syst-Eur zahrnující 4695 pacientů s hypertenzí starších 60 let ukázala, že 2letá léčba nitrendipinem s případným přidáním enalaprilu či HCTZ vede nejen k významnému snížení TK, ale také k poklesu rizika CMP o 42 % ($p < 0,003$).⁴¹ Křivka výskytu CMP při léčbě nitrendipinem a při podávání placeba se přitom začala rozevírat již od 1. měsíce léčby. Snížení rizika CMP v porovnání s placebem bylo pozorováno i ve studiích s chlorthalidonem (o 36 %)⁴² a s indapamidem (o 30 %).⁴³ Indapamid prokázal snížení rizika CMP v porovnání s placebem také v sekundární prevenci u pacientů po prodělaném iktu ve studii PADS. Výsledky ukázaly 30% snížení rizika CMP ($p < 0,001$) a 25% snížení rizika KV příhod ($p = 0,002$).⁴⁵ V placebem kontrolované studii PROGRESS, která proběhla u evropské populace pacientů po CMP, snížil indapamid v kombinaci s perindopilem riziko CMP během 4 let léčby o 28 % ($p < 0,0001$).⁴⁵ Tento přínos byl pozorován u všech podtypů CMP (fatálních, nefatálních invalidizujících, ischemických i hemoragických). Důležité je, že efekt na pokles výskytu CMP byl zjištěn pouze u kombinované terapie perindopril + indapamid (snížení rizika o 43 %), nikoliv u monoterapie perindopilem (statisticky nevýznamný pokles o 5 %). Metaanalýza studií porovnávajících thiazidová diuretika a thiazidům podobná diuretika ukázala o 12 % větší pokles rizika KV příhod ($p = 0,049$) a o 21 % větší pokles rizika srdečního selhání ($p = 0,023$) při podávání thiazidům podobných diuretik, jako je indapamid.

Závěr

Je prokázáno, že hypertrofie levé komory srdeční je spojena se zvýšeným KV rizikem. Máme k dispozici antihypertenziva, která prokázala prevenci nebo regresi hypertrofie levé komory a snížení rizika srdečních příhod a cévních mozkových příhod. V klinické praxi bychom u pacientů s hypertenzí měli tedy preferovat právě tyto přípravky.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

- Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7;35(46):3267-3276.
- Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Apr 7;7:49.
- Bautista LE. Predictors of persistence with antihypertensive therapy: results from the NHANES. *Am J Hypertens*. 2008 Feb;21(2):183-188.
- Gupta P, Patel P, Štrauch B et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1113-1120.
- Ishida T, Oh A, Hiroi S et al. Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. *Hypertens Res*. 2019 Feb;42(2):249-256.
- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1114-1117.
- Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Can J Cardiol*. 2008 Apr;24(4):269-273.
- McNaughton CD, Brown NJ, Rothman RL et al. Systolic Blood Pressure and Biochemical Assessment of Adherence: A Cross-Sectional Analysis in the Emergency Department. *Hypertension*. 2017 Aug;70(2):307-314.
- de Jager RL, van Maarseveen EM, Bots ML, Blankestijn PJ; SYMPATHY investigators. Medication adherence in patients with apparent resistant hypertension: findings from the SYMPATHY trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Jan;84(1):18-24.
- Corrao G, Zambon A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):819-824.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):16-29.
- Sleight P. Clinical evidence from ONTARGET: the value of an angiotensin II receptor blocker and an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Hypertens Suppl*. 2009 Jul;27(5):S23-S29.
- Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000 Feb 19;355(9204):637-645.
- Muller JE, Stone PH, Turi ZG et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985 Nov 21;313(21):1315-1322.
- Marler JR, Price TR, Clark GL et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke*. 1989 Apr;20(4):473-476.
- Kario K. Evidence and Perspectives on the 24-hour Management of Hypertension: Hemodynamic Biomarker-Initiated, 'Anticipation Medicine' for Zero Cardiovascular Event. *Prog Cardiovasc, Dis*. 2016 Nov-Dec;59(3):262-281.
- Fukuda K, Matsuo R, Kamouchi M et al. FSR Investigators. Day-by-Day Blood Pressure Variability in the Subacute Stage of Ischemic Stroke and Long-Term Recurrence. *Stroke*. 2022 Jan;53(1):70-78. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033751. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34496621.
- Clark D 3rd, Nicholls SJ, St John J et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, Coronary Atheroma Progression, and Clinical Outcomes. *JAMA Cardiol*. 2019 May 1;4(5):437-443.
- Stevens SL, Wood S, Koshlaris C et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Aug 9;354:i4098.
- Lee SR, Choi YJ, Choi EK et al. Blood Pressure Variability and Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. *Hypertension*. 2020 Feb;75(2):309-315.
- Fang-Fei Wei. Hypertension. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, Volume: 77, Issue: 5, Pages:1549-1558,DOI: (10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16757)
- Parati G, Schumacher H, Bilo G, Mancia G. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens*. 2010 Nov;28(11):2177-2183.
- Safar, Michel. (2011). Blood pressure variability and arterial stiffness. *Artery Research*. 5. doi:10.1016/j.artres.2011. 10. 001.
- Sueta D, Koibuchi N et al. (2014). Telmisartan Exerts Sustained Blood Pressure Control and Reduces Blood Pressure Variability in Metabolic Syndrome by Inhibiting Sympathetic Activity. *American journal of hypertension*. 27. 10. 1093/ajh/hpu076. DOI:10.1093/ajh/hpu076
- Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):692-705.
- 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 Mar;122(3):290-300.
- Lacourcière Y, Krzesinski JM, White WB et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit*. 2004 Aug;9(4):203-210.
- Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:749-759.
- Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991 Apr;121(4 Pt 1):1244-1263.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1786-1793.
- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*. 2000 Feb;35(2):580-586.
- Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003 Jul;115(1):41-46.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
- Misra KH, Das MC, Ramani YR. Effect of telmisartan on the regression of the left ventricular hypertrophy in the patients of essential hypertension. *J Clin Diagn Res*. 2013 Jul;7(7):1352-1355.
- Agabiti-Rosei E, Muesan ML, Rizzoni D et al. Regression of cardiovascular structural changes after long-term antihypertensive treatment with the calcium antagonist nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18 Suppl5:S5-S9.
- de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2004 Aug;17(8):660-667.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zana F et al. Regression of the left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000;18:1465-1475.
- Roush GC, Abdelfattah R, Song S et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Oct;20(10):1507-1515.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1041-1046.
- Verdecchia P, Sleight P, Mancia G et al; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009 Oct 6;120(14):1380-1389.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757-764.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-3264.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-1898.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995 Sep;108(9):710-717.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-1041.
- Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1033-1040.