

Fixní kombinace amlodipinu a bisoprololu

Jaroslav Brotánek

Interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice; 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Hypertenzní nemoc patří mezi nejdůležitější kardiovaskulární rizikové faktory a je těsně spjata se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou. Článek pojednává o použití fixní kombinační léčby amlodipinem a bisoprololem v klinické praxi. Tato kombinace vede k úspěšnému dosahování cílových hodnot krevního tlaku a zároveň zlepšuje adherenci pacientů k léčbě. V článku jsou zároveň zohledněny vhodné indikace, u kterých je preparát s výhodou možno použít.

Klíčová slova: hypertenzní nemoc, fixní kombinační léčba, adherence, amlodipin, bisoprolol.

Fixed combination of amlodipine and bisoprolol

Hypertension is one of the most important cardiovascular risk factors and is closely associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. This article discusses the use of fixed combination therapy with amlodipine and bisoprolol in clinical practice. This combination leads to successful achievement of target blood pressure values and also improves patient adherence to treatment. The article also considers suitable indications for which it is preferable to use this drug.

Key words: hypertension, fixed-dose combination therapy, adherence, amlodipine, bisoprolol.

Úvod

Hypertenzní nemoc je nejrozšířenějším kardiovaskulárním onemocněním ve světě. Dle údajů Světové zdravotnické organizace jí celosvětově trpí zhruba 1,28 miliardy dospělých ve věku 30–79 let. Prevalence v tomto věkovém rozmezí byla v roce 2019 34 % u mužů a 32 % u žen (1). Prevalence výrazně narůstá se stoupajícím věkem. V České republice se prevalence hypertenze pohybuje ve věku 25–64 let kolem 50 % u mužů a 34 % u žen. I zde je opět patrný výrazný vzestup se stoupajícím věkem (2). V České republice bylo v roce 2021 léčeno 17,7 % populace. Varujíci je, že ¼ nemocných o své nemoci vůbec neví (2).

V dnešní době je v léčbě hypertenze kladen důraz na kombinační terapii, a zvláště na podání fixní kombinace léčiv v jedné tabletě. V případě středně těžké a těžké hypertenze zahajujeme léčbu vždy podáním dvojkombinace. U mírné hypertenze (kde lze s léčbou navíc vyčkat 1–3 měsíce) je možno podat monoterapii, stejně tak u starších a křehkých nemocných. I u druhé skupiny však můžeme podat dvojkombinaci, ale v malých dávkách (2). Cílem léčby hypertenze není pouze snížení krevního tlaku, ale hlavně snížení kardiovaskulárního rizika. V léčbě se snažíme zabránit poškození cílových orgánů (srdce, ledviny, mozek,

oči, cévní stěna). Souhrnně označujeme poškození těchto orgánů jako HMOD (hypertension mediated organ damage). Musíme si uvědomit, že vývoj HMOD začíná od asymptomatického stadia a končí terminálním selháním či poškozením daného orgánu. Proto musíme orgánové poškození u hypertoniků pečlivě sledovat a cíleně vyhledávat. V přítomnosti orgánového poškození u hypertonika narůstá kardiovaskulární riziko 2–3x (3). Výrazným varováním je výsledek studie CARDIA, která prokázala, že ve věku 50 let má polovina pacientů s hypertenzí již poškozen jeden cílový orgán (4). A jak ukázala studie PESA, tak aterosklerotický plát v jednom sledovaném tepenném povodí (karotické tepny, koronární tepny, břišní aorta, femorální tepny) má ve věku 45–54 let 71 % mužů a 48 % žen s nízkým kardiovaskulárním rizikem (5). Jak jsem již výše uvedl, je v dnešní době preferována kombinační terapie. Je známo, že při monoterapii dosahuje cílových hodnot krevního tlaku pouze 30 % pacientů. Kombinační terapie má několik nesporných výhod. Poskytuje nám větší antihypertenzní efekt ve srovnání s monoterapií. Ve fixních kombinacích bývají sloučeny preparáty, které navíc působí různými mechanismy na snížení krevního tlaku, a tak ho snáze ovlivňují. Kombinační léčba vede k rychlejší kompenzaci krevního tlaku. Podávání menších dávek léků

v kombinacích vede i k menšímu výskytu nežádoucích účinků než při užívání maximálních dávek v monoterapii. Dvojkombinace základních antihypertenziv je 5× účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léku, což potvrdila rozsáhlá metaanalýza 42 studií (6). Podávání kombinací léčby navíc významně snižuje riziko vzniku kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod v porovnání s monoterapií. Nasazení kombinace již od počátku léčby redukuje kardiovaskulární příhody o 34 % (7). Kombinační léčba předchází lékařské inerci a zlepšuje adherenci k léčbě. Podávání fixních kombinací snižuje počet užívaných tablet a zjednodušuje léčebné schéma, což vede u pacientů ke zlepšení compliance s léčbou a předchází svévolnému ukončení léčby ze strany pacientů. Co se týká léčebné inercie, tak jak vyplývá z americké studie, jen v 17 % návštěv v primární péči dochází k intenzifikaci léčby u pacientů, u kterých není krevní tlak v cílových hodnotách (8). Na druhou stranu opožděná intenzifikace léčby o 1,4 měsíce po zjištěné hodnotě vysokého krevního tlaku a prodloužený čas mezi kontrolami vedou ke zvyšování rizika kardiovaskulárních příhod (9). Stran adherence k léčbě, hypertonici, kteří užívají fixní kombinaci v jedné tabletě, ji mají o 21 % vyšší a stejně tak je u nich i vyšší perzistence k léčbě, tedy dlouhodobé setrvávání na dané medikaci (10).

Amlodipin

Amlodipin řadíme mezi dihydropyridinové kalciové blokátory. Jeho hlavním léčebným účinkem je vazodilatace, což vede k poklesu krevního tlaku. Vazodilatace není omezena jen na systémový tepenný systém, ale působí i v koronárním řečišti. Tento efekt využíváme v léčbě anginy pectoris. Amlodipin má velmi dlouhý biologický poločas, zhruba 36 hodin, při opakovaném podání se ale prodlužuje až na 60 hodin. Tento dlouhý biologický poločas je v klinické praxi nesmírnou výhodou. Jednak samozřejmě umožňuje podávání léku pouze 1× denně. Má ale i jiná pozitiva. Mnohdy si totiž pacienti „rádi vybírají lékové prázdniny...“ Reálně to znamená, že odjedou bez léků na chalupu, na služební cestu, nebo jen v roztržitosti zapomenou vzít předepsanou tabletu. Studie, která se zabývala 24hodinovou monitorací krevního tlaku, nám potvrdila, že při vynechání amlodipinu nedochází k výraznému vzestupu krevního tlaku (TK). Pacienti, kteří dlouhodobě užívali amlodipin, vysadili jednu dávku a následně jim byl provedeno 24hodinové monitorování TK. Měření prokázalo, že nedošlo k významnému vzestupu TK. Jak ale vypadala situace, když pacient neužil amlodipin 48 hodin? Překvapivě i zde dlouhodobá monitorace TK prokázala, že odchylka od požadovaných hodnot TK byla minimální (11). Dlouhý biologický poločas je rovněž nesmírně výhodný k udržení TK v ranních hodinách, kdy často dochází k prudkému tlakovému vzestupu a ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, hlavně CMP (11). Amlodipin má ale i další kardioprotektivní vlastnosti, jak nám prokázala řada mortalitních studií. Nejznámější z nich je pravděpodobně studie ASCOT, kdy amlodipin v kombinaci s perindopilem vedl k významnému poklesu kardiovaskulární a celkové mortality (oproti větvi kde byl podáván atenolol s thiazidovým diuretikem) (12). Vliv na kardiovaskulární příhody mohlo mít i snížení centrálního krevního tlaku, což prokázala studie CAFE, která byla podstudii studie ASCOT právě ve větvi, kde byl podáván amlodipin + perindopril (13). Příznivý efekt na kardiovaskulární onemocnění přinesly

i další studie ALLHAT a ACCOMPLISH. Jeden z výsledků studie ALLHAT potvrdil roli blokátoru kalciového kanálu amlodipinu v prevenci ischemické choroby srdeční (14). Studie ACCOMPLISH podobně jako studie ASCOT prokázala, že kombinační léčba amlodipinem a ACE inhibitorem benazeprilem snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu o 20 % při stejném poklesu krevního tlaku proti kombinaci benazeprilu s hydrochlorothiazidem (15). Studie VALUE, která zařadila 15 245 nemocných, porovnávala léčbu valsartanem proti amlodipinu. Zařazení byli nově diagnostikovaní či nedobře kompenzovaní hypertonici s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Amlodipin byl účinnější v poklesu krevního tlaku než valsartan v prvních 6 měsících léčby a méně často vyžadoval kombinační léčbu hypertenze. V amlodipinové větvi byl rovněž nižší výskyt CMP a nového infarktu myokardu oproti valsartanu (16). Další velké studie prokázaly regresi aterosklerózy při podávání amlodipinu. Jednalo se například o dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii PREVENT u pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční. Ve studii byly sonograficky hodnoceny aterosklerotické změny na karotidách a v koronárním řečišti při koronarografii. Pacienti, kteří užívali amlodipin, měli nižší výskyt hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, nebyla u nich tak často potřebná revaskularizace myokardu a měli výrazně nižší počet kardiovaskulárních příhod oproti placebo. Při ultrasonografii karotid bylo prokázáno ovlivnění cévní stěny a snížení poměru intima/media ve větvi léčené amlodipinem (17). Ve studii CAMELOT byli pacienti randomizováni k podávání amlodipinu, enalaprilu či placebo. Do studie bylo zařazeno 1 991 pacientů, kteří měli angiograficky dokumentovanou ICHS (> 20 % stenóza při koronarografii) a zároveň diastolický krevní tlak < 100 mm Hg. Pacienti byli sledováni i pomocí koronarografie s intravaskulárním ultrazvukem (IVUS). Studie trvala 2 roky. Ve skupině pacientů, kterým byl podáván amlodipin, prokázal IVUS zpomalení progresu aterosklerózy (18). Výše uvedené studie se věnovaly vlivu amlodipinu na aterosklerózu cév. Existuje však nějaká studie, která by ověřila jeho pozitivní vliv na endoteliální dysfunkci? Ano, existuje. Práci, která se věnovala této otázce, byla multicentrická placebem kontrolovaná studie AWALON-AWC. Funkce endotelu byla hodnocena měření poddajnosti cévní stěny pomocí snímání pulzové vlny na arteria radialis. Pacienti byli randomizováni k podávání kombinací léčby amlodipinu s atorvastatinem nebo monoterapii oběma léky proti placebo. Po 8 týdnech podávání bylo zjištěno zvýšení poddajnosti malých arterií při kombinační léčbě o 19,3 % a u samotného amlodipinu o 11,7 %. U větších arterií se více uplatňoval vliv samotného amlodipinu, protože poddajnost větších arterií je více ovlivněna vyšší krevní tlak. Terapie amlodipinem snižuje tzv. wall-shear stress, tedy skluzné napětí, které poškozuje endoteliální buňky při hypertenzi a vede k endoteliální dysfunkci (19). Amlodipin je metabolicky neutrální, protože neovlivňuje lipidový ani glycidový metabolismus, proto je možné jej bez obav podávat například pacientům s metabolickým syndromem.

Bisoprolol

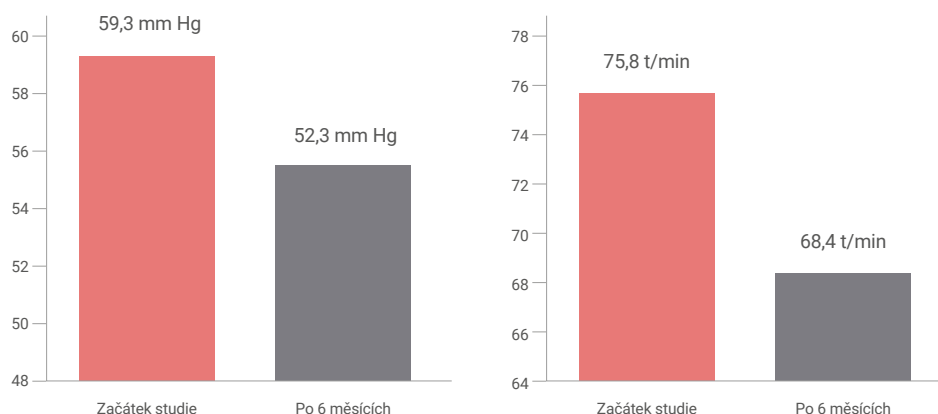
Dříve než se cíleně budu věnovat bisoprololu, zastavím se obecně u beta-blokátorů (BB). Jen na málo léků bylo v léčbě hypertenze nahlíženo tak kontroverzně, jak tomu bylo právě u BB. V roce 2006 je autoři britských guidelines (NICE) odsunuli z léků první volby u ne-

komplikované hypertenze až na čtvrté místo (20). Jejich názor vzešel ze závěrů studií LIFE a ASCOT-BPLA. Studie LIFE prokázala nižší účinnost atenololu v prevenci CMP oproti losartanu (21). Ve druhé byla kombinace beta-blokátoru atenololu spolu s thiazidovým diuretikem horší v prevenci kardiovaskulárních onemocnění oproti kombinaci ACE inhibitoru perindoprilu a dihydropyridinového blokátoru kalciových kanálů amlodipinu (12). Evropská kardiologická společnost a Evropská společnost pro hypertenzi však betablokátory tak výrazně neodsoudila a ponechala je mezi pěti základními třídami antihypertenziv. Opírala se o výsledky metaanalýz studií, které dokazovaly, že BB snižují výskyt CMP o 17 % a všech kardiovaskulárních příhod o 11 %, což je stále statisticky významné (22). Rozsáhlá metaanalýza, která zahrnuje hodnocení 147 studií, které se týkaly léčby hypertenze, prokázala, že BB snižují riziko CMP o 17 %, ale výrazněji lépe účinkují u pacientů s prodělaným infarktem myokardu (23). Musíme si však uvědomit, že studie LIFE a ASCOT ale hodnotily kombinační léčbu hypertenze. Dále v nich byl použit k léčbě BB atenolol, který má nižší kardioselektivitu a byl podáván pouze 1× denně, ačkoliv nemá 24hodinové působení. V dnešní době preferujeme moderní BB s vysokou kardioselektivitou a dlouhým biologickým poločasem. Je jen otázkou spekulace, jak by výše uvedené studie dopadly, kdyby v nich byl komparátorem například bisoprolol... Dnes jsou dle současných guidelines BB preferovány

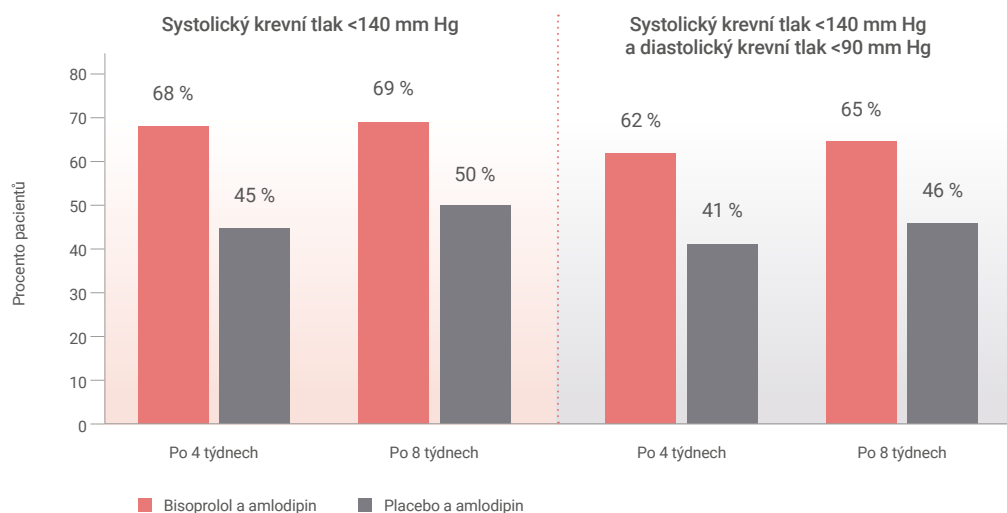
u pacientů s hypertenzí a manifestní ICHS a/nebo chronickým srdečním selháním, případně s významnou dysfunkcí levé srdeční komory (2). BB mají svoje nezastupitelné místo v léčbě srdeční insuficience, kde nyní patří spolu s glifloziny, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a sakubitril/valsartanem mezi čtyři základní pilíře v medikamentózní léčbě srdečního selhání se sníženou a mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF a HFmrEF) (24, 25).

Jistě není bez zajímavosti, že asi 30 % hypertoniků má stále zvýšenou tepovou frekvenci nad 80 pulzů/min (26). Jak vyplývá z četných studií, vyšší tepová frekvence je spojena s vyšší celkovou i kardiovaskulární mortalitou u pacientů s hypertenzí. Poukázala na to například Framinghamská studie či studie CASTEL u starších pacientů (27, 28). Zjednodušeně by se dalo říci, že pomalá tepová frekvence = dlouhověkost, jak to známe například ze zvířecí říše. Zvířata s pomalou tepovou frekvencí žijí podstatně déle. Například želva, která má velmi pomalý pulz, se dožívá vysokého věku versus myš, která má pulz kolem 130/min a žije pouze několik let. Vyšší tepovou frekvenci často nacházíme u mladších hypertoniků s hyperkinetickou cirkulací a u pacientů s dalšími kardiovaskulárními onemocněními, jako je ICHS či srdeční selhání. U těchto skupin pacientů je nyní doporučováno nasazení BB při trvalé tepové frekvenci nad 80/min a rovněž ke kontrole srdeční frekvence při fibrilaci síní (29). BB používáme rovněž k léčbě arytmií. Ovlivňují supra-

Graf 1. Výsledky pulzního tlaku a tepové frekvence po šestiměsíční kombinační léčbě amlodipinu a bisoprololu (33)



Graf 2. Procento pacientů, kteří dosáhli požadovaného systolického a diastolického tlaku (33)



ventrikulární arytmie, jsou velmi vhodné ke kontrole tepové frekvence u fibrilace síní. Rovněž ale působí i na komorové arytmie, kdy zvyšují fibrilační práh a snižují riziko vzniku náhlé smrti, zvláště u pacientů se srdečním selháním.

Bisoprolol řadíme mezi β_1 -selektivní betablokátory. Jeho β_1 -selektivita patří mezi jednu z nejvyšších ve skupině beta-blokátorů. Index jeho selektivity lze vyjádřit poměrem $\beta_1 : \beta_2$, která je v poměru 75 : 1. Například pro porovnání u metoprololu je tento poměr 20 : 1. Z dalších vlastností bisoprololu stojí za zmínku nepřítomnost vnitřní sympatomimetické aktivity a hydrofilita. Má velmi dlouhý biologický poločas, 10–12 hodin, proto jej můžeme podávat 1x denně. Pozitivním je i jeho duální způsob vylučování z organismu, který probíhá jak cestou hepatální, tak i renální. V případě zhoršení funkce jednoho orgánového systému není třeba redukovat dávku bisoprololu. Vstřebávání bisoprololu ze zažívacího traktu není ovlivněno potravou. U BB je často poukazováno na negativní ovlivnění glycidového a lipidového metabolismu. Bisoprolol ale prokázal metabolickou neutralitu ve studii, kdy byl podáván pacientům s diabetes mellitus 2. typu a srdečním selháním. Při 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 (30).

Kombinační léčba

Vliv kombinace bisoprololu s amlodipinem na léčbu hypertenze zkoumal Rana se spolupracovníky (31). Do studie bylo zařazeno celkem 801 pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí 2. stupně nebo nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na monoterapii. Pacientům byla podána léčba fixní kombinací bisoprololu a amlodipinu v dávce 5/5 mg 1x denně. Léčba trvala čtyři týdny. Po této době došlo k poklesu průměrného systolického tlaku ze vstupních hodnot $171,9 \pm 17,9$ mm Hg na $134,3 \pm 10,1$ mm Hg a průměrného diastolického tlaku ze $103,9 \pm 9,6$ mm Hg na $83,4 \pm 6,2$ mm Hg. Průměrná tepová frekvence poklesla z $83,3 \pm 9,6$ tepů/min na $74,6 \pm 6,8$ tepů/min. Snížení jak krevního tlaku, tak i tepové frekvence bylo statisticky významné. Cílových hodnot krevního tlaku dosáhlo 82,5 % pacientů. Léčba byla velmi dobře snášena, s výskytem minima nežádoucích účinků, které nevyžadovaly ukončení léčby či hospitalizaci. Další podobnou studií byla studie polských autorů s názvem AMCOR (32). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou studii kontrolovanou placebem. Zařazeno bylo 367 pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí na monoterapii amlodipinem 5 mg denně. Polovině nemocných byl do terapie přidán bisoprolol 5 mg denně oproti placebu. Po osmi týdnech podávání dosáhlo cílového krevního tlaku 65 % pacientů ve skupině s kombinační léčbou bisoprolol + amlodipin oproti 46 % pacientů na terapii amlodipinem s placebem. Ve větvi, kde byl podáván bisoprolol, došlo zároveň po osmi týdnech k poklesu tepové frekvence v porovnání se skupinou s placebem, a to o $6,25 \pm 9,26$ pulzů/min.

V roce 2022 byla publikována přehledová práce, která shrnula recentní studie týkající se fixní kombinace bisoprololu a amlodipinu (33). Jedna ze studií proběhla v šesti zemích Evropy, včetně České republiky. Zahrnula celkem 12 424 pacientů na volné kombinaci amlodipinu a bisoprololu, kteří byli převedeni na fixní kombinaci těchto látek. Po

šesti měsících léčby fixní kombinací poklesl pulzní tlak z 59,3 mm Hg na 52,3 mm Hg. Stejně tak tepová frekvence poklesla z 75,8 na 68,4 tepů/min. Výsledek zřejmě souvisí s adherencí k léčbě, která byla excelentní. Z celého souboru 90 % pacientů upřednostnilo fixní kombinaci. Další studie prokázala signifikantní snížení krevního tlaku a tepové frekvence po náhradě amlodipinu či bisoprololu v monoterapii fixní kombinací obou látek. Léčba pouze monoterapií nevedla k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Studie dále potvrdila známý fakt, že podávání účinných látek v nízkých dávkách ve fixní kombinaci nevede ke zvýšení počtu nežádoucích účinků léků a tím nevede k přerušení léčby ze strany pacientů. Rovněž je jednoznačně dané, že obě látky mají zcela jiné antihypertenzní působení, čímž se posiluje jejich antihypertenzní efekt.

Kombinační léčba je vhodná k použití u pacientů s ICHS a přetrvávající anginou pectoris, u kterých již není možné provést kompletní revaskularizaci. Antianginózní efekt amlodipinu spočívá v koronardiataci. U bisoprololu účinek k potlačení stenokardií spočívá v útlumu sympatoadrenergické aktivity, což vede ke zpomalení tepové frekvence a snížení kontraktility srdce. Rovněž se spolupodílí i snížení krevního tlaku a antiarytmický efekt. Efekt obou léků se samozřejmě, stejně tak jako v léčbě hypertenze potencuje.

Kazuistika

V naší ambulanci byla vyšetřena 44letá žena. Měla před několika měsíci diagnostikovanou hypertenzi. Byl jí nasazen amlodipin 5 mg denně. Pacientka si ale stále při nasazené léčbě stěžovala, že si při domácí monitoraci krevního tlaku opakovaně měří hodnoty kolem 140–150/90–95 mm Hg. Při zvýšeném stresu pociťuje rychlé bušení srdce, což velmi nepříjemně vnímá. Stres má velmi často, protože pracuje jako obchodní zástupce IT firmy. Při každém obchodním jednání má pocit, že má „srdce až v krku“, rovněž má zvláštní a nepříjemný pocit na hrudníku. Její rodinná anamnéza byla bezvýznamná. V osobní anamnéze uváděla pouze porod císařským řezem a appendektomii v dětství. Při fyzikálním vyšetření byla patrna lehká nadváha s body-mass indexem $26,1 \text{ kg/m}^2$. Krevní tlak při opakovaném měření byl 145/95 mm Hg. I během vyšetření měla rychlou tepovou frekvenci kolem 95–98 tepů/min. Jinak další somatický nálezy byly v mezích normy. Na vstupním EKG byla patrna sinusová tachykardie 105/min, jinak byla křivka v mezích normy. Vzhledem k pocitům tachykardie a objektivnímu nálezu jsme provedli kompletní laboratorní vyšetření včetně hormonů štítné žlázy. Veškeré laboratorní testy byly v normě, vyjma cholesterolu – celkový $5,2 \text{ mmol/l}$ a LDL cholesterol $3,3 \text{ mmol/l}$. Při echokardiografii byla patrna normální velikost srdečních oddílů a normální kinetika a funkce obou srdečních komor. Nebyla přítomna žádná chlopenní vada. Pacientce jsme provedli změnu v medikaci, kdy monoterapie amlodipinem byla nahrazena fixní kombinací bisoprolol/amlodipin 5/5 mg 1x denně. Při další kontrole pacientka uváděla, že již asi po 10 dnech léčby jí ustávaly nepříjemné pocity spojené s palpitacemi a TK doma měřený byl již 130/80 mm Hg. I v ordinaci byla hodnota TK 130/75 mm Hg a tepová frekvence poklesla na 74 pulzů/min. U pacientky jsem ještě doplnil vyšetření EKG Holtera a 24hodinové monitorace krevního tlaku. EKG Holter prokázal průměrnou tepovou

frekvenci 70 pulzů/min, ojedinělé supraventrikulární extrasystoly a jen 1x výjimečně sinusovou tachykardii kolem 125 pulzů/min, spojenou ale s vyšší fyzickou námahou. Ambulantní monitorace krevního TK prokázala průměr hodnot za 24 hodin 125/71 mm Hg. Při dalších kontrolách při dietních opatřeních poklesly laboratorní hodnoty cholesterolu do normálních hodnot. Při měření TK se v ordinaci pohyboval kolem 125/75 mm Hg a tepová frekvence byla 68 pulzů/min. I hodnoty tlaku měřené v domácím prostředí byly kolem 120/70 mm Hg a tepová frekvence byla okolo 62 pulzů/min. Pacientka se cítila dobře, pochvalovala si, že jí vymizely nepřímé palpitace a cítila se i celkově psychicky klidnější. Vzhledem k podávání léku 1x denně nezapomínala tablety brát, a to ani při velkém pracovním vytížení.

Závěr

Při podávání fixní kombinace bisoprolol/amlodipin máme velmi dobrou lékovou kombinaci pro korekci krevního tlaku u pacientů s hypertenzí a zároveň ICHS, stavy po infarktu myokardu a anginou pectoris. Vzhledem k přítomnosti BB v kombinaci lze lék úspěšně indikovat u pacientů se supraventrikulárními i komorovými arytmiemi. Dále lze tuto lékovou kombinaci s výhodou použít u mladších hypertoniků s hyperkinetickou cirkulací. Díky několika silám v dostupných tabletách můžeme terapii dobře titrovat podle potřeb našich pacientů, tedy ji můžeme tak řečeno „ušít na míru“. Podávání jednou denně je jistě výhodné z hlediska dobré compliance a adherence k léčbě ze strany našich pacientů.

V celkovém shrnutí máme k dispozici velmi výhodné a účinné antihypertenzivum pro široké spektrum našich pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze Doporučení České společnosti pro hypertenzi DOPORUČENÉ POSTUPY Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2022;12(2):1-25.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 41(12):1874-2071.
3. Wohlfahrt P Časná kompenzace hypertenze aneb jak se nedostat tam, odkud není cesta zpět. Med Praxi. 2022;19(5):385-390.
4. Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. Hypertension. 2019 Jul 1: HYPER TENSIONAHA11913069.
5. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation. 2015;131(24):2104-2113.
6. 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 Medicine. 2009;122(3):290-300.
7. 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;61:309-318.
8. Mu L, Mukamal KJ. Treatment Intensification for Hypertension in US Ambulatory Medical Care. J Am Heart Assoc. 2016; e004188. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.116.004188>.
9. Xu W, Goldberg SJ, Shubina M, et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. BMJ. 2015;350:h158.
10. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010 Feb;55(2):399-407.
11. Amlodipin v terapii kardiovaskulárních onemocnění. Medical Tribune; 2012: Available from: <https://www.tribune.cz/archiv/amlodipin-v-terapii-kardiovaskularnich-onemocneni/?articleNavigation=1 & titleVolumeContent=1>.
12. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NE, 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). Lancet. 2005;366:895-906.
13. 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 Mar 7;113(9):1213-1225.
14. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002;288(23):2981-2997.
15. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2008; 359:2417-2428.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet. 2004;363:2022-2031.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. Circulation. 2000;102:1503-1510.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 10;292(18):2217-2225.
19. Cohn JN, Wilson DJ, Neutel J, et al. Coadministered amlodipine and atorvastatin produces early improvements in arterial wall compliance in hypertensive patients with dyslipidemia. Am J Hypertens. 2009;22:137-144.
20. National Institute for Health and clinical Excellence. Hypertension management of hypertension in adults in primary care [Internet]. NICE/BHS, 2006. Available from: www.nice.org.uk/CG034.
21. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
22. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD 001841.
23. Law MH, Morfi A, 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.
24. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; Sep 21;42(36):3599-3726.
25. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023;44:3627-3639.
26. 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;39,33:3021-3104.
27. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. Am Heart J. 1993;125:1148-54.
28. Benetos A, Rudnicki A, Tomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. Role of age, gender, and blood pressure. Hypertension 1999;33:44-52.
29. Widimský J. Jaké jsou další indikace beta-blokátorů v klinické praxi? Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2023;1:6-8.
30. 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.
31. Rana R, Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. The Ind Pract 2008;61(4):225-234.
32. Jędrusiak P, Placha G., Gaciong Z. AMCOR Trial Investigators. Efficacy and safety of bisoprolol 5 mg plus amlodipine 5 mg in patients with hypertension uncontrolled on monotherapy with 5 mg of amlodipine, a phase III multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial – the AMCOR study. Curr Med Res Opin. 2023 Jul;39(7):939-946.
33. Hostalek-Gottwald U, Gaciong Z. A growing evidence base for the fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine to manage hypertension. Curr Med Res Opin. 2022 Jul;38(7):1047-1053.