proLékaře.cz | 7.5.2024

Z kongresu Evropské kardiologické společnosti

Léčba hypertenze – kombinace jako klíč k úspěchu

K. Picková
Redakce AM Review, Praha

„I přesto, že máme k dispozici efektivní léčbu, je hypertenze stále nejvýznamnějším rizikovým faktorem globální mortality. Podílí se na ní ze 14 %. Další rizikové faktory, jako jsou kouření, hyperglykemie či nedostatek fyzické aktivity, se jí co do významu ani zdaleka neblíží," konstatoval v Římě během výročního kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) prof. Bryan Williams z Institute of Cardiovascular Science, University College London, Velká Británie.

V průběhu satelitního sympozia podpořeného společností Servier dále demonstroval, že rizikové faktory se kumulují, přičemž druhým nejčastějším je vysoká koncentrace LDL cholesterolu. Studie INTERHEART ukázala, že pacient s hypertenzí, diabetem, hypercholesterolemií a nikotinizmem má více než 20násobně vyšší riziko kardiovaskulárního (KV) onemocnění, než hypertonik bez dalších rizikových faktorů. „Čistých" hypertoniků je však v klinické praxi bohužel velmi málo.

„Zatímco se kontrola ostatních rizikových faktorů, jako je kouření či hypercholesterolemie, postupně zlepšuje, nedostatečná kontrola hypertenze je stále velkým problémem a se zvyšujícím se průměrným věkem populace bude dále narůstat," upozornil prof. Williams. Podceňování hypertenze není pouze domněnka, tento názor podporuje Global Burden of Disease Study 2013, která zaznamenala nárůst prevalence následků KV chorob. Ischemická choroba srdeční (ICHS) byla jediným parametrem, jehož prevalence mírně poklesla – o 5,2 %. Ischemická cévní mozková příhoda (CMP) vzrostla o 2,4 %, hemoragická o 10,2 %. Zátěž hypertenzní chorobou však vzrostla o 19,1 %. „Vidíme tedy, že hypertenze sice je léčena, ale není léčena dostatečně a efektivně," dodal prof. Williams.

ESC/ESH guidelines pro léčbu hypertenze z roku 2013 udávají několik příčin suboptimální kontroly krevního tlaku. V prvé řadě jsou na vině bohužel lékaři, kteří nedostatečně léčí. V druhé řadě jsou to sami pacienti, kteří mají obecně nízkou adherenci k chronické terapii. Třetím viníkem mají být zdravotní systémy jednotlivých zemí, které se depistáži a terapii chronických onemocnění nevěnují dostatečně.

„Čtení těchto řádek v doporučených postupech mne velmi frustruje. Měli bychom se raději ptát, co s těmito nedostatky budeme dělat. Jak zjednodušíme složité strategie léčby, které je obtížné implementovat v klinické praxi? Jak usnadníme pacientům adherenci k léčbě nemocí, které je subjektivně netrápí?" zamýšlel se prof. Williams nad pojetím doporučených postupů. Místo konstatování neuspokojivého faktu by guidelines podle něj měly vybízet k akci – intenzivní terapii a jednoduchému režimu léčby i při použití více aktivních látek najednou.

Non-adherence devalvuje výsledek

Italská studie s 242 594 pacienty srovnávala KV výsledky v závislosti na míře adherence k léčbě. Není překvapivé, že vyšší adherence byla spojena s nižším rizikem KV příhod, a to koronárních i cerebrovaskulárních, a mezi těmito parametry byla lineární závislost. „To pouze dokládá přímý vliv antihypertenziv na tyto příhody. Kdyby tyto léky nefungovaly, lineární závislost bychom v této analýze neviděli," zdůraznil prof. Williams.

Jiná studie pátrala po faktorech spojených s optimální léčbou. „Víme, že mezi pacienty s tzv. rezistentní hypertenzí se mimo jiné skrývají ti nejméně compliantní hypertonici," uvedl prof. Williams. Nejsilněji bylo s efektivní léčbou spojeno použití fixní kombinace antihypertenziv. „Problém je v tom, že lékaři kombinační přípravky nedostatečně využívají. Nejsou totiž zakotveny ani v guidelines," podotkl prof. Williams.

Mezi dalšími faktory asociovanými s úspěšnou léčbou hypertenze byla léčba statiny či přítomnost chronického KV či renálního onemocnění. A právě na význam současného podávání statinů u hypertoniků upozornil v závěru své přednášky prof. Williams: „Nejde pouze o léčbu hypertenze. Je třeba postihnout další rizikové faktory infarktu a CMP, zejména vysoký cholesterol. Já dávám prakticky všem svým hypertonickým pacientům ve věku nad 50 let zároveň i statin."

Studie HOPE-3 ukázala, že kumulativní riziko významně klesá při zajištění pacienta kombinovanou léčbou hypertenze i dyslipidemie – u infarktu myokardu došlo během sedmi let sledování k redukci rizika o 45 % a u CMP o 44 %. To je přibližně dvojnásobně více než při samostatné léčbě pouze jednoho rizikového faktoru.

Je známo, že kombinace dvou látek z různých tříd antihypertenzních léků je účinnější ve snížení krevního tlaku než zvýšení dávky léku podávaného v monoterapii (Wald, American Journal of Medicine 2009). Platí to pro všechny třídy antihypertenziv. Jaké léky však zvolit? Guidelines ESC jsou v tomto ohledu velmi liberální a povolují v zásadě jakoukoli kombinaci, s výjimkou kombinace inhibitorů ACE se sartany. Preferovány jsou naopak inhibitory ACE nebo sartany v kombinaci s blokátory kalciového kanálu a diuretiky.

proLékaře.cz | 7.5.2024

Sartany vs. inhibitory ACE – jak si vybrat?

Někdy jsou inhibitory ACE a sartany slučovány do jedné skupiny pod názvem blokátory renin-angiotenzinového systému (RAAS). Jak ale připomněl další přednášející prof. Stefano Taddei z Università di Pisa (Itálie), ze studií je evidentní, že tyto dvě třídy léků nejsou identické, zejména ne ve svém efektu na redukci mortality. Metaanalýza publikovaná v roce 2012 Van Varkem sice ukázala, že blokátory RAAS dokážou obecně statisticky významně redukovat celkovou mortalitu, ovšem při podrobnějším rozlišení výsledků se to týkalo pouze inhibitorů ACE, efekt sartanů byl neutrální. „Tato metaanalýza vyvolala velké diskuze. Myslím si však, že se jedná o velmi silnou studii, která selektovala kvalitní práce prováděné v úzkém časovém rozmezí na podobných populacích pacientů," obhajoval závěry prof. Taddei.

O rok později se objevila další metaanalýza (Savarese, JACC 2013) porovnávající efektivitu inhibitorů ACE a sartanů proti placebu na změnu specifických KV cílů. Na první pohled byly oba léky ve většině sledovaných parametrů podobně účinné. Ovšem pro parametry infarktu myokardu a celkové mortality vyšly signifikantně pouze inhibitory ACE. „Pro kardiology je důležité, že sartany nedokázaly snížit výskyt infarktu a neovlivnily celkovou mortalitu. Lze to vysvětlit patofyziologicky. ACE inhibitory účinkují mnohem komplexnějším mechanizmem než sartany, které působí pouze na AT_1 receptor," vysvětlil prof. Taddei. Inhibitory ACE kromě RAAS systému např. blokují i degradaci bradykininu, což je látka ovlivňující endotel cév a hladké svalové buňky.

Podle prof. Taddeiho je výhodné volit lék, který má za sebou silná data, a to ne pouze ze zvířecích, ale i z humánních studií. „Nejširší evidenci má v tomto směru perindopril. V humánních pracích je prokázáno ovlivnění periferního i koronárního endotelu, remodelace malých arterií, zlepšení roztažnosti karotid a ovlivnění apoptózy buněk," uvedl prof. Taddei a dodal, že uvedená fakta lze prokázat řadou studií, např. EUROPA, ASCOT či PREAMI. Vrátíme-li se zpět k původní metaanalýze Van Varka, stojí za povšimnutí, že pozitivní efekt inhibitorů ACE na celkovou mortalitu byl tažen třemi studiemi s perindoprilem (ASCOT-BPLA, ADVANCE, HYVET), které jako jediné ze všech zařazených do dané metaanalýzy vyšly statisticky významně.

Všechna diuretika nejsou stejná

Diuretika jsou jedním ze základních kamenů antihypertenzní terapie. Britská guidelines pro léčbu hypertenze doporučují preferovat chlorthalidon či indapamid před tiazidovými diuretiky. V porovnání s tiazidy má indapamid široké účinky i mimo svůj primární efekt, např. downregulaci sympatiku či antioxidační působení. Velké klinické studie využívající kombinaci indapamidu s perindoprilem, jako např. HYVET, ADVANCE či PROGRESS, vedly k 30% redukci CMP, 20% redukci KV úmrtí a významnému snížení dalších KV endpointů. I v dávné studii PATS, v níž byl porovnáván indapamid proti placebu, došlo k 29% snížení výskytu CMP.

„V léčbě hypertenze tak můžeme výhodně kombinovat perindopril, indapamid a amlodipin," řekl prof. Taddei a poukázal na studii PIANIST, která jednoznačně demonstrovala efektivitu této trojkombinace. Bylo zahrnuto 4 731 špatně kontrolovaných hypertoniků, kteří po čtyři měsíce dostávali v rámci studie kombinaci perindoprilu 10 mg, indapamidu 2,5 mg a amlodipinu 5 či 10 mg. Průměrný vstupní krevní tlak byl 160,5/93,8 mm Hg. Na konci studie klesl na 132,2/80 mm Hg. „Více než 70 % pacientů dosáhlo normalizace krevního tlaku měřeného v ambulanci," uvedl prof. Taddei. Tato otevřená studie potvrdila, že volba této trojkombinace v antihypertenzní terapii je efektivní.

Trojkombinace = komplexní účinek, snazší management

Většina pacientů má více KV rizikových faktorů, které se vzájemně překrývají. Recentní data z Velké Británie ukazují, že 55 % hypertoniků užívá dvě a více antihypertenziv a zhruba 2/3 pacientů mají krevní tlak pod kontrolou. „Budeme-li chtít procento kompenzovaných pacientů zvýšit, budeme muset zvýšit i procento pacientů léčených kombinační terapií," konstatoval prof. Neil Poulter z International Centre for Circulatory Health Imperial College London, Velká Británie – a poskytl jednoduchý návod na to, jak pacientovi postavit efektivní kombinační terapii.

Prvním lékem by mělo být antihypertenzivum, které je účinné a má silnou podporu v evidence-based medicine. Čtyři recentní metaanalýzy porovnaly redukci mortality mezi inhibitory ACE a blokátory AT1 receptoru s ohledem na hypertenzi, diabetes a ICHS u vysoce rizikových pacientů. Ve všech těchto studiích vyšly jednoznačně lépe inhibitory ACE, které statisticky významně snížily mortalitu.

Jako druhý lék do kombinace doporučuje prof. Poulter amlodipin: „Je nejefektivnější, má nejdelší působení a má silnou evidenci z randomizovaných studií – ALLHAT, VALUE, ASCOT aj."

Kdybychom se vrátili o 12 let zpět do doby po studii ASCOT, v tehdejších guidelines bychom se dočetli, že „má smysl léčit statinem všechny pacienty s LDL cholesterolem ≥ 3,5 mmol/l a KV rizikem 20 či více nejméně do věku 80 let, což v praxi znamená zvážit léčbu statiny u všech hypertoniků nad 50 let." Již tehdy bylo řečeno, že by statin měl být součástí léčby rizikových pacientů s hypertenzí. Na prvním místě v efektivitě KV prevence ve studii ASCOT stojí jednoznačně kominace amlodipin ± perindopril + atorvastatin. O druhé a třetí místo se dělí léčba amlodipinem ± perindoprilem a kombinace atenolol ± tiazid + atorvastatin. Nejhůře v této studii vyšla dvojkombince atenololu s tiazidem.

Bylo by výhodné nalézt interakci mezi statinem a antihypertenzivem. V ASCOT-LLA můžeme pozorovat 53% redukci nefatálního infarktu myokardu a fatální KV příhody ve větvi léčené atorvastatinem + amlodipinem oproti atorvastatinu + placebu. Ve větvi léčené atorvastatinem + atenololem došlo pouze k 13% redukci tohoto cíle oproti placebu, což je méně, než bychom předpokládali. „Můžeme si to vysvětlovat dvěma způsoby. Buď atenolol nějakým způsobem ztlumil příznivý efekt atorvastatinu, anebo naopak amlodipin jeho příznivý efekt zvýšil," uvažoval prof. Poulter. Tak či tak, výhodnější v tomto případě vychází kombinace statinu s amlodipinem.

„Jakékoli léky pro svého pacienta zvolíte, podávejte je dohromady v jedné tabletě," radil závěrem prof. Poulter a připomenul Guptovu metaanalýzu (Hypertension 2010), která potvrdila výrazně vyšší kompliance u kombinovaných přípravků v porovnání s podáváním jednotlivých tablet. „Víme, že většina našich pacientů s hypertenzí bude k její kontrole potřebovat nejméně dvě tablety, a na základě současné evidence věřím, že je smysluplné k nim přidat statin. Konečně, pokud tyto tři léky pacientovi nabídneme v jediné pilulce, bude to cesta správným směrem," uzavřel prof. Poulter.

MUDr. Klára Picková
www.amreview.cz
carbohydrated@gmail.com