

# ESC 2014 Barcelona – kombinační léčba hypertenze

K. Čillíková

Hypertenze je nejčastější příčinou úmrtí a z epidemiologických dat vyplývá, že problematika hypertenze bude do budoucna stále naléhavější vzhledem ke stárnutí populace a nárůstu obezity. Již dnes je jasné, že osob s hypertenzí bude přibývat, odhaduje se, že v roce 2025 jich bude o 60 % více než dnes.

Z tohoto důvodu je příchod přípravku Triplixam, první fixní trojkombinace, která v sobě fixně kombinuje nejúčinnější molekuly pro léčbu vysokého krevního tlaku perindopril arginin, indapamid a amlodipin, velkým přínosem z pohledu dosahování cílových hodnot krevního tlaku a podstatného zlepšení compliance pacientů s hypertenzí. U příležitosti letošního kongresu ESC v Barceloně se 2. září sešli vybraní odborníci na léčbu hypertenze, aby na odborném sympoziu podpořeném společností Servier a nazvaném Trojkombinační léčba hypertenze: naplnění nových očekávání hovořili o klíčovém významu kombinační léčby hypertenze. Prof. Giuseppe Mancina (Universita degli Studi di Milano-Bicocca) se věnoval důkazům o účinnosti trojkombinační léčby vysokého krevního tlaku, prof. Allistair S. Hall (Heart Research Center, Leeds) rozebral, proč všechny kombinace antihypertenziv nejsou z pohledu účinnosti a snášenlivosti stejné a jaké superiorní léčebné benefity přináší kombinace inhibitoru ACE, dlouhodobě působícího Ca-blokátoru a nethiazidového diuretika, jakým je indapamid. Prof. John Philip Chalmers (The George Institute for International Health, University of Sydney) uzavřel sympozium přednáškou o tom, jak kontrola hypertenze přispívá k ovlivnění celkového kardiovaskulárního rizika, a představil zajímavé výsledky recentních analýz známých studií ADVANCE a PROGRESS. Ty mj. ukázaly, že kombinace inhibitoru ACE perindoprilu, Ca-blokátoru amlodipinu a diuretika indapamidu nejen účinněji snižuje krevní tlak, ale také efektivněji ovlivňuje morbiditu a riziko fatálních kardiovaskulárních příhod. „Zdravotní rizika spojená

s hypertenzí lze úspěšně ovlivnit antihypertenziv, ale navzdory dostupné kvalitní léčbě se nedaří u většiny nemocných uspokojivě kompenzovat krevní tlak,“ uvedl spolupředsedající tomuto sympoziu prof. Antonio Coca z Univerzity Autonomní de Barcelona a upřesnil, že cílových hodnot krevního tlaku dosahuje pouze 20–30 % hyperteniků. Právě skutečnost, že kombinační léčba hypertenze je v klinické praxi nedostatečně využívána, je jedním z důležitých důvodů, proč tak málo pacientů dosahuje cílových hodnot krevního tlaku. Prof. Coca podpořil tento fakt výsledky nedávno provedené španělské studie u populace hyperteniků léčené praktickými lékaři – prokázalo se, že nasazení kombinační léčby vedlo k významnému zvýšení počtu pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot krevního tlaku.

## Kombinační léčba zlepšuje compliance pacienta

Prof. Mancina ve svém sdělení připomněl, že pro dosažení kontroly krevního tlaku je kromě jiného důležitá i zdánlivě samozřejmá věc, jakou je znalost cílových hodnot. V této souvislosti citoval doporučení ESH/ESC z roku 2013, která jako cílové hodnoty uvádějí krevní tlak nižší než 140/90 mm Hg, u diabetiků pak hodnoty < 140/85 mm Hg. U starších osob jsou doporučení benevolentnější, < 150/90 mm Hg. „Mnohem obtížněji se cílových hodnot dosahuje u specifických skupin pacientů, jako jsou starší osoby, především nad 75 let, a také pacientů s diabetem,“ doplnil prof. Mancina. Zavedení kombinační léčby je až pětinasobně účinnější než intenzifikace léčby v podobě zdvojnásobení dávky původního antihypertenziva v monoterapii a zlepšení kontroly krevního tlaku pomocí kombinace antihypertenziv se projevuje ve snížení incidence kardiovaskulárních onemocnění. Zatímco jeden lék na vysoký krevní tlak dokáže snížit riziko cévních mozkových příhod v průměru o 29 %, dvojkombinace toto riziko sníží o 49 % a trojkom-

binace dokonce o 69 %. Podobně významné rozdíly lze popsat i v případě chronického srdečního selhání. Prof. Mancina připomněl, že přibližně 15–20 % pacientů nedosahuje kontroly krevního tlaku pomocí dvojkombinační léčby, a ti to nemocní by proto měli užívat do kombinace další, třetí lék. „Kombinační léčba má však významný přínos již jako první krok farmakoterapie u pacientů s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem. Poskytuje časnou ochranu před kardiovaskulárními příhodami a zkracuje dobu titrace na cestě k účinné léčbě.“ Jmenoval i další výhody časně kombinační léčby. Například analýza zdravotnických údajů populace pacientů z italské Lombardie, kterou provedl Corrao s kolektivem autorů, ukazuje, že pacienti léčení dvojkombinací, ať již samostatnými léky, nebo ve fixní kombinaci, méně často přerušovali léčbu ve srovnání s pacienty na monoterapii. Na stejné populaci se potvrdilo i to, že od začátku zahájená kombinační léčba poskytuje lepší dlouhodobou ochranu před kardiovaskulárními příhodami – riziko se snížilo o 26 %.

## Perindopril, indapamid a amlodipin – logická trojkombinace

Prof. A.S. Hall se ve své přednášce zabýval tím, zda jsou všechny kombinace antihypertenziv srovnatelné. Podle doporučení ESH/ESC z roku 2013 jsou k zahájení léčby i k jejímu pokračování v monoterapii nebo kombinaci doporučovány se silou důkazů IA, tedy tou nejvyšší, jak diuretika (thiazidy, chlortalidon, indapamid), tak betablokátory, kalciové blokátory, inhibitory ACE a sartany. Metaanalýza 147 studií publikovaná v roce 2009 (Law MR et al.) a analyzující data od téměř půl milionu osob dokladuje, že všech pět hlavních tříd antihypertenziv dosahuje srovnatelného účinku v prevenci kardiovaskulárních (KV) příhod a cévních mozkových příhod (CMP), nicméně nejvíce studií a konzistentně významných účinků na KV pří-

hody a CMP mají na svém kontě inhibitory ACE. Hall zdůraznil, že diuretikum indapamid, inhibitor ACE perindopril a Ca-blokátor amlodipin jako aktéři kombinační terapie dosahují z celkového pohledu nejlepšího skóre ve významných studiích, co se týče vlivu na snížení rizika mortality, infarktů myokardu a CMP, např. ve studiích ADVANCE, PROGRESS a HYVET (perindopril s indapamidem) a v ASCOT (perindopril a amlodipin). „Za nejpreferovanější a nejvíce ověřenou kombinaci antihypertenziv lze považovat inhibitory ACE s diuretiky a inhibitory ACE a Ca-blokátory, a to i v populaci hypertoniků s diabetem. Když se lze dvojkombinace antihypertenziv, za logický krok považujeme trojkombinaci inhibitoru ACE, diuretika a Ca-blokátoru. O to více, když jsou tyto léky k dispozici ve fixní kombinaci,“ navažal na prof. Halla Australan prof. J. P. Chalmers, který posléze upřel pozornost na studii ADVANCE z roku 2007 a na její observační extenzi s názvem ADVANCE-ON. Připomeňme, že randomizovaná kontrolovaná studie ADVANCE zkoumala účinek fixní kombinace perindoprilu a indapamidu na mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace u pacientů s diabetem 2. typu. Bylo zjištěno, že rutinní léčba pacientů s diabetem 2. typu kombinací perindoprilu a indapamidu vedla ke 14% snížení celkové mortality, 18% snížení kardiovaskulární mor-

tality, 9% snížení velkých cévních příhod, 14% snížení všech koronárních příhod a 21% snížení všech renálních příhod. Přínos léčby se ukázal být nezávislým na výchozích hodnotách krevního tlaku. Zajímavou částí přednášky prof. Chalmerse bylo představení designu a výsledků studie ADVANCE-ON (ADVANCE post-trial ObservatioNal study), observační studie zahájené po ukončení intervenční studie ADVANCE. Byl vybrán náhodný vzorek více než 8 000 pacientů ze studie ADVANCE, kterým investigatoři opakovaně měřili krevní tlak a glykovaný hemoglobin. Šest let po ukončení léčby byl u populace pacientů s diabetem druhého typu léčených kombinací perindoprilu a indapamidu patrný přínos terapie oproti placebo v podobě snížení celkové mortality (HR 0,91 [0,84, 0,99],  $p = 0,03$ ) i kardiovaskulární mortality (HR 0,88 [0,77, 0,99],  $p = 0,04$ ).

Jak zdůraznil prof. Chalmers, pro další prognózu pacientů je kriticky důležité pokračovat dlouhodobě v léčbě hypertenze. Další analýza studie ADVANCE, jejíž výsledky byly publikovány letos v časopise Hypertension, se zaměřila na účinek kombinace perindoprilu a indapamidu s Ca-blokátorem na mortalitu a výskyt velkých KV příhod u podskupiny pacientů studie ADVANCE, kteří Ca-blokátor užívali na začátku studie. Tito pacienti, kterých bylo identifikováno téměř 3 500, pat-

řili do rizikovější skupiny než nemocní, kteří v úvodu studie ADVANCE Ca-blokátory neužívali. Aktivní léčba snížila u pacientů léčených Ca-blokátory relativní riziko úmrtí o 28 % (95% CI 10 %, -43 %) ve srovnání s 5 % (-12 %, 20 %) u pacientů, kteří neužívali Ca-blokátory ( $p = 0,02$ ) a s 14 % (2 %, -25 %) u celé studijní populace. Podobně tomu bylo i v případě snížení relativního rizika velkých KV příhod: u pacientů užívajících Ca-blokátory se riziko snížilo o 12 % (-8 %, 28 %) ve srovnání s 6 % (-10 %, 19 %) u pacientů neužívajících Ca-blokátory, nešlo však o statisticky významný rozdíl ( $p = 0,38$ ). Důležité bylo rovněž zjištění, že u pacientů léčených Ca-blokátory nebyl zaznamenán zvýšený výskyt nežádoucích účinků. „Přidání kalciového blokátoru k fixní kombinaci perindoprilu s indapamidem přineslo signifikantně vyšší redukci celkové mortality u pacientů s diabetem. Současně byl zaznamenán trend ke snížení kardiovaskulární mortality, velkých kardiovaskulárních příhod a koronárních příhod ve srovnání s fixní dvojkombinací samotnou,“ uzavřel prof. Chalmers, který byl hlavním investigátorem této studie.

**Mgr. Kristýna Čillíková**  
redakce Zdravnických novin  
kristyna.cillikova@gmail.com

[www.zdravky.cz](http://www.zdravky.cz)