

Kombinovaná léčba arteriální hypertenze a role fixních kombinací

Hana Rosolová

Arteriální hypertenze představuje nejčastější kardiovaskulární onemocnění a nejdůležitější determinant dlouhodobé morbidity a mortality. Přestože je k dispozici široké spektrum účinných antihypertenziv, kontrola krevního tlaku v populaci zůstává nedostatečná. Jen třetina léčených hypertoniků dosahuje cílových hodnot krevního tlaku. Současná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH), České společnosti pro hypertenzi (ČSH) i Evropské kardiologické společnosti (ESC) zdůrazňují časně zahájení kombinované léčby a preferenci fixních kombinací. Tento článek shrnuje patofyziologické zdůvodnění kombinované terapie, přínosy fixních kombinací, nejčastěji používané kombinace a jejich využití v klinické praxi.

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) postihuje v průměru 40 % dospělé populace ve vyspělých zemích světa a její prevalence roste s věkem. Ze všech rizikových faktorů nebo nemocí se AH nejvíce podílí na kardiovaskulární (KV) i celkové mortalitě.¹ Většina pacientů s AH má současně další metabolické rizikové faktory. Až 75 % hypertoniků má nadváhu nebo obezitu a často se u nich vyskytuje také dyslipidemie nebo diabetes mellitus 2. typu. Diabetici mají dvakrát častěji AH než pacienti bez diabetu.²

Czech post-MONICA, česká epidemiologická studie, ukázala, že vyšší výskyt AH je u mužů ve věku 25–64 let (50 %) než u žen (34 %). O hypertenzi

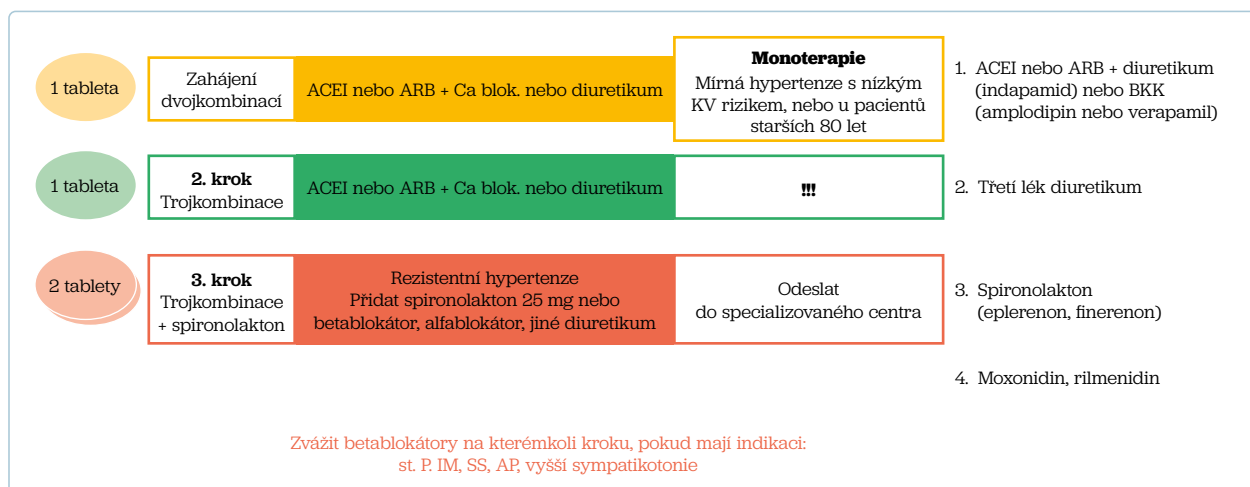
ví 75 % hypertoniků a jen třetina léčených hypertoniků dosahuje cílových hodnot krevního tlaku (TK).³ Nedostatečná kontrola krevního tlaku je způsobena nejen biologickými faktory, ale také nízkou adhezencí k léčbě a terapeutickou inercí. Kombinovaná léčba, zejména ve formě fixních kombinací, představuje klíčový nástroj ke zlepšení kontroly hypertenze.

Hypertenze je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílí dysbalance celé řady mechanismů regulujících krevní tlak: zvýšená sympatická nervová aktivita, aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS), inzulinová rezistence, větší sekrece aldosteronu u obézních pacientů (nejen nadledvinkami, ale i tukovou tkání) aj. Jednotlivé lékové

skupiny zasahují různé patofyziologické mechanismy, a proto jejich kombinace vede k synergickému účinku. Kombinace nižších dávek antihypertenzních léků je výhodná z hlediska nižšího výskytu nežádoucích účinků. Mnohdy se nežádoucí účinek jednoho antihypertenziva eliminuje antihypertenzivem druhým.

Postup léčby hypertenze podle doporučených postupů (obr. 1)

Současné doporučené postupy ČSH, EHS i ESC^{4–6} preferují zahájit léčbu AH dvojkombinací antihypertenziv v nižších dávkách u většiny pacientů. Monoterapie může být indikována



Obr. 1 Postup v léčbě arteriální hypertenze

Doporučuje se zahájit léčbu hypertenze dvojkombinací antihypertenziv v nižších dávkách, nejčastěji ACEI nebo - při jejich nesnášenlivosti - sartanem (ARB) s blokátorem kalciových kanálů (BKK) nebo kombinací ACEI plus diuretikum; preferuje se fixní kombinace.

Ve druhém kroku přidáváme třetí antihypertenzivum (diuretikum nebo BKK); preferuje se fixní kombinace.

Ve třetím kroku se přidává druhá tableta - spironolakton (nebo lépe snášený eplerenon).

Podle odkazů 4, 5

ACEI - inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; **ARB** - blokátory receptorů pro angiotenzin II, sartany; **BKK** - blokátory kalciových kanálů; **KV** - kardiovaskulární; **IM** - infarkt myokardu; **SS** - srdeční selhání; **AP** - angína pectoris; **FS** - fibrilace síní

jen u mírné hypertenze nebo u hypertenze s ortostatickou hypotenzí nebo u starých (85 let a více) nebo křehkých pacientů. Je doporučována kombinace inhibitorů RAAS, nejprve inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) s blokátory kalciových kanálů (BKK) nebo s diuretikem; při nesnášenlivosti inhibitorů ACE je možno indikovat sartany (angiotensin receptor blockers, blokátory receptorů pro angiotenzin II, ARB). Pokud neklesne TK k cílovým hodnotám, přidává se ve druhém kroku třetí lék (buď BKK nebo diuretikum podle původní dvojkombinace). V trojkombinaci tedy nesmí chybět diuretikum. Preferují se fixní kombinace dvou i tří antihypertenziv. Pokud se ani při trojkombinaci nedosahuje cílové hodnoty TK, přidává se druhá tableta - blokátor mineralokortikoidních receptorů (spironolakton nebo eplerenon). Ve 4. kroku je možno přidat centrálně působící antihypertenziva (moxonidin nebo rilmenidin) nebo poslat pacienta s podezřením na rezistentní hypertenzi do speciálního centra pro léčbu AH. Kardioselektivní betablokátory je možno přidat v jakémkoli kroku, pokud jsou indikovány (vysoká tepová frekvence převyšující 80/min, tachyarytmie, srdeční selhání

nebo chronický koronární syndrom apod.).

Cílový krevní tlak a fixní kombinace antihypertenziv

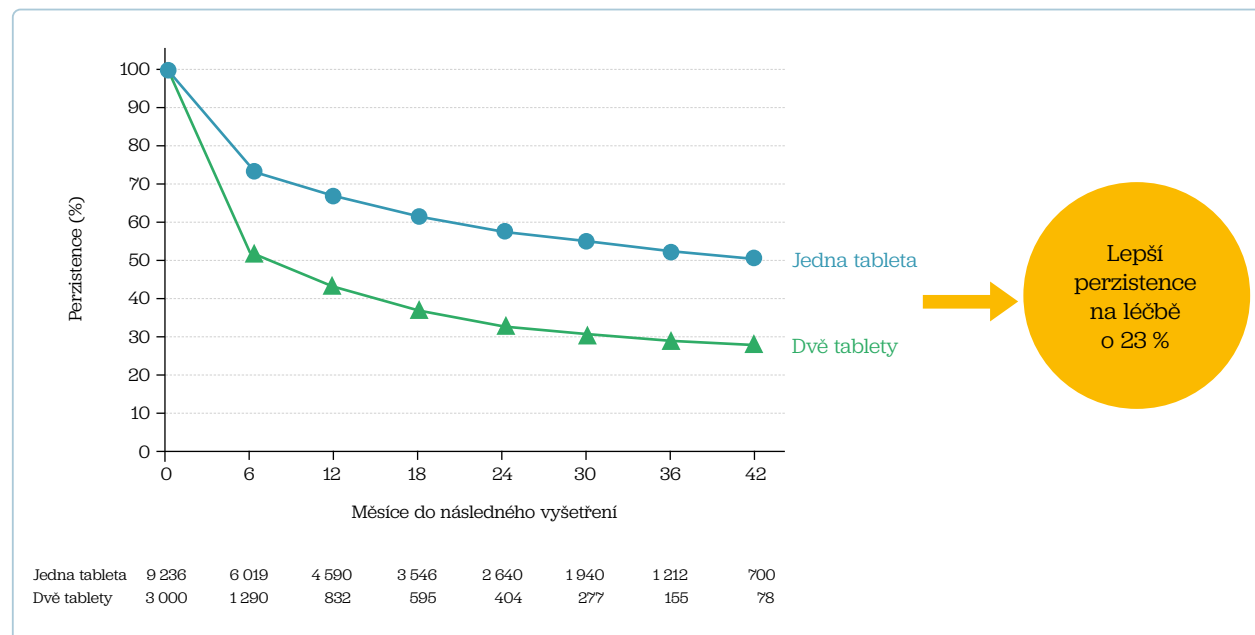
Fixní kombinace snižují počet tablet, a tím zjednodušují léčebný režim. Čím více tablet pacient užívá, tím horší má adherenci k léčbě. Fixní kombinace antihypertenziv neumožňuje výběr tablet, které je pacient ochoten spolknout, což vede k lepší adherenci k léčbě (obr. 2).⁷ Fixní antihypertenzní léčba vede také k rychlejšímu snížení především systolického TK ve srovnání se starým přístupem, kdy byla dávka jednoho léku postupně navyšována, a teprve při neúspěchu maximálně tolerované dávky se přistoupilo ke kombinaci s dalším antihypertenzivem.⁸ Řádné snížení TK je důležité pro prognózu pacienta, neboť dlouhodobě nízká hodnota TK dosažená léčbou snižuje riziko KV příhod i mortalitu.

Podle doporučení ČSH z roku 2022 a ESH z roku 2023 je třeba všem hypertonikům snížit TK pod hranici 140/90 mm Hg, která definuje AH. Má-li hypertonik velmi vysoké KV riziko (např. je po aterosklerotické

příhodě nebo má orgánové komplikace nebo je po cévní mozkové příhodě, je diabetik nebo má chronické onemocnění ledvin apod.), má se snížit TK pod 130/80 mmHg, ne však pod 120/80 mmHg. V úvahu je vždy třeba brát individuální toleranci pacienta k nižším hodnotám TK.

V evropských doporučených postupech ESC z roku 2024 byl zaveden nový pojem: zvýšený TK, tj. hodnoty TK nad 120/70 mmHg do 139/89 mmHg (Pozn. autora: Již dříve se pro tyto hodnoty TK používal termín prehypertenze a diskutovalo se o její farmakologické léčbě.). V tomto dokumentu se u pacientů s vysokým rizikem doporučuje farmakologicky léčit TK již při hodnotách 130/80 mmHg. Tendence k většímu snížení TK podporuje řada současných studií i skutečnost, že se významně snižuje KV riziko i riziko srdečního selhání, které se stává v současnosti velkým medicínským problémem.

Prognóza pacienta s AH je tedy závislá na hodnotě TK při léčbě, nikoli na původní výši TK, resp. na tíži AH. Fixní kombinace antihypertenzních léků usnadňuje eskalaci léčby a snižuje riziko odkládání úprav terapie, tj. snižuje inerci k léčbě ze strany ošetřujícího lékaře.



Obr. 2 Benefit fixní kombinace oproti volné kombinaci

Data ukazují, že pacienti užívající fixní kombinaci mají dlouhodobě lepší perzistenci na léčbě – o 23 % vyšší než pacienti s volnou kombinací léků.

Podle odkazu 7

Nejčastěji používané fixní kombinace a jejich výhody

Kombinace moderních inhibitorů ACE (perindopril, trandolapril, ramipril) s blokátory kalciových kanálů (nejčastěji s amlodipinem, méně často s verapamilem) nebo s thiazidům podobnými diuretiky, nejčastěji s indapamidem, který je metabolicky neutrální, nebo s chlorthalidonem představují nejčastěji používané fixní kombinace. Pokud pacient nesnáší inhibitory ACE, lze je zaměnit za ARB neboli sartany:

- ACEI/ARB + BKK (nejčastěji perindopril + amlodipin),
- ACEI/ARB + diuretikum (nejčastěji perindopril + indapamid),
- ACEI/ARB + BKK + diuretikum (nejčastěji perindopril + amlodipin + indapamid),
- ARB + diuretikum (telmisartan + indapamid),
- ARB + BKK + diuretikum (telmisartan + amlodipin + chlorthalidon).

Tyto kombinace jsou v souladu s doporučeními ČSH, ESH i ESC. U diuretik upřednostňujeme thiazidům podobná diuretika (indapamid, chlorthalidon) oproti thiazidům, které mají četné nevýhody: menší a krátkodobou

účinnost, více nežádoucích metabolických účinků – zhoršení inzulinové rezistence a lipidového profilu, zvýšení urikémie, menší kardioprotekci.⁹

Fixní kombinace 2–3 antihypertenzních léků přináší řadu výhod. Studie prokázaly, že fixní kombinace 2 léků zlepší adherenci k léčbě ve srovnání s užíváním jednotlivých léků samostatně. Tím dochází k lepší kontrole TK a nižšímu výskytu KV příhod. Racionální kombinace mají synergický účinek na snížení TK, ale také snižují výskyt nežádoucích účinků. Např. terapie diuretikem může vést k hypokalemii. Pokud se diuretikum kombinuje s inhibitorem ACE nebo ARB, k hypokalemii nedochází, protože inhibitory RAAS vedou k zadržování draslíku. Podobně kombinace inhibitoru ACE s BKK amlodipinem přináší výhody. Jejich synergický účinek vede k dobré redukci TK. Někteří pacienti mají po monoterapii amlodipinem ve vyšší dávce otoky kolem kotníků, protože amlodipin vede ke vzestupu kapilárního tlaku dilatací arteriol a ke vzniku otoků v periferních tkáních. Podobně je narušena mikrocirkulace v ledvinách, kde dochází k dilataci *vas afferens*, následně k hyperfiltraci v glomerulech, objevuje se albuminurie a postupně se poškozuji

glomeruly a rozvíjí se glomeruloskleróza. Přidání inhibitoru ACE vede k dilataci odvodné venuly v mikrocirkulaci a *vas efferens* v glomerulech, a tím se sníží intrakapilární, resp. intraglomerulární tlak a vedlejší účinek amlodipinu se vyruší.¹⁰ Fixní kombinace inhibitoru ACE s amlodipinem je velmi často používána, protože je dobře snášena, dává se 1krát denně a má kardi-, reno- i vazoprotektivní účinky; má proto velmi široké použití u hypertoniků v primární i sekundární prevenci aterosklerotických KV onemocnění. Je velmi vhodná také u pacientů s diabetem a AH. U těžších forem AH je možné využít fixní trojkombinaci inhibitoru ACE + amlodipinu + indapamidu.

Závěr

Fixní kombinace představují zásadní krok ke zlepšení kontroly AH v populaci. Jejich využití vede k vyšší adherenci, rychlejšímu dosažení cílových hodnot TK a nižšímu riziku terapeutické inerce. Přesto jsou v klinické praxi stále málo využívány. Bariéry zahrnují zvyklosti lékařů, obavy z nežádoucích účinků a nedostatečné povědomí o výhodách fixních kombinací.

Kombinovaná léčba, zejména ve formě fixních kombinací, představuje moderní standard pro léčbu AH a klíčový nástroj ke zlepšení její kontroly. Kombinace dvou antihypertenziv

by měla být preferována již od počátku léčby u většiny pacientů. Správná volba kombinace umožňuje individualizaci terapie a optimalizaci dlouhodobé prognózy.

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie
2. interní kliniky LF UK a FN v Plzni
E-mail: rosolova@fnplzen.cz

Literatura

1. Mendis S, Puskas P, Norrving B, editors. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization, 2011.
2. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33:386–393.
3. Cifková R. Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. *PLoS One* 2020;15:e0232845.
4. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení ČSH – verze 2022. *Hypertenze Kardiovasc Prev* 2022;12:1–25.
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 Guidelines for the management of arterial hypertension of the ESH. *J Hypertens* 2023;41:873–1056.
6. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno MR, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018.
7. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension. Australian experience. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1783–1787.
8. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy vs monotherapy in hypertension. *Am J Med* 2009;122:290–300.
9. Roush GC, Holford TR, Guddati AK, et al. Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension–Cardiovascular Events. *Hypertension* 2015;65:1033–1039.
10. Makani H, Bangalore S, Romero J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011;124:128–135.



Ilustrací foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock