

Jak zahájit antihypertenzní léčbu podle nových doporučení pro léčbu hypertenze

MUDr. Petra Vysočanová Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

Souhrn: Nové *Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze (ČSH 2022)* doporučují okamžité zahájení farmakoterapie u středně těžké a těžké hypertenze, a to dvojkombinací, ideálně fixní, a snahu o rychlé dosažení kontroly krevního tlaku. Doporučená kombinace je blokátor RAS a blokátor kalciového kanálu, nebo blokátor RAS a diuretikum. Tyto dvě kombinace jsou rovnocenné, co se týče účinnosti a nežádoucích účinků, a jejich použití je podpořeno řadou klinických studií. V České republice jsou nejvíce předepisovány fixní kombinace s perindopilem. Fixní kombinace perindoprilu a indapamidu je výhodná zvláště u starších nemocných, diabetiků, u pacientů po cévní mozkové příhodě a při přítomnosti hypertrofie levé srdeční komory, albuminurie a nefropatie. Monoterapií dále zahajujeme léčbu u nemocných pacientů starých, křehkých nebo u pacientů s mírnou hypertenzí a nízkým KV rizikem. **Klíčová slova:** hypertenze, fixní kombinace

Hypertenze patří k nejrozšířenějším kardiovaskulárním (KV) onemocněním, postihuje asi třetinu dospělé populace a je také významným rizikovým faktorem pro vznik KV onemocnění. Léčba hypertenze zlepšuje prognózu nemocných, snížení systolického krevního tlaku (TK) o 10 mmHg vede až k 20% snížení incidence závažných KV příhod. Podle dat z Národního registru bylo v roce 2021 léčeno pro hypertenzi 1,9 milionu obyvatel, což je 17,7 % populace. Podle epidemiologických dat lze předpokládat, že existuje ještě dalších minimálně 500 tisíc lidí, kteří o své hypertenzi nevědí nebo se neléčí. Ve screeningovém šetření obecné populace v ČR v letech 2016–2017 (Czech post-MONICA) byla léčba hypertenze úspěšná jen ve 34 % případů (tzn. u poloviny léčených). Je tedy zřejmé, že je třeba zlepšit jak screening a diagnostiku hypertenze, tak její léčbu.

Diagnostika hypertenze

Pro zlepšení prognózy hypertoniků je třeba jejich včasné odhalení. Je proto vhodné, zvláště u mladších jedinců, měřit TK při každé návštěvě lékaře (kterékoli specializace). Pomoci může i měření TK v lékárně a motivace k pravidelným kontrolám TK v domácím prostředí. Ke stanovení diagnózy hypertenze je nutné opakované měření TK za standardizovaných podmínek a pomocí vhodného přístroje. A stále platí, že diagnóza hypertenze musí být podložena vždy nejméně dvěma měřeními TK při dvou různých návštěvách. V případě nejasností je vhodné doplnit ambulantní monitorování TK (AMTK). V případě potvrzení zvýšeného TK je třeba provést povinná vyšetření, při nichž aktivně pátráme po možných známkách orgánového poškození (HMOD) nebo sekundární hypertenze, a eventuálně i další vyšetření dle klinického stavu a nálezů. Prognóza nemocného není odvislá jen od výše TK a věku vzniku hypertenze, ale i od dalších rizikových faktorů aterosklerózy, přítomnosti HMOD a přidružených onemocnění. K odhadu celkového KV rizika používáme nomogramy SCORE.

Terapie hypertenze

Nefarmakologická léčba zůstává součástí léčby všech nemocných s hypertenzí, ale její doporučení by nemělo vést k oddálení léčby farmakologické. Jen u pacientů s mírnou hypertenzí a nízkým

KV rizikem lze se zahájením terapie vyčkat 1–3 měsíce. U všech ostatních by měla být léčba antihypertenziv zahájena ihned. Cílem není jen snížení hodnoty TK, ale hlavně snížení rizika KV příhod. Optimální cílový TK pro většinu hypertoniků je 130/80 mmHg a ideální by bylo dosažení této hodnoty do tří měsíců od zahájení léčby. To je možné především u nekomplikované a mírné hypertenze. U starších nemocných a u hypertenze těžké a dlouhodobě dekompenzované je třeba opatrnosti, protože rychlé snížení TK by vedlo ke špatné toleranci léčby a zhoršení spolupráce pacienta.

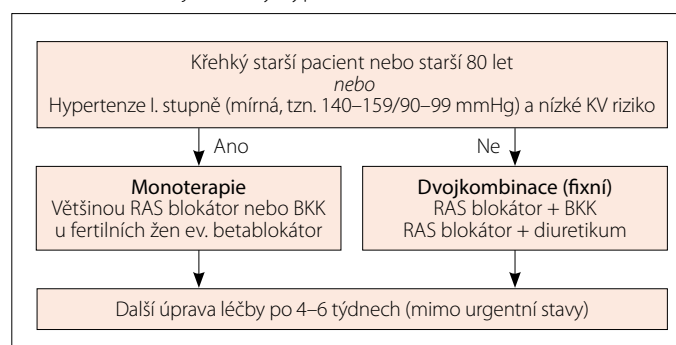
Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných (zejména v případě mírné hypertenze), u ostatních potřebujeme k dosažení cílové hodnoty TK kombinaci dvou i více antihypertenziv. Proto je nyní doporučeno zahájení přímo kombinací léčbou, ideálně kombinací fixní, u většiny nemocných.

Úvodní monoterapie s následnou titrací léčby má být zvážena jen u mírné hypertenze s nízkým KV rizikem a u starých a křehkých nemocných. Léčba by měla být zahajována léky ze základních skupin antihypertenziv – blokátory renin angiotenzinového systému (RAS blokátory), blokátory kalciového kanálu (BKK), diuretika nebo betablokátory, nebo jejich kombinacemi.

Proč (fixní) dvojkombinace antihypertenziv

Asi polovina pacientů s hypertenzí bude k léčbě potřebovat kombinaci dvou antihypertenziv, avšak nelze předpokládat, že milion hypertoniků v ČR bude užívat stejnou dvojkombinaci. Vhodnou

Obrázek 1 Zahájení léčby hypertenze.



kombinaci vybíráme s přihlédnutím k pohlaví, věku, preferencím, intolerancím a přidruženým chorobám. Nalezení optimální (ideálně fixní) dvojkombinace antihypertenziv je zásadní, protože kombinací tableta zjednoduší léčbu, zrychlí dosažení kontroly TK a má výrazný vliv na spolupráci nemocného a jeho důvěru k ošetřujícímu lékaři, což má výrazně pozitivní dopad na snížení jeho KV rizika.

U většiny hypertoniků přispívá k vysokému TK řada patofyziologických faktorů, které pomocí kombinací léčby snadněji ovlivníme. Příkladem je použití kombinace diuretika, jež snižuje intravaskulární volem a aktivuje renin-angiotenzin-aldosteronovou osu, a blokády RAAS, které ji naopak tlumí. Podobně u BKK, který zvyšuje reninovou aktivitu, je logickou kombinací blokátor RAAS. Kombinace léčiv přináší i další výhody, jako jsou menší výskyt nežádoucích účinků (NÚ) jednotlivých látek, např. deplece kalia u diuretik nebo otoků u amlodipinu.

Doporučenou dvojkombinací k zahájení léčby hypertenze je kombinace RAS blokátoru a BKK nebo RAS blokátoru a diuretika. Nejpreferovanější kombinací je v současnosti na základě dat z velkých klinických studií ASCOT a ACCOMPLISH kombinace inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a BKK, která je doporučena zejména u hypertenze s vysokým KV rizikem a spojené s manifestní aterosklerózou, nefropatií, metabolickým syndromem a DM.

Kombinace ACEI s diuretikem je rovněž vysoce účinná a vhodná u starších nemocných, u nemocných po CMP, s hypertrofií levé srdeční komory, diabetem nebo nefropatií. U kombinací blokátoru receptoru angiotenzinu II (AT_1 blokátor) s BKK nebo diuretiky nemáme k dispozici tak rozsáhlá data jako v případě kombinace s ACEI, ale víme, že jsou účinné na snížení TK a velmi dobře tolerované. Kombinace blokátoru RAS a betablokátoru jsou vhodné u pacientů s hypertenzí a manifestní ischemickou chorobou srdeční nebo srdečním selháním. Naopak kombinace betablokátoru a diuretika doporučena není a kombinace ACEI a AT_1 blokátoru je kontraindikována.

U těžké hypertenze je asi ve 20 % případů nutné podávat trojkombinaci (RAAS blokátor, BKK a diuretikum). Pokud ani tato nestačí, hovoříme o rezistentní hypertenzi a začínáme kombinovat léky z dalších skupin, jako jsou spironolakton, ev. doxazosin nebo centrálně působící antihypertenziva. Většina pacientů s rezistentní hypertenzí by měla mít vyloučenu pseudorezistenci a pak být odeslána k vyšetření do specializovaného centra.

Podle dat SÚKL byly v roce 2022 v ČR nejvíce předepisovány fixní dvojkombinace – perindopril s amlodipinem a perindopril s indapamidem.

Kdy dát přednost kombinaci blokátoru RAAS a diuretika

Kombinace ACEI a diuretika je velmi účinná. Léky v této kombinaci působí synergicky, blokátory RAAS mírní metabolické změny a brání aktivaci RAAS navozené diuretikem, diuretikum zase snižuje riziko hyperkalemie.

Mezi diuretika v léčbě hypertenze dáváme přednost déle působícím thiazidovým analogům – ve fixní kombinaci máme

dostupný pouze indapamid. Antihypertenzní účinek indapamidu trvá po dobu 24 hodin, neovlivňuje metabolismus lipidů ani glycidů, a to dokonce ani u pacientů s DM. Má slabý diuretický efekt, proto je dobře tolerován, a kromě saluretického účinku má také účinek vazodilatační. Jediným omezením použití indapamidu je těžká renální dysfunkce (odhadovaná glomerulární filtrace $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kdy by měly být indapamid i ostatní thiazidové diuretika nahrazena kličkovým diuretikem.

Perindopril je nejužívanějším ACEI u nás jak v monoterapii, tak ve formě kombinací. Jeho obliba je dána jak jeho výhodnými účinky, tak velmi robustními daty z klinických studií. Výhodou je nejen jeho pomalý nástup a dlouhá doba účinku, díky které sníží TK rovnoměrně po celých 24 hodin a má nízký výskyt hypotenze po první dávce, ale i jeho pozitivní vliv na endotel a hladinu bradykininu. Také tady je použití kombinace podloženo řadou velkých klinických studií, které doložily snížení celkové i KV mortality a snížení rizika koronárních a renálních příhod (ADVANCE), snížení recidivy mozkové příhody (PROGRESS), dobrou toleranci a významný efekt na snížení úmrtí a fatálních mozkových příhod u hypertoniků starších 80 let (HYVET).

Při podrobnějších analýzách výše uvedených studií bylo rovněž potvrzeno snížení mikroalbuminurie, snížení NT-proBNP, snížení hypertrofie levé srdeční komory a zlepšení prokrvení frontálních laloků u hypertoniků středního věku. Ve všech studiích byla léčba kombinací perindoprilu s indapamidem velmi dobře snášena, s nízkým výskytem angioedému, hypo- či hyperkalemie a s příznivým vlivem na vznik otoků dolních končetin (studie ACCOMPLISH).

Kombinace perindoprilu a indapamidu je vhodná u hypertenze:

- ▶ starších osob;
- ▶ izolované systolické hypertenze;
- ▶ u pacientů po cévní mozkové příhodě;
- ▶ u diabetiků;
- ▶ u nefropatie (při $GF > 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$);
- ▶ u hypertrofie levé srdeční komory;
- ▶ u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí.

Závěr

U většiny hypertoniků je vhodné léčbu hypertenze zahájit fixní dvojkombinací antihypertenziv, případně je co nejdříve na fixní kombinaci převést. Nižší počet použitých tablet, jednoduché dávkovací schéma 1× denně, rychlé dosažení 24hodinové kontroly TK a nízký výskyt NÚ mají zásadní vliv na adherenci k léčbě hypertenze.

Časné použití fixní kombinace také sníží riziko terapeutické inercie. K často předepisovaným fixním kombinacím právem patří kombinace perindoprilu a indapamidu. Tato kombinace je bezpečná, dobře snášena a je vhodná k zahájení léčby hypertenze u řady nemocných, zvláště u starších osob nebo při přítomnosti nefropatie a DM. Účinnost této kombinace je srovnatelná s kombinací ACEI a BKK, s obdobným výskytem závažných NÚ a nižším výskytem otoků dolních končetin.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

- 1 **Widimský, J. – Filipovský, J. – Ceral, J., et al.:** Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze ČSH 2022. Česká společnost pro hypertenzi. Suppl. 2022, s. 1–25. Dostupné z: https://www.hypertension.cz/wp-content/uploads/2023/01/Widimsky_guidelines-CSH-2022.pdf, vyhledáno 20. 2. 2023.
- 2 **Cífková, R. – Bruthans, J. – Wohlfahrt, P., et al.:** Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. *Cor et Vasa*, 2020, 62, s. 6–16.
- 3 **Mourad, J. J. – Waeber, B. – Zannad, F., et al.:** Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens*, 2004, 22, s. 2379–2386.
- 4 **Chalmers, J. – Mourad, J. J. – Brzowska-Villatte, R. – De Cham-pvallins, M., et al.:** Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens*, 2023, 41, s. 508–515.
- 5 **Dézi, C. A. – Glezer, M. – Karpov, Y., et al.:** Effectiveness of perindopril/indapamide single-pill combination in uncontrolled patients with hypertension: a pooled analysis of the FORTISSIMO, FORSAGE, ACES and PICASSO observational studies. *Adv Ther*, 2021, 38, s. 479–449.
- 6 **Ostroumova, T. M. – Ostroumova, O. D. – Parfenov, V. A., et al.:** Effect of perindopril/indapamide on cerebral blood flow in middle-aged, treatment-naïve patients with hypertension. *Adv Ther*, 2020, 37, s. 4930–4943.
- 7 **Farsang, C. – Dézi, C. A. – Brzowska-Villatte, R., et al.:** Beneficial effects of a perindopril/indapamide single-pill combination in hypertensive patients with diabetes and/or obesity or metabolic syndrome: a post hoc pooled analysis of four observational studies. *Adv Ther*, 2021, 38, s. 1776–1790.
- 8 **Chalmers, J. – Mourad, J. J. – Brzowska-Villatte, R., et al.:** Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. *J Hypertens*, 2023, 41, s. 508–515.
- 9 **Suchopár, J.:** Vliv terapie perindoprilem na kardiovaskulární přínosy v ČR. *Kardiolog Rev Int Med*, 2018, 20, s. 312–317.