

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,“ navázal 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 placebu 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