

Proč je v léčbě arteriální hypertenze důležité rychle dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku

Peter Wohlfahrt, Renata Cífková

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Souhrn

V současné době se změnil a zjednodušil algoritmus léčby arteriální hypertenze. Zatímco v minulosti byla užívána opatrná postupná titrace antihypertenziv, současné doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi preferují agresivnější a rychlejší cestu užití kombinační léčby jako iniciální terapie k dosažení cílových hodnot krevního tlaku do 3 měsíců od zahájení léčby. Tento přehledný článek shrnuje změny v doporučeních a důkazy, podporující agresivnější léčbu hypertenze.

Klíčová slova: arteriální hypertenze – cílové hodnoty krevního tlaku – kombinační léčba

Why rapid achievement of goal blood pressure is important in the treatment of arterial hypertension

Summary

Currently, there is a change in the algorithm of hypertension treatment, introducing its simplification. While in the past a careful stepwise titration of antihypertensive drugs was used, the current European Society of Hypertension Guidelines prefer a more aggressive and rapid approach to combination treatment as the initial step with the aim to achieve the goal blood pressure within three months. This review summarizes changes in recommendations and evidence supporting a more aggressive treatment of hypertension.

Key words: combination treatment – goal blood pressure – hypertension

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) zůstává závažným rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění: 54 % ischemických iktů a 47 % infarktů myokardu lze přičíst na vrub AH [1]. Podle metaanalýzy intervenčních studií publikovaných v období let 1966–2015 [2], snížení systolického krevního tlaku o 10 mm Hg snižuje riziko kardiovaskulárních (KV) příhod o 20 %, cévních mozkových příhod o 27 %, srdečního selhání o 28 %, koronárních příhod o 17 % a celkové mortality o 13 %. S tímto poznatkem ostře kontrastují údaje o kontrole AH ve světě [2,3] i v České republice. Podle výsledků poslední průřezové studie Czech post-MONICA z období let 2016–2017 [4], pouze 30 % mužů a 37 % žen v ČR dosahuje cílové hodnoty krevního tlaku. Pro zlepšení kontroly AH v populaci je důležité hledat nové přístupy. Poslední doporučení ESC/ESH vydaná v roce 2018 [5] proto zavádějí nový agresivnější a zjednodušený algoritmus léčby AH, který se snaží ovlivnit 3 nejčastější překážky kontroly AH: nonkomplianci pacienta, nihilismus lékařů a nedostatečné použití kombinační léčby.

Iniciální léčba hypertenze

Vývoj doporučení iniciální léčby hypertenze

Patogeneze esenciální hypertenze je multifaktoriální a komplexní. U většiny pacientů s arteriální hypertenzí proto k dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) nestačí podávat jedno antihypertenzivum, ale musíme použít kombinaci léků, ovlivňující různé patofyziologické mechanismy rozvoje hypertenze.

V minulosti jsme u většiny pacientů preferovali zahájení léčby hypertenze podáváním jednoho léku s další titrací podle odezvy TK. Tento opatrný přístup, založený na principu „primum non nocere“, vycházel z obavy symptomatické hypotenze. Jak se však v současné době ukazuje, tento pomalý přístup k dosažení kontroly TK může být naopak pro pacienty škodlivý. I proto nová doporučení důrazněji apelují na nutnost časného dosažení kontroly TK již do 3 měsíců od iniciace antihypertenzní terapie a dále snižují cílovou hodnotu systolického TK (STK) na úroveň 120–129 mm Hg u osob < 65 let věku, 130–139 mm Hg u osob ≥ 65 let a diastolického TK (DTK) < 80 mm Hg u všech skupin pacientů.

Kombinační terapie – základ iniciační léčby hypertenze

Poslední doporučení ESC/ESH přinášejí nový agresivnější přístup k iniciační léčbě AH, založený na použití kombinační léčby, ideálně ve formě fixní kombinace. Výjimkou, kdy i nadále začínáme monoterapií, jsou pouze starší, snadno zranitelní (fragilní) nemocní a jedinci s nízkým kardiovaskulárním rizikem a hypertenzí 1. stupně. K výhodám agresivnějšího iniciačního přístupu založeného na kombinační terapii patří rychlejší dosažení kontroly TK, snížení rizika nonkompliance, nihilizmu lékařů i snížení KV rizika [6,7].

Účinnost a bezpečnost fixní dvojkombinace antihypertenziv u hypertoniků 1. a 2. stupně dokazuje i randomizovaná studie porovnávající iniciační léčbu pomocí fixní kombinace perindopril + amlodipin ve srovnání s monoterapií valsartanem s možností přidání amlodipinu jako další krok [8]. Poměrné zastoupení pacientů, kteří v této studii dosáhli cílových hodnot TK v 1. měsíci léčby, bylo o 23 % vyšší v případě zahájení léčby fixní kombinací. Tento rozdíl přetrvával i v následujících 6 měsících studie. Naproti tomu použití fixní kombinace ve srovnání s iniciační monoterapií nebylo spojeno s vyšším rizikem hypotenze a dalších nežádoucích účinků.

Výhody použití fixní kombinace i v případě dvojkombinace antihypertenziv dokazuje analýza náhodně vybraného vzorku australské populace (graf 1) [9]. V průběhu 42měsíčního sledování bylo riziko vysazení antihypertenzní terapie 1,94násobně vyšší (95% interval spolehlivosti 1,83–2,06) při použití volné kombinace perindopril a amlodipin, ve srovnání s fixní kombinací uvedených léků. To dokazuje, že každé snížení počtu podávaných „tablet“ ovlivňuje klinický efekt léčby.

Výběr iniciační terapie AH, a tím i rychlost dosažení kontroly TK má významný vliv na prognózu pacientů. Jedním z důkazů pro toto tvrzení jsou výsledky nedávno publikované retrospektivní analýzy dat 44 534 pacientů

z reálné praxe [10]. Studie porovnávala vývoj zdravotního stavu pacientů, u kterých byla zvolena iniciační terapie ve formě dvojkombinace antihypertenziv, se skupinou pacientů s iniciační monoterapií. Fixní kombinace významně snížila riziko KV příhod v 1. roce léčby o 21 %. Ještě výraznější byl vliv fixní kombinace u osob s KV příhodou v anamnéze, u kterých fixní kombinace snížila KV riziko o 56 %. K podobnému závěru dospěla i analýza údajů z reálné praxe v USA, ve které použití iniciační kombinační terapie snížilo riziko KV příhody nebo úmrtí z KV příčin o 34 % ve srovnání s iniciační monoterapií [11].

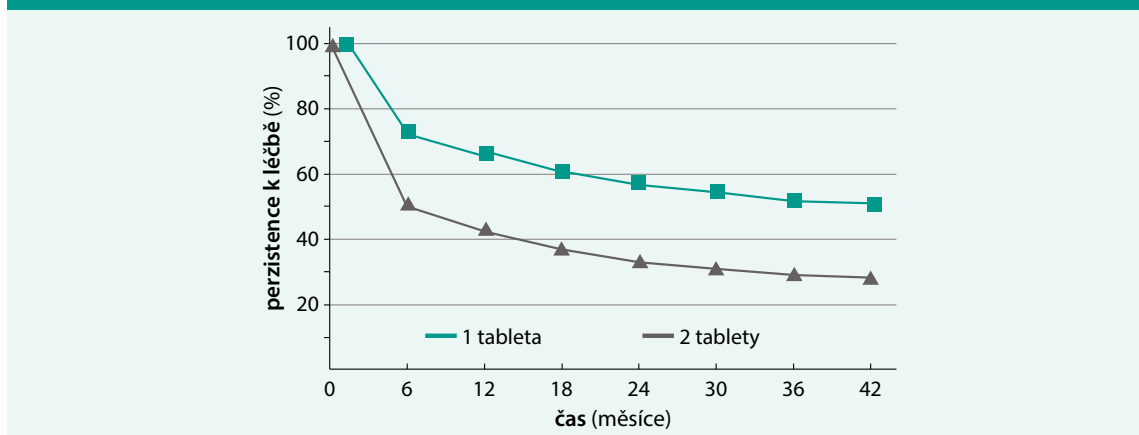
Fixní trojkombinace – další krok v léčbě hypertenze

Další novinkou v léčbě AH je požadavek na dosažení kontroly TK do 3 měsíců od zahájení léčby. Tento požadavek vychází z poznatku, že zpoždění v titraci antihypertenzní terapie o 1,4 měsíce zvyšuje riziko KV příhody nebo úmrtí z KV příčin [12]. Proto je po zahájení antihypertenzní léčby důležité provést nejpозději do 2 měsíců kontrolní vyšetření a v případě nedostatečné kontroly TK pomocí dvojkombinace změnit léčbu na trojkombinaci antihypertenziv. Doporučenou trojkombinací je blokátor systému renin-angiotenzin v kombinaci s blokátorem kalciových kanálů a diuretikem, ideálně ve formě fixní kombinace. Trojkombinací antihypertenziv bylo v klinických studiích dosaženo kontroly hypertenze u více než 80 % pacientů [13,14].

Při použití kombinační terapie je nutno myslet na kompliance pacienta, která se snižuje s narůstajícím počtem předepsaných „tablet“ [15]. Použití fixní kombinace zvyšuje adhezenci k léčbě a zlepšuje kontrolu TK [16].

Účinnost trojkombinace perindopril + amlodipin + indapamid potvrzují i výsledky studie PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hyper-

Graf 1. Perzistence k antihypertenzní terapii perindopril a amlodipin při použití fixní kombinace (1 tableta) a volné kombinace (2 tablety)



Data z náhodně vybraného vzorku australské populace: v průběhu 42měsíčního sledování bylo riziko vysazení antihypertenzní terapie 1,94násobně vyšší (95% interval spolehlivosti 1,83–2,06) při použití volné kombinace perindopril a amlodipin, ve srovnání s fixní kombinací uvedených léků.

Tensive patients) [17], ve které 4 731 nemocných s nekontrolovanou hypertenzí na volné dvojkominci antihypertenziv (vstupní TK 160/94 mm Hg; průměrný věk 63,8 roku), bylo převedeno na trojkombinaci perindopril + amlodipin + indapamid v dávkách 10/2,5/5 mg a 10/2,5/10 mg. STK léčený trojkombinací se snížil o 28 mm Hg, DTK o 14 mm Hg; toto snížení TK přitom nebylo závislé na druhu antihypertenziv užívaných ve vstupní dvojkominci.

Podle dřívějších odhadů přibližně 25 % pacientů s AH vyžaduje k dosažení cílových hodnot TK trojkombinaci antihypertenziv [18]. Vzhledem k posunu k nižším cílovým hodnotám STK (120–129 mm Hg u osob < 65 let věku, 130–139 mm Hg u osob ≥ 65 let) i DTK (< 80 mm Hg u všech pacientů) v posledních doporučeních, budete toto procento pacientů ještě vyšší.

Důkazem nutnosti použití trojkombinace antihypertenziv u velké části pacientů s AH je i studie SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [19]. Vzhledem k odlišné metodice měření TK tato studie neumožňuje určení cílové hodnoty TK měřeného obvyklým způsobem. Naproti tomu však ukazuje, že intenzivní antihypertenzní léčba formou kombinace antihypertenziv je spojena se snížením KV rizika. Pro intenzivně léčené osoby ve věku > 50 let s vysokým KV rizikem byla ve studii SPRINT nutná v průměru trojkombinace antihypertenziv, zatímco pacienti v kontrolní skupině, léčení standardním způsobem, užívali v průměru dvojkominci antihypertenziv. Intenzivní léčba vedla k poklesu primárního sledovaného cíle (infarkt myokardu, akutní koronární syndrom nekončící infarktem, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 25 % (graf 2).

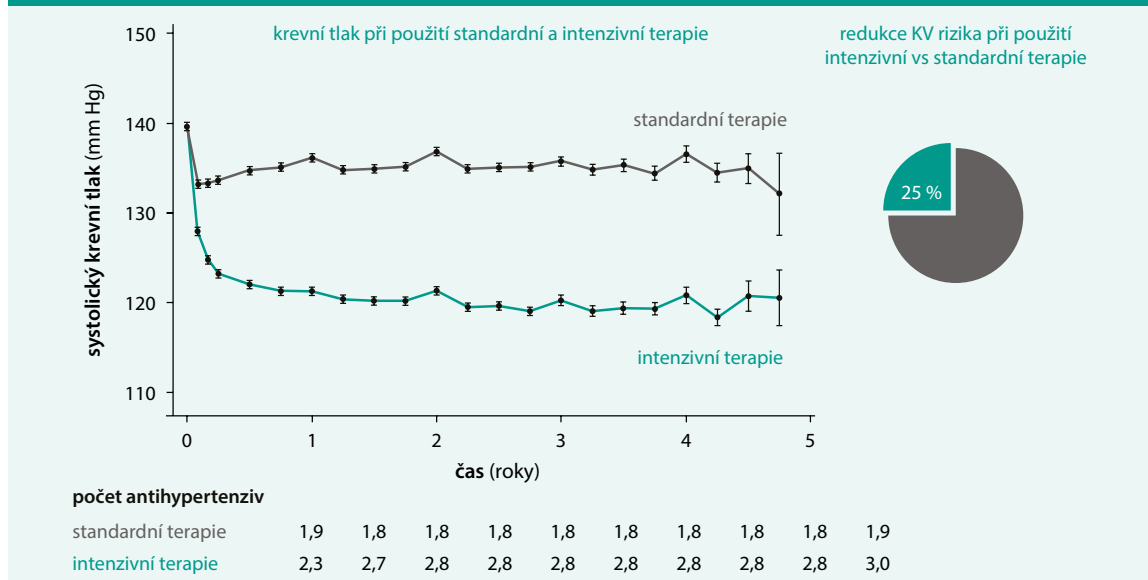
Závěr

Lze očekávat, že agresivnější algoritmus léčby arteriální hypertenze založený na iniciální kombinační terapii a novém cíli dosažení kontroly TK již do 3 měsíců od nasazení nebo změny antihypertenzní terapie zlepší kontrolu krevního tlaku, která je v ČR i nadále nedostatečná.

Literatura

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. [International Society of Hypertension]. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371(9623): 1513–1518. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8>.
2. [NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)]. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019; 394(10199): 639–651. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)31145-6>.
3. Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet* 2019; 394(10199): 652–662. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140-6736(19)30955-9>.
4. Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. 30-year trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech republic. The Czech Monica and Czech Post-Monica studies. *J Hypertens* 2019; 37:e47. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1097/01.hjh.0000570844.48162.8b>.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. [ESC Scientific Document Group]. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehy339>.
6. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28(7): 1584–1590. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa>.

Graf 2. Výsledky studie SPRINT



Ve studii SPRINT k dosažení intenzivní kontroly krevního tlaku byla nutná v průměru 3kombinace antihypertenziv, zatímco v standardní skupině pacienti užívali v průměru 2kombinaci antihypertenziv. Intenzivní kontrola tlaku v této studii snížila KV riziko (akutní koronární syndrom, cévní mozková příhoda, srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 25 %.

7. Mancia G, Zambon A, Soranna D et al. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens* 2014; 32(8): 1708–1715; discussion 1716. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1097/HJH.0000000000000222>>.
8. Mancia G, Asmar R, Amodeo C et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J Hypertens* 2015; 33(2): 401–411. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1097/HJH.0000000000000409>>.
9. 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(10): 1783–1787. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1080/03007995.2017.1367275>>.
10. Rea F, Corrao G, Merlino L et al. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(40): 3654–3661. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/eurheartj/ehy420>>.
11. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61(2): 309–318. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566>>.
12. Xu W, Goldberg SI, Shubina M et al. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2015; 350: h158. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.h158>>.
13. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(6): 404–412. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437>>.
14. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B et al. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig* 2012; 32(10): 649–664. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2165/11636320-000000000-00000>>.
15. Fung V, Huang J, Brand R et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther* 2007; 29(5): 972–984. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.clinthera.2007.05.010>>.
16. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6;3:CD009868. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/14651858.CD009868.pub3>>.
17. Toth K. [PIANIST Investigators]. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(2):137–145. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s40256-014-0067-2>>.
18. Neutel JM, Smith DH. Hypertension management: rationale for triple therapy based on mechanisms of action. *Cardiovasc Ther* 2013; 31(5): 251–258. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/1755-5922.12015>>.
19. Wright JT, jr, Williamson JD, Whelton PK et al. [SPRINT Research Group]. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2103–2116. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1511939>>.

MUDr. Pavel Wohlfahrt, Ph.D.

✉ pewh@ikem.cz

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce 12. 9. 2019

Přijato po recenzi 19. 9. 2019