

Mýty a fakty o liečbe artériovej hypertenzie: naozaj vieme o artériovej hypertenzii všetko?

Anna Vachulová

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Klinika kardiológie a angiológie, oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Artériová hypertenzia patrí medzi najčastejšie podceňované ochorenia. Zároveň sú s ňou spájané rôzne mýty. Preťaženie množstvom dostupných klinických údajov a ich nesprávna analýza spôsobuje vytvorenie mylných predstáv, čo vedie k nesprávnemu výkladu skutočných dát a k pochybným riešeniam problémov. Uvedené mylné predstavy vedú k nedostatočnej kontrole hodnôt krvného tlaku. Prejdime si niekoľko bežných mýtov v našom článku, takže na základe faktov si môžete urobiť racionálne rozhodnutia v liečbe artériovej hypertenzie.

Kľúčové slová: amlodipín – artériová hypertenzia – fixné kombinácie – indapamid – perindopril arginín

The myths and facts about arterial hypertension: do we really know everything about arterial hypertension?

Summary

Arterial hypertension is one of the most commonly underestimated diseases. At the same time various myths are frequently associated with this illness. Likewise, the overload of available clinical data causes misconceptions, which then lead to the misinterpretation of real and also doubtful issues. Unfortunately, these misconceptions result in insufficient blood pressure control. Let's sort through some common myths in our article, so you can make health decisions in the management of hypertension based on the facts.

Keywords: amlodipine – arterial hypertension – fixed dosed combination treatment – indapamide – perindopril arginine

Úvod

Artériová hypertenzia je celosvetovo naďalej hlavnou príčinou úmrtí. Štatistika dôsledkov najmä neliečenej a nedostatočne liečenej artériovej hypertenzie je alarmujúca. A pritom s artériovou hypertenziou sa stretávajú počas svojej každodennej praxe nielen internisti, kardiológovia, ale takmer všetci lekári. Artériová hypertenzia je v našej populácii najčastejšou príčinou srdcového zlyhávania, cievnej mozgovej príhody, koronárnej choroby srdca, fibrilácie predsiení, zlyhania obličiek. Vyčíslené dôsledky dopadu neliečenej artériovej hypertenzie sú zarážajúce. Kardiovaskulárne ochorenia sú zodpovedné za približne 17 miliónov úmrtí ročne, čo je takmer jedna tretina z celkovej úmrtnosti. Z uvedených úmrtí sú komplikácie spojené s hypertenziou zodpovedné za 9,4 miliónov úmrtí ročne. Hypertenzia je zodpovedná za 45 % úmrtí ako následok kardiovaskulárneho ochorenia a 51 % úmrtí ako následok cievnej mozgovej príhody [1]. Ako príčiny nedostatočnej kontroly hodnôt tlaku krvi (TK) boli identifikované 3 najčastejšie dôvody [2]: inercia zo strany lekára, dlhodobá nonadherencia k liečbe a po-

treba viacerých antihypertenzív na dosiahnutie cieľových hodnôt TK.

Od roku 2013, kedy boli zverejnené predposledné odporúčania Európskej hypertenziologickej spoločnosti pre manažment artériovej hypertenzie [3], došlo k zverejneniu rekordného množstva odporúčaní rôznych národných spoločností pre artériovú hypertenziu [31–35]. Všetky uvedené odporúčania predkladajú rôzne stratégie na manažment pacientov s artériovou hypertenziou. Odporúčania sa líšia jednak v definícii artériovej hypertenzie a tiež sa líšia v rôznych terapeutických stratégiách a stratifikácii pacientov. Rôznorodosť odporúčaní by na jednej strane mohla rešpektovať špecifiká jednotlivých populácií pacientov, no na druhej strane prináša veľký prísun rôznorodých odporúčaní pre klinikov v praxi. Po 5 rokoch, v roku 2018, boli publikované nové odporúčania Európskej hypertenziologickej a kardiologickej spoločnosti pre manažment artériovej hypertenzie [4]. Jeden z hlavných tvorcov odporúčaní, profesor Giuseppe Mancía, ich stručne okomentoval:

„2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment hypertenzie uvádzajú ako optimálne liečiť hypertenziu. Medikamentózna liečba sa rozširuje o ďalšie skupiny pacientov. Taktiež cieľové hodnoty tlaku krvi sú nižšie. Navyše, kombinovaná antihypertenzívna liečba je považovaná za najefektívnejšiu liečebnú stratégiu u väčšiny pacientov“.

Faktom je, že diagnóza artériovej hypertenzie má byť stanovená včasne a liečba artériovej hypertenzie je doživotná. Cieľom liečby pacienta s artériovou hypertenziou má byť zníženie morbidita a mortality pacientov s artériovou hypertenziou [3]. V liečbe artériovej hypertenzie máme k dispozícii širokú medicínu dôkazov. Napriek tomu, doposiaľ pretrvávajú rôzne mýty.

Mýtus 1: Môžeme čakať s liečbou hypertenzie? Ved' aj tak je doživotná!

Artériová hypertenzia je hlavnou a liečiteľnou príčinou kardiovaskulárnej morbidita a mortality [4]. V súčasnosti máme k dispozícii dve veľmi dobre osvedčené a medicínskou dôkaz potvrdené stratégie na zníženie hodnôt TK: úpravu životného štýlu a medikamentóznou liečbu. Intervenčná liečba artériovej hypertenzie vyzerá perspektívne, avšak stále nie je uznaná za efektívnu a rutinnú liečbu artériovej hypertenzie. Medikamentózna liečba artériovej hypertenzie má veľmi kvalitnú medicínu dôkazov potvrdenú v mnohých randomizovaných klinických štúdiách. Metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií potvrdili, že zníženie hodnôt systolického TK o 10 mm Hg a diastolického TK o 5 mm Hg je spojené s významnou redukciami veľkých KV príhod o 20 %, celkovej mortality o 10–15 %, mozgovej príhody o 35 %, koronárnych príhod o 20 % a srdcového zlyhávania o 40 % [5]. Máme k dispozícii i dáta, ktoré ukazujú, že zvýšenie hodnôt TK je pre pacienta nebezpečné: každý vzostup TK o 20/10 mm Hg zvyšuje riziko KV mortality 2-násobne [6].

2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie sa snažili priniesť zlepšenie v manažmente pacientov s hypertenziou: jednak zo strany lekára ovplyvniť terapeutickú inerciu (neodkladať iniciovanie antihypertenzívnej liečby/zmenu liečby/úpravu dávkovania) a tiež zo strany pacienta: zlepšenie adherencie k liečbe preferenciou liečby fixnými kombináciami. Rutinná liečba hypertenzie zahŕňa samozrejme v prvom kroku zmenu životného štýlu, ktorá je trvalou súčasťou i pri medikamentóznej liečbe. Kľúčovými v manažmente pacienta s hypertenziou sú prahové hodnoty TK pre začatie a načasovanie medikamentóznej liečby hypertenzie. Prahové hodnoty TK závisia od veku pacienta a od jeho rizikového profilu (nízke, stredné, vysoké kardiovaskulárne riziko). Novinkou v odporúčaniach je i časový interval (3 mesiace), v ktorom sa má doceliť kontrola hodnôt tlaku krvi. Zavedenie prahových hodnôt TK uľahčí rozhodovanie lekárov o iniciácii antihypertenzívnej liečby aj u pacientov s artériovou hypertenziou 1. stupňa (TK 140–159/90–99 mm Hg) a tiež u veľmi vysoko rizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a s vyšším normálnym TK (130–139/85–89 mm Hg), najmä ak majú koronárnu chorobu

srdca (KCHS). Doterajšie odporúčania viacerých odborných spoločností pre manažment artériovej hypertenzie (NICE odporúčania, 2013 ESH/ESC odporúčania pre artériovú hypertenziu), ako aj publikované metaanalýzy sa podstatne líšili vo svojich odporúčaníach pre manažment uvedenej skupiny pacientov. Ďalším nástrojom na zníženie terapeutickú inerciu je zavedenie cieľových hodnôt TK. Cieľové hodnoty TK závisia od veku pacienta a prítomnosti komorbidít (DM, chronické ochorenie obličiek, KCHS, stav po cievnej mozgovej príhode/TIA).

Každodenná klinická prax sa podstatne líši od dizajnu klinických štúdií, ktoré sledujú účinnosť antihypertenzívnej liečby. Dôkaz o tom, že oddialenie antihypertenzívnej liečby je pre pacienta nebezpečné, podala retrospektívna štúdia, ktorá vyhodnotila liečbu 88 756 hypertenikov v starostlivosti praktických lekárov v rokoch 1986–2010 s priemerným sledovaním 37,4 mesiacov. Oddialenie liečby (iniciácie alebo zintenzívnenia liečby) viac ako o 6 týždňov v skupine pacientov s hodnotou systolického tlaku krvi (STK) 150 mm Hg významne zvyšuje KV riziko: predovšetkým riziko KV úmrtia, ale aj celkovej mortality [7].

Jedným z nových konceptov v manažmente artériovej hypertenzie je uprednostnenie liečby pomocou fixných kombinácií, a to nielen v priebehu liečby, ale už hneď pri iniciácii liečby. Iniciácia antihypertenzívnej liečby kombinovanou liečbou, preferenčne fixnou kombináciou (FK) antihypertenzív, je efektívnejšia v znížení hodnôt TK. Aj nízke dávky liekov vo FK sú efektívnejšie v dosiahnutí poklesu hodnôt TK ako maximálne dávky monoterapie [8]. Racionálnosť konceptu FK jednoznačne vedie ku skráteniu času potrebného na dosiahnutie cieľových hodnôt TK bez zbytočne pomalej uptitrácie jednotlivých liekov. V koncepte liečby FK efektívne využívame preparáty s 24-hodinovým účinkom. Aj najnovšie dáta potvrdzujú, že napriek tomu, že pacient nedosahuje cieľové hodnoty TK na liečbe 2-kombináciou antihypertenzív, mnoho pacientov ostáva na 2-kombinácii antihypertenzív. A práve pridanie ďalšieho antihypertenzíva (v súlade s novým konceptom liečby AH: preferenčne zámena fixnej 2-kombinácie na fixnú 3-kombináciu) by mohlo viesť ku dosiahnutiu cieľovej hodnoty TK, a práve na tomto mieste zohráva kľúčovú úlohu lekár [2].

Záver

Súčasnú 2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie majú jasné argumenty v prospechčasnej liečby artériovej hypertenzie kombinovanou antihypertenzívnu liečbou, preferenčne liečbou fixnými kombináciami, vrátane iniciácie antihypertenzívnej liečby aj u pacientov s hypertenziou 1. stupňa, čo vedie u všetkých skupín pacientov k redukcii KV morbidita a mortality.

Mýtus 2: Stačí, ak má pacient 2-kombináciu antihypertenzív? Liečba je dostačujúca!

Niekedy v manažmente hypertenika prevláda falošný optimizmus, že dôjde k poklesu hodnôt TK i bez zmeny

v počte antihypertenzív či titrácii dávok antihypertenzív. Dostávame sa k otázke, aká je hodnota TK, pri ktorej lekár zmení pacientovi liečbu. Podľa prierezovej štúdie SHARE (The Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide), ktorá sledovala terapeutické zvyklosti 2 629 lekárov z 35 krajín, sa až 95 % lekárov rozhoduje liečiť, resp. meniť liečbu pacienta s hypertenziou až pri hodnotách 169/100 mm Hg [9]. Váhanie a časové oddialenie úpravy antihypertenzívnej liečby znamená pre pacienta zvýšené kardiovaskulárne riziko. Uvedené oneskorenie, resp. zmena liečby môže mať taktiež i ekonomické dôsledky, pretože pri liečbe komplikácií artériovej hypertenzie sa cena liečby pacienta niekoľkonásobne navýši.

Na štandardnú liečbu hypertenzie sa odporúča 5 hlavných tried antihypertenzív: ACEI, blokátory receptora pre angiotenzín (sartany), betablokátory, blokátory kalciových kanálov a diuretiká (tiazidy a tiazidu podobné diuretiká: chlortalidon a indapamid) [4]. Liečba hypertenzie fixnou kombináciou vedie k zlepšeniu adherencie a kompliance k liečbe. Celosvetovo máme k dispozícii dáta o zlej adherencii pacientov k antihypertenzívnej liečbe. Kompliance a perzistencia na antihypertenzívnej liečbe je po 1 roku menej ako 50 % [10]. Aj ďalšie klinické štúdie a každodenná klinická prax nám dokazujú, že existuje inverzný vzťah medzi počtom užívaných antihypertenzív (tableti) a adherencii pacientov k liečbe. Preto je potrebné preferovať v liečbe hypertenzie už od iniciácie liečby fixné kombinácie antihypertenzív. Efektívita antihypertenzívneho účinku fixných kombinácií bola potvrdená v už v klasickej a mnohokrát citovanej Waldovej metaanalýze 42 štúdií u 10 969 hypertonikov, ktorá dokázala, že kombinácia 2 antihypertenzívnych liečiv je 5-krát účinnejšia pre zníženie systolického TK než zdvojnásobenie dávky liečiva [11]. Výhoda liečby fixnou kombináciou antihypertenzív spočíva v tom, že vedie k lepšej účinnosti liečby, pacienti majú lepšiu kompliance, lepšiu adherenciu k liečbe a taktiež je prítomný nižší výskyt nežiadúcich účinkov. Ak pacient nedosahuje cieľové hodnoty TK na 2-kombinácii antihypertenzív, je odporúčaná fixná 3-kombinácia antihypertenzív: inhibítor konvertujúceho enzýmu (ACEI) (alebo sartan) a blokátor kalciového kanála a tiazidu podobné/tiazidové diuretikum, a to preferenčne vo fixnej kombinácii. V každodennej klinickej praxi je výhodné, ak zameníme fixnú 2-kombináciu (2 lieky = jedna tabletká) za fixnú 3-kombináciu (3 lieky = 1 tabletká) [4]. Fixná 3-kombinácia originálneho perindoprilu arginínu/amlodipínu/indapamidu je efektívna v dosiahnutí poklesu hodnôt TK. V štúdiu PIANIST bol podaný dôkaz, že u hypertonikov nekontrolovaných na 2 antihypertenzívach po zmene na fixnú 3-kombináciu perindoprilu arginínu/amlodipínu/indapamidu bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu (ACEI + amlodipín, ACEI + hydrochlortiazid/HCTZ, sartan + amlodipín, sartan + HCTZ) bolo dosiahnuté ďalšie významné zníženie STK v priemere o 25–28 mm Hg [12]. Liečba fixnou kombináciou originálneho perindoprilu arginínu/amlodipínu/indapamidu má dôkazy o účinnosti – uvedená liečba má opti-

málny antihypertenzívny efekt, zabezpečuje dôslednú kardiovaskulárnu ochranu: vedie k poklesu kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Záver

Fixné kombinácie antihypertenzív predstavujú modernú liečbu, ktorá zabezpečí rýchlejšie a efektívnejšie dosiahnutie cieľových hodnôt TK u všetkých skupín pacientov. Praktickým prínosom fixných kombinácií je zlepšenie kompliance, adherencie a perzistencie k doporučenej farmakologickej liečbe artériovej hypertenzie. Praktickou stránkou liečby FK je, že ak nepostačuje 2-kombinácia antihypertenzív v 1 tablete, odporúča sa zámena na 3-kombináciu antihypertenzív vo FK, taktiež v 1 tablete.

Mýtus 3: Tri molekuly vo voľnej kombinácii fungujú rovnako ako tie isté tri molekuly vo fixnej kombinácii

V literatúre je už viac ako 30 rokov neustále rozbieraná otázka, aký je počet antihypertenzív potrebných k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK. Veľké klinické štúdie ako LIFE, ALLHAT a ASCOT ukázali, že takmer 60 % hypertenzných pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľovej hodnoty TK < 140/90 mm Hg \geq 3 lieky [13]. Počet antihypertenzív potrebných na dosiahnutie TK < 140/90 mm Hg sa môže líšiť v závislosti od veku pacienta, pohlavia a vstupných hodnôt TK. Na druhej strane, čím je zložitejšia schéma predpísaných liekov, čím je väčší počet antihypertenzív, tým je nižšia compliance zo strany pacienta. Preto sú jednoznačne potrebné jednoduché liečebné stratégie, ktoré majú šancu dosiahnuť dobrú kompliance pacienta s liečbou, a ako ukazujú klinické a literárne dáta, compliance pacientov je veľmi dôležitá. V metaanalýze z roku 2017 [14] bolo zahrnutých 28 štúdií z 15 krajín, s celkovo 13 688 hypertenzných pacientov. Následne bolo analyzovaných 25 štúdií (12 603 pacientov), z ktorých bol významný podiel pacientov neadherentných k liečbe: 45,2 % pacientov s hypertenziou a až 31,2 % hypertenzných pacientov s komorbiditami. Celkovo 83,7 % nekontrolovaných hypertonikov malo nedostatočnú adherenciu k liečbe. O nedostatočnej adherencii pacientov k liečbe sú dostupné viaceré klinické štúdie, ktoré ukazujú, že v skupine pacientov s rezistentnou hypertenziou je viac ako 30 % takých, ktorí neužívajú žiadnu liečbu a 30 % nemá dostatočnú adherenciu k liečbe. Takmer polovica pacientov s rezistentnou hypertenziou užívala len < 1 z predpísaných liekov [15,16,17,18].

Racionálnym riešením uvedenej problematiky non-compliance je zníženie počtu tableti (nie počet liečiv). Dôkaz o tom, že zjednodušenie liečebného režimu pomocou fixných kombinácií vedie k lepšej compliance v porovnaní s voľnou kombináciou, ukázala práca, ktorá vyhodnotila compliance k liečbe v skupine 17 465 pacientov po dobu 12 mesiacov: použitie fixnej 3-kombinácie je spojené s o 74 % lepšou compliance v porovnaní s voľnou 3-kombináciou. Použitie fixnej 3-kombinácie je spojené so významne nižším rizikom prerušenia liečby v porovnaní s 2 alebo 3 tabletami ($p < 0,0001$) [19].

Použitie kombinovanej antihypertenzívnej liečby, najmä vo fixných kombináciách, vedie nielen k dosiahnutiu rýchlejšieho poklesu hodnôt TK, ale má významné benefity v podobe zlepšenej prognózy pacientov s artériovou hypertenziou v podobe 37% zníženia KV rizika, 36% zníženia cerebrovaskulárneho rizika a 33% redukcie nárastu závažného ochorenia obličiek [20,21].

Klinické štúdie ukázali, že kombinácia 2 antihypertenzív (v cieľových dávkach) vedie k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK u dvoch tretín pacientov [11]. V prípade, že nedošlo k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK 2-kombináciou antihypertenzív, logickým krokom je včasná zmena z 2-kombinácie na 3-kombináciu antihypertenzív, s uprednostnením fixných kombinácií: blokátor renín-angiotenzín-aldosteronového systému/RAAS (preferenčne ACEI) + blokátor kalciového kanála + tiazidu podobné diuretikum, v našich podmienkach indapamid. Fakt, že je lepšie zmeniť liečbu na fixnú 3-kombináciu ako pridať k liečbe ďalšiu tabletku, potvrdzuje napr. štúdia Mazza et al, ktorá dokazuje, že zmena na fixnú 3-kombináciu perindopril arginín/indapamid/amlodipín viedla k účinnej 24-hodinovej kontrole tlaku krvi. Účinná 24-hodinová kontrola TK v tejto skupine bola až o 38 % väčšia ako u pacientov, ktorým bola k liečbe 2-kombináciou antihypertenzív pridaná ďalšia tableta (RAAS inhibítor, diuretikum a blokátor Ca kanála) [22].

Záver

Medicína dôkazov má jasné argumenty v prospech využitia fixných kombinácií antihypertenzív vs využitie voľných kombinácií antihypertenzív. V tomto ohľade je kľúčovým momentom pacientovo aktívne zlepšenie kompliance s liečbou, čo má za následok významné, nielen kardiovaskulárne benefity.

Mýtus 4: Sartany sú aj tak lepšie ako ACE inhibítory a sú vhodné ako lieky 1. voľby v liečbe hypertenzie

Z liekov zasahujúcich do systému RAAS, dôležitých liečebných pilierov antihypertenzívnej liečby a KV ochorenia, sa v súčasnosti využívajú inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) a blokátory receptora pre angiotenzín (ARB). Uvedené dve triedy liekov zasahujú do kaskády RAAS na odlišných miestach. ACEI suprimujú produkciu angiotenzínu II na oboch subtypov receptorov angiotenzínu II, ARB preferenčne blokujú AT_1 receptor, kým AT_2 receptor ostáva nezablokovaný. Dlhodobé podávanie ARB vedie k niekoľkonásobnému zvýšeniu plazmatickej hladiny angiotenzínu a následne spôsobuje nadmernú stimuláciu AT_2 [23]. Možno povedať, že zaradenie ACEI do liečby KV ochorenia predstavuje významný úspech. História ACEI sa spája s mnohými chemikmi (napr. Mauricio Rocha e Silva, Sergio Ferreira, nositeľ Nobelovej ceny sir John Vane), ktorí extrahovali jed z brazílskej zmiie *Bothrops jararaca* a dokázali, že tento jed je potentný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Na vývoji nového lieku – kaptoprilu sa podieľali chemici David Cushman a Miguel On-

detti. Prvý ACEI kaptopril bol schválený americkou Food and Drug administration (FDA) v roku 1981 a neskôr došlo k vývoju a úspešnému použitiu množstva ďalších ACEI. Sartany používame v liečbe KV ochorenia kratšie, losartan bol schválený FDA v roku 1995. Obe skupiny liekov ACEI i ARB majú silnú medicínu dôkazov. V každodennej klinickej praxi vyvstáva otázka, ktorý liek použiť v liečbe pacientov s artériovou hypertenziou. ACEI alebo sartan?

Lieky oboch skupín znižujú hodnoty TK u hypertenzíkov. Podľa posledných odporúčaní ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie sú odporúčané nielen u nekomplikovaných hypertenzíkov, ale i u hypertenzíkov s komorbiditami (s koronárnou chorobou srdca, po infarkte myokardu, so srdcovým zlyhávaním, s DM, s nefropatiou). Významnou mierou zmenila pohľad na rozhodovanie metaanalýza van Varkovej [24], ktorá analyzovala 20 morbiditno-mortalitných štúdií, celkovo 158 998 pacientov užívajúcich inhibítory RAAS. Výsledky metaanalýzy ukázali, že pacienti s artériovou hypertenziou liečení ACEI profitujú nielen z poklesu hodnôt TK, ale majú zabezpečený aj signifikantný pokles celkovej mortality. Medzi RAAS inhibítormi, iba ACEI demonštrovali signifikantný 10% pokles celkovej mortality u hypertenzných pacientov. Tento efekt bol vďaka 3 klinickým štúdiám ASCOT-BPLA, ADVANCE a HYVET. V každej z týchto 3 štúdií bol základom použitého terapeutického režimu originálny perindopril. Redukcia celkovej mortality originálnym perindoprilom bola signifikantná, dosiahla pokles o 13 %. Po vyňatí štúdií so sartanmi sa zistilo, že sartany nepreukázali efekt na redukcii celkovej mortality. Následne sa rozprúdili mnohé diskusie ohľadne van Varkovej metanalýzy s cieľom obhájiť pozíciu sartanov. FDA vydala dokument, v ktorom boli vyvrátené mýty, že sartany zvyšujú výskyt demencie a tiež onkologických ochorení. Taktiež bolo potvrdené, že sartany účinne znižujú hodnoty TK. Napriek obhájenej pozícii sartanov, ACEI majú ďalšie dôkazy, ktoré potvrdili superioritu ACEI v kardiovaskulárnej ochrane. V roku 2017 sa dokonca dostal do literatúry tzv. „sartanový paradox“, na základe porovnania výskytu infarktu myokardu, KV mortality a celkovej mortality liečby ACEI a liečby sartanmi [25]. Na základe aj ďalšej metanalýzy sa odporúča, aby u pacientov vo vysokom riziku boli použité v liečbe ACEI [26]. Dôkazy v prospech ACEI (nie však sartanov) v znížení výskytu závažných kardiovaskulárných ukazovateľov (KV úmrtie, infarkty myokardu, mozgová príhoda, výskyt srdcového zlyhávanie, novo vzniknutý DM) u vysokorizikových pacientov bez prítomného srdcového zlyhávanie podala metaanalýza Savarese et al, ktorá porovnávala 26 randomizovaných štúdií, celkovo 108 212 pacientov. Výsledok ukázal, že ako ACEI tak i sartany redukujú celkový ukazovateľ štúdie (KV úmrtie, IM a CMP), avšak ACEI dokázali i redukcii celkovej mortality, novo vzniknutého srdcového zlyhávanie a novovzniknutého DM [27]. Podľa 2019 Odporúčaní pre manažment chronických koronárných syndrómov sa odporúča použitie ACEI (v prípade ich intolerancie sartany) na liečbu artériovej hypertenzie u pacientov s chronickým koronár-

ným syndrómom, s dysfunkciou ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %), diabetes mellitus alebo chronickou chorobou obličiek. Z hľadiska prognózy je liečba ACEI v uvedených skupinách pacientov výhodnejšia [28].

Záver

Na základe publikovaných analýz je silná medicína dôkazov pre použitie ACEI v širokej populácii hypertonikov, dôjde nielen k poklesu hodnôt TK, ale i k poklesu celkovej mortality.

Mýtus 5: Je jedno či použijeme indapamid alebo HCTZ, oba sú účinné v znižovaní TK

Podľa odporúčaní Európskej hypertenziologickej spoločnosti pre artériovú hypertenziu sú diuretiká jednou zo základných skupín antihypertenzív. V kombinovanej liečbe hypertenzie by nemalo chýbať diuretikum. Diuretiká predstavujú širokú skupinu liekov a nie každé diuretikum je vhodné na liečbu nekomplikovanej hypertenzie. V našich podmienkach pri liečbe hypertenzie (bez srdcového zlyhávania) volíme najčastejšie medzi novším indapamidom a starším hydrochlorotiazidom (HCTZ). Obe molekuly majú rozdielny mechanizmus antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok HCTZ spočíva v redukcii objemu ako extracelulárneho, tak intravaskulárneho. Antihypertenzívny účinok indapamidu spočíva vo vazodilácii. Indapamid priamo účinkuje na cievy (reguluje vstup vápnika do buniek hladkej svaloviny cievnej steny a zvyšuje syntézu PGE₂, PGI₂). Zároveň má mierny diuretický účinok (5 %) – zvýšené vylučovanie Na⁺ obličkou umožňuje úpravu nadmernej záťaže arteriálnej steny hypertenzných pacientov sodíkom [29].

Ako ukázala metaanalýza zahŕňajúca 14 randomizovaných štúdií s 883 hypertonikmi, ktorá porovnávala antihypertenzívny účinok diuretik (indapamidu vs hydrochlorotiazid vs chlortalidon) [29], indapamid je efektívnejšie antihypertenzívum: redukcia STK o 54 % viac v porovnaní s hydrochlorotiazidom. Ako pri každom antihypertenzíve, dôležitý je nielen pokles hodnôt TK, ale tiež dôkaz o organoprotekcii. Sumárne zhodnotenie dôkazov organoprotektivity uvádza tab. [29,30]. V ESC/ESH 2018 odporúčaníach pre manažment artériovej hypertenzie sa prvýkrát uvádza, že indapamid v porovnaní s HCTZ vykazuje KV ochranu, je potentnejší v znižovaní TK a má dlhšie trvanie účinku [29].

Tab. Porovnanie organoprotektivity pri podaní originálneho indapamidu vs hydrochlorotiazidu. Upravené podľa [29,30]

	originálny indapamid	hydrochlorotiazid
kardioprotektivity	+ (redukcia KV príhody o 22 %, výskyt SZ o 64 %)	–
cerebroprotektivity	+ (redukcia CMP o 18 %)	(nárast CMP o 3 %)
metabolická neutralita	+	–

Záver

V kombinovanej liečbe artériovej hypertenzie je potrebné preferovať diuretikum s dlhodobým 24-hodinovým antihypertenzívnym účinkom, s neutrálnym metabolickým profilom a schopným dosiahnuť organoprotekciu.

Zhrnutie

Artériová hypertenzia je významný rizikový faktor a súčasne veľmi časté ochorenie, ktoré vyžaduje celoživotnú liečbu. Neliečená alebo nedostatočne liečená artériová hypertenzia vedie najskôr k endotelovej dysfunkcii, asymptomatickému ochoreniu a neskôr k manifestnému ochoreniu s hypertenziou navodeným orgánovým poškodením. Napriek tomu, že sú už dlhoročne známe dáta o nutnosti účinnej antihypertenzívnej liečby, sa mnohokrát v dennej praxi stretávame s neopodstatnenými mýtami, ktoré je potrebné nahradiť faktami podloženými medicínou dôkazov.

- ✓ **Fakt 1:** Medicína dôkazov má jasné argumenty v prospech včasnej liečby hypertenzie.
- ✓ **Fakt 2:** Včasná zmena z fixnej 2-kombinácie na fixnú 3-kombináciu antihypertenzív je spojená s rýchlejšim dosiahnutím cieľovej hodnoty TK.
- ✓ **Fakt 3:** Použitie fixnej 3-kombinácie je spojené s rýchlejšim dosiahnutím cieľovej hodnoty TK a s lepšou komplianciou v porovnaní s voľnou 3-kombináciou.
- ✓ **Fakt 4:** ACEI a nie sartany viedli k signifikantnému poklesu celkovej mortality u hypertenzných pacientov.
- ✓ **Fakt 5:** Tiazidu podobné diuretiká ako indapamid na rozdiel od HCTZ sú účinné v 24-hod profile, signifikantne redukujú KV príhody o 22 % a cerebrovaskulárne príhody o 18 % a sú metabolicky neutrálne.

Literatúra

1. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015; 386(9995): 801–812. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61468-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61468-9)>.
2. Burnier M. Antihypertensive Combination Treatment. *State of the Art. Curr Hypertens Rep* 2015; 17(7): 51. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0562-0>>.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281–357. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>>.
4. Williams B, Mancia G, Spieringet W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>>.
5. Ettehad D, Emdin CA, Kiran et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022): 957–967. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)>.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903–1913. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11911-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11911-8)>.
7. Wenxin Xu, Savelli I Goldberg, Maria Shubina. 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://dx.doi.org/10.1136/bmj.h158>>.
8. Mancia G, Rea F, Corrao G et al. Two-Drug Combinations as First-Step Antihypertensive Treatment. *Circ Res* 2019; 124(7): 1113–1123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313294>>.
 9. Redon J, Erdine S, Böhm M et al. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey. *J Hypertension* 2011; 29: 1633–1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328348c934>>.
 10. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed anti-hypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336(7653): 1114–1117. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39553.670231.25>>.
 11. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122(3): 290–300. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>>.
 12. Tóth 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://dx.doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2>>. Erratum in *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14(3): 239.
 13. Marshall T. How many antihypertensives do patients need to achieve a target blood pressure? *J Hum Hypertens* 2005; 19(4): 317–319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jhh.1001823>>.
 14. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA et al. Nonadherence to antihypertensive drugs A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(4): e5641. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005641>>.
 15. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hyperten Res* 2011; 34: 87–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/hr.2010.183>>.
 16. Tomaszewski M, White C, Patel P et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* 2014; 100(11): 855–861. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305063>>.
 17. Florczak E, Tokarczyk B, Warchol-Celińska E. Assessment of adherence to treatment in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. A subgroup evaluation of the RESIST-POL study. *Pol Arch Med Wewn* 2015; 125(1–2): 65–72.
 18. Jung O, Gechter J, Wunder C et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens* 2013; 31(4): 766–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835e2286>>.
 19. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E et al. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(12): 2415–2422. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.964853>>.
 20. Corrao G, Parodi A, Nicotra F et al. Better compliance to anti-hypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29(3): 610–618. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328342ca97>>.
 21. Roy L, White-Guay B, Dorais M et al. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2013; 84(3): 570–577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.103>>.
 22. Mazza A, Lenti S, Schiavon L et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Adv Ther* 2017; 34(4): 975–985. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-017-0511-1>>.
 23. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004; 329(7477): 1248–1249. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7477.1248>>.
 24. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2088–2097. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075>>.
 25. Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Myocardial Infarction and Death. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58(5): 473–482. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2015.11.004>>.
 26. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Reduce Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Death, or Total Mortality: Further Evidence for the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2017; 135(22): 2088–2090. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026112>>.
 27. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 131–142. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011>>.
 28. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz425. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>>.
 29. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015; 65(5): 1041–1046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>>.
 30. Karpov YA. [FORTISSIMO physicians]. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. *Clin Drug Investig* 2017; 37(2): 207–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40261-016-0479-7>>. Erratum in Erratum to: Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. [Clin Drug Investig 2017].
 31. Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. [European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability]. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32(7):1359–1366. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1097/HJH.0000000000000221>>.
 32. James PA1, Oparil S2, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5): 507–520. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1001/jama.2013.284427>>.
 33. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* 2014; 63(4): 878–885. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/HYP.0000000000000003>>.
 34. Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS et al. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J Aust* 2016; 205(2): 85–89. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.5694/mja16.00526>>.
 35. Schwartzbard AZ, Newman JD, Howard S, Weintraub HS et al. The 2017 high blood pressure clinical practice guideline: The old and the new. *Clin Cardiol* 2018; 41(3): 279–281. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1002/clc.22905>>.

MUDr. Anna Vachulová, PhD.

✉ anna.vachulova@nusch.sk

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s.,
klinika kardiológie a angiológie, oddelenie arytmií
a kardiostimulácie, Bratislava, Slovenská republika
www.nusch.sk

Doručeno do redakce 7. 11. 2019