

Nové smery v odporúčaní liečby hypertenzie. Sú fixné kombinácie antihypertenzív výhodou?

Remková A

Centrum hemostázy a trombózy, HemoMedika Bratislava s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Remkova A. **New directions in guidelines on hypertension treatment. Are fixed-dosed combinations of antihypertensive drugs an advantage?** Cardiology Lett. 2012;21(4):308–315

Abstract. In most hypertensive patients, more than one antihypertensive compound is necessary to achieve the target level of blood pressure (BP). Combining two antihypertensive agents from two different classes results in a greater BP reduction than doubling the dose of one agent. It is also applicable for treatment initiation, especially in patients at high cardiovascular risk. This strategy is reflected in current guidelines on hypertension treatment. Although several two-drug combinations are suitable for clinical use, evidence of risk of cardiovascular events and death reduction from recent large-scale trials differs from one combination to another. The best evidence comes from outcome studies with an ACE inhibitor and dihydropyridine calcium antagonist combination, that of perindopril/ amlodipine, particularly in the ASCOT trial. The combination of an ACE inhibitor plus thiazide-like diuretic such as perindopril/indapamide is also supported by favourable results from large-scale trials (PROGRESS, ADVANCE and HYVET). Whenever it is possible, fixed-dose combinations (e.g. perindopril arginine/amlodipine or perindopril arginine/ indapamide) rather than individual drugs should be used. Tab. 1, Fig. 4, Ref. 32. Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: combination therapy – arterial hypertension – perindopril arginine/amlodipine – perindopril arginine/indapamide – fixed-dosed combinations

Remková A. **Nové smery v odporúčaní liečby hypertenzie. Sú fixné kombinácie antihypertenzív výhodou?** Cardiology Lett. 2012;21(4):308–315

Abstrakt. U väčšiny hypertonikov je na dosiahnutie cieľových hodnôt tlaku krvi (TK) potrebné viac než jedno antihypertenzívum. Kombináciou dvoch antihypertenzív z odlišných skupín dochádza k výraznejšiemu zníženiu TK než zdvojnásobením dávky jedného z nich. Možno to použiť už od začiatku liečby, osobitne u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Táto stratégia sa odráža v súčasných odporúčaní liečby hypertenzie. Hoci na klinické použitie je vhodných niekoľko kombinácií dvoch liekov, dôkazy o znížení rizika kardiovaskulárnych príhod a mortality z posledných veľkých klinických štúdií sa odlišujú od jednej kombinácie k inej. Najlepšie dôkazy pochádzajú zo štúdií sledujúcich následky pri kombinácii inhibítora ACE a dihydropyridínového blokátora kalciového kanála, ako je perindopril/amlodipín, osobitne v štúdií ASCOT. Kombinácia inhibítora ACE a diuretika obdobného tiazidu ako je perindopril/indapamid je tiež podložená priaznivými výsledkami z veľkých klinických štúdií (PROGRESS, ADVANCE a HYVET). Kedykoľvek je to možné, mali by sa použiť radšej fixné kombinácie (napríklad perindopril arginín/amlodipín alebo perindopril arginín/indapamid) než jednotlivé lieky. Tab. 1, Obr. 4, Lit. 32. Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

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

Zvýšené hodnoty tlaku krvi (TK) sú dôsledkom vzájomnej súhry vonkajších a genetických faktorov, ktoré vedú k akti-

vácii alebo supresii jedného alebo viacerých fyziologických systémov podieľajúcich sa na regulácii TK. Komplexnosť

Z Centra hemostázy a trombózy, HemoMedika Bratislava, s.r.o. v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 6. mája 2012; prijaté dňa 22. mája 2012

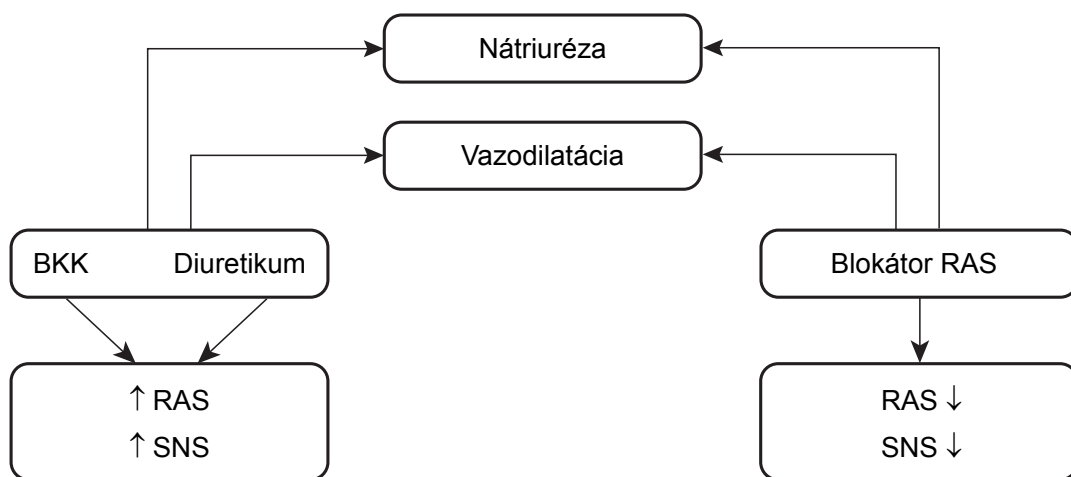
Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Anna Remková, DrSc., Centrum hemostázy a trombózy, HemoMedika Bratislava, s.r.o., Šustekova 2, 851 04 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: remkova@gmail.com, aremkova@hemomedika.sk

mechanizmov regulujúcich TK má významný vplyv na individuálnu odpoveď na antihypertenznú liečbu. Uspokojivú odpoveď TK možno len zriedkavo dosiahnuť samotnou monoterapiou. Ak pri monoterapii TK nedosahuje cieľové hodnoty, ako ďalší krok prichádzajú do úvahy tri možnosti: možno buď ďalej zvyšovať dávku, prejsť na inú liečbu, alebo použiť kombinovanú liečbu (1).

Zvýšenie dávky pôvodného lieku má význam, len ak sa ňou dosiahne vyššia antihypertenzná účinnosť. Pri väčšine antihypertenzív je krivka závislosti odpovede od dávky veľmi plytká. Osobitne pri inhibítoroch systému renín-angiotenzín (RAS) má zdvojnásobenie dávky minimálny prídavný účinok na zníženie TK. Naopak, pri blokádach kalciového kanála (BKK) možno dosiahnuť prídavnú antihypertenznú účinnosť zvýšením štartovacej dávky. Výskyt periférnych edémov však tiež závisí od dávky a je výraznejší pri vyššej dávke BKK. Prídavný pokles TK pri kombinovaní liekov z dvoch odlišných skupín je asi päťnásobne vyšší než pri zdvojnásobení dávky jednotlivého lieku. Dosiahnutie cieľových hodnôt TK je teda niekoľkokrát väčšie pri kombinovaní liekov než pri zvýšení dávky jedného lieku. Vzhľadom na dosiahnutie účinnosti liečby je kombinovaná liečba výhodnejšia než zvyšovanie dávky v rámci monoterapie (1). O nahradení jedného antihypertenzíva iným z odlišnej skupiny by sa malo uvažovať len vtedy, ak sa primeranou dávkou nedosahuje antihypertenzný účinok, alebo ak sa objavia netolerovateľné vedľajšie účinky. Väčšina moderných antihypertenzív sa toleruje dobre a závažné vedľajšie účinky sú zriedkavé.

Kombinovaná antihypertenzná liečba a jej dôvody

Pri kombinovanej antihypertenznej liečbe sa majú kombinovať lieky účinkujúce na odlišné fyziologické systémy, kde farmakologický „útok“ na dva alebo viac systémov má väčší dopad na zníženie TK než monoterapia. Treba sa pritom pokúsiť zablokovat kontraregulačné odpovede aktivované narušením regulačných mechanizmov v dôsledku blokady niektorého fyziologického systému pri monoterapii (**obrázok 1**) (1). Napokon populácia hypertonikov zahŕňa aj mnohých pacientov s hodnotami TK v kategórii strednej alebo ťažkej hypertenzie, kde monoterapia nepostačuje. Títo predstavujú 10 – 15 % populácie hypertonikov a majú podstatne vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody. Väčšina hypertonikov teda vyžaduje na dosiahnutie cieľových hodnôt TK kombinovanú liečbu (2). Kombinovanou liečbou sa v porovnaní s monoterapiou znižuje aj variabilita TK, ktorá je významným prediktorom mozgovej príhody aj infarktu myokardu (3). Zdá sa, že BKK a diuretiká sú najúčinnnejšie pri znižovaní variability TK a sú tiež spojené s najúčinnnejšou prevenciou mozgovej príhody (4). Naopak, betablokátory pravdepodobne zvyšujú variabilitu systolického TK (STK) v závislosti od dávky a sú najmenej účinné v prevencii mozgovej príhody. Pridaním BKK alebo v menšej miere diuretika k inhibítora RAS sa znižuje variabilita STK, čo predstavuje ďalší závažný argument pre kombinovanú liečbu (1).



Obrázok 1 Aktivácia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAS) a sympatického nervového systému (SNS) a jej potlačenie rôznymi skupinami antihypertenzív: kompenzačné mechanizmy účinku BKK, diuretik a blokátorov RAS na vaskulárne a renálne funkcie, aktivitu SNS a RAS (1)

Figure 1 Renin-angiotensin-aldosterone system (RAS) and sympathetic nervous system (SNS) activation and suppression by different classes of antihypertensive drugs: compensatory mechanisms of action of CCBs, diuretics and RAS blockers on vascular and renal function, SNS activity and RAS activity (1)

Nátriuréza (Natriuresis); Vazodilatácia (Vasodilation); BKK/CCB – blokátor kalciového kanála (calcium channel blocker); Diuretikum (Diuretic); Blokátor RAS (RAS blocker)

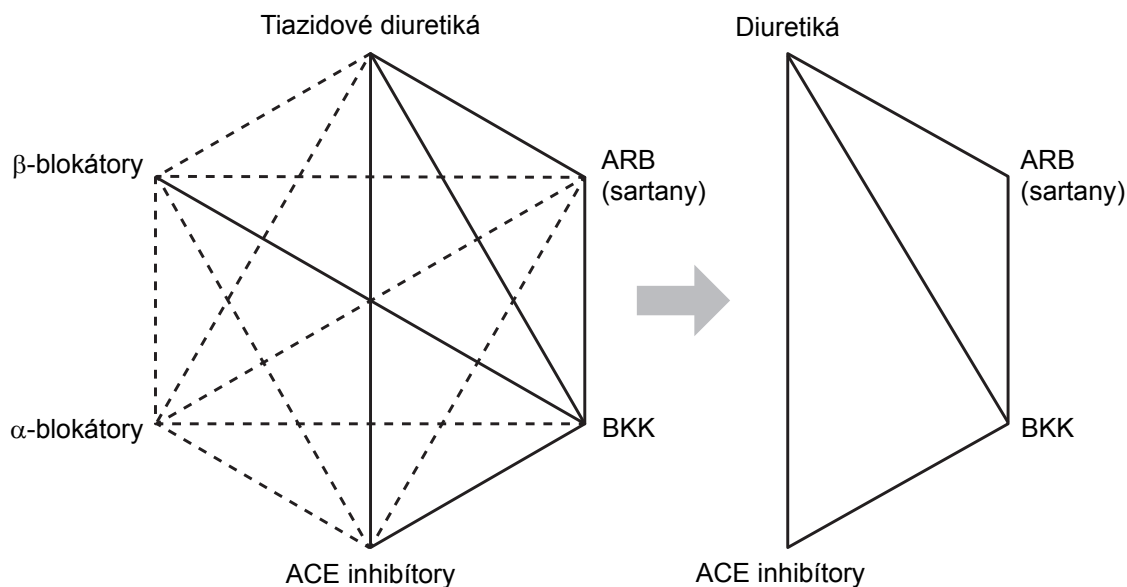
Kombinovaná antihypertenzná liečba – čo na to odporúčania?

Kombináciu dvoch liekov už ako iniciálnu liečbu u významnej časti pacientov zdôrazňujú európske odporúčania ESH/ESC z roku 2007 (5), aktualizované roku 2009 (6), aj americké odporúčania JNC7 (7). Keďže vyššia účinnosť pri kombinácii liekov je výsledkom synergie vo fyziologických a farmakologických účinkoch, podľa odporúčaní ESH/ESC by sa mal pridať k pôvodnému lieku taký liek, ktorý je z inej skupiny. Kedykoľvek je to možné, odporúča sa použitie fixnej kombinácie liekov. Ak je potrebné výraznejšie znížiť TK, kombinovanou liečbou sa dosahujú cieľové hodnoty TK oveľa rýchlejšie. Stratégiu kombinovanej liečby možno použiť aj ako iniciálnu liečbu, osobitne u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u ktorých je žiaduca včasná úprava TK. S kombinovanou liečbou sa navrhuje začínať u pacientov aj s miernejšími stupňami zvýšenia TK za prítomnosti viacerých rizikových faktorov, subklinického poškodenia orgánov, diabetu, obličkového alebo pridruženého kardiovaskulárneho ochorenia. JNC7 odporúča začať liečbu dvoma liekmi, ak je systolický TK o > 20 mmHg alebo diastolický TK > 10 mmHg nad cieľovými hodnotami (7).

Ktorá kombinácia antihypertenzív je podľa odporúčaní optimálna?

JNC7 nešpecifikuje kombináciu antihypertenzív, ktorá by sa mala použiť. Navrhuje, aby obvyčajne jednou zo zložiek bolo diuretikum tiazidového typu. **Obrázok 2** znázorňuje odporúčania ESH/ESC 2007 pre optimálne kombinácie liekov. Hoci je k dispozícii niekoľko kombinácií dvoch liekov vhodných na klinické použitie, dôkazy o znížení následkov (riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality) z nedávnych veľkých klinických štúdií sa odlišujú od jednej kombinácie k inej. Aktualizácia odporúčaní ESH z roku 2009 uprednostňuje kombináciu inhibítora RAS, ako je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) alebo blokátor receptora pre angiotenzín II (ARB) buď s BKK alebo s diuretikom. Medzi odporúčanými kombináciami majú inhibítory ACE a BKK výnimočné postavenie, pretože mechanizmy účinku týchto dvoch liečebných tried sú komplementárne a vedú k zvýšeniu účinnosti (8).

Podľa odporúčaní Britskej hypertenznej spoločnosti BHS/NICE 2006 (9) (**obrázok 3a**) je jednoduchý algoritmus (A/CD algoritmus) založený na skutočnosti, že v priemere mladší ľudia (s výnimkou černochovej) majú vyššie hladiny renínu, ktoré lepšie zodpovedajú (z hľadiska zníženia TK)

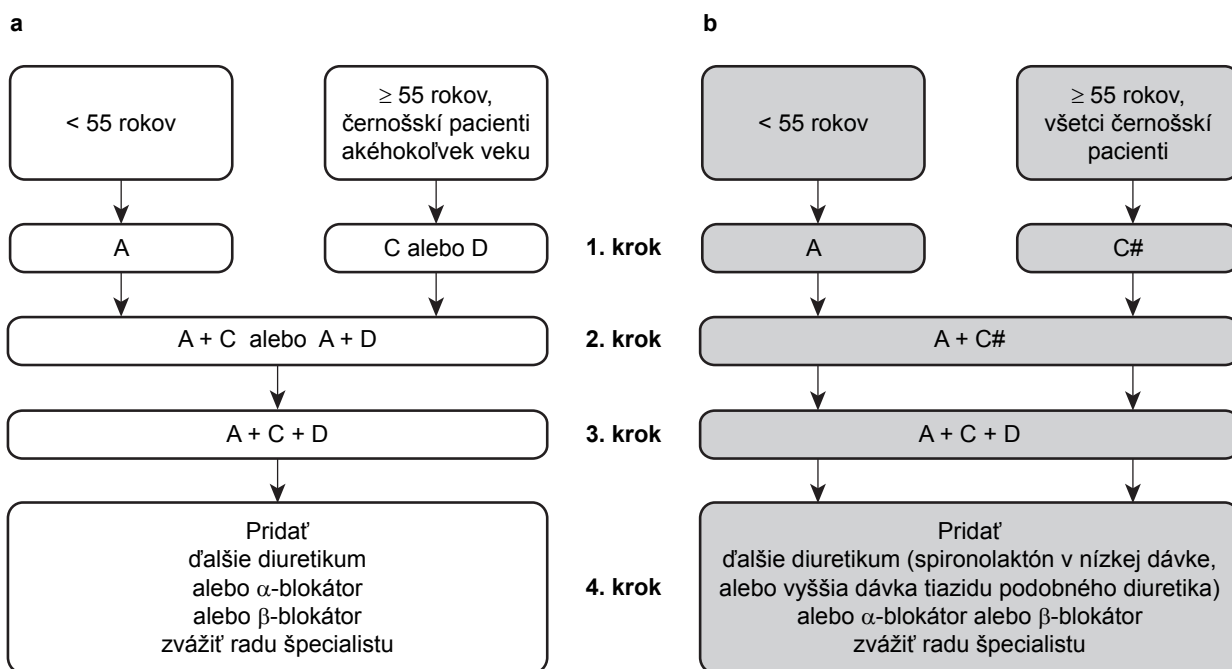


Obrázok 2 Odporúčané kombinácie medzi skupinami antihypertenzív (31) podľa ESH/ESC (5, 6)

Figure 2 Recommended combinations between classes of antihypertensive drugs (31) according to ESH/ESC (5, 6)

Usmernenia ESH/ESC 2007 (5) odporúčali kombinácie ako preferované (celé čiary) alebo možné (prerušované čiary). Aktualizácia usmernení ESH/ESC 2007 (6) ponechala päť kombinácií s prioritným použitím. [2007 ESH/ESC Guidelines (5) recommended combinations as preferred (thick lines) or possible (dash lines). Reappraisal of the 2007 ESH/ESC Guidelines (6) retained 5 combinations for the priority use].

Tiazidové diuretiká (Thiazide diuretics); Diuretiká (Diuretics); β-blokátory (β-blockers); α-blokátory (α-blockers); BKK – blokátory kalciového kanála (CCB – calcium channel blockers); ARB – blokátory receptora pre angiotenzín (sartany) [angiotensin receptor blockers (sartans)]; ACE inhibítory – inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (angiotensin converting enzyme inhibitors)



Obrázok 3 Odporúčania britskej hypertenziologickej spoločnosti (BHS/NICE) 2006 (a) a 2011 (b) (9, 10): BHS/NICE algoritmus pri výbere liekov u pacientov s novo diagnostikovanou hypertenziou (31)

Figure 3 Recommendations of British hypertension society (BHS/NICE) 2006 (a) and 2011 (b) (9, 10): BHS/NICE algorithm in choosing drugs for patients newly diagnosed with hypertension (31)

(a) BHS/NICE 2006 odporúčania predkladali u pacientov s novo diagnostikovanou hypertenziou jednoduchý algoritmus „A/CD“. (b) BHS/NICE 2011 aktualizácia zjednodušila algoritmus na „A/C“. # BKK sú preferované, ale u ľudí s edémami alebo vysokým rizikom srdcového zlyhávania možno zvážiť tiazidom podobné diuretiká.

[(a) 2006 BHS/NICE Guidelines proposed a simple „A/CD“ algorithm for patients with newly diagnosed hypertension. (b) 2011 BHS/NICE update simplified the algorithm to „A/C“. # CCB preferred but consider thiazide-like diuretics in people with oedema or a high risk of heart failure].

A – inhibitor ACE alebo blokátor receptora pre angiotenzín (ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker); C – blokátor kalciového kanála (BKK) [calcium channel blocker (CCB)]; D – tiazidom podobné diuretikum (thiazide-like diuretic); 55 rokov (55 years); alebo černošskí pacienti akéhokoľvek veku (or black patients of any age); C alebo D (C or D); A + C alebo A + D (A + C or A + D); 1. – 4. krok (Step 1 – 4); Pridať ďalšie diuretikum alebo α-blokátor alebo β-blokátor (Add further diuretic therapy or α-blocker or β-blocker); zväžiť radu špecialistu (consider seeking specialist advice); spironolaktón v nízkej dávke alebo vyššia dávka tiazidu podobného diuretika (low-dose spironolactone or higher dose of a thiazide-like diuretic)

„A“ liekom (inhibitory ACE alebo ARB), kým starší ľudia alebo černoši majú skôr nižšie hladiny renínu a odpovedajú lepšie vzhľadom na zníženie TK na „C“ (BKK) alebo „D“ lieky (diuretiká). V ďalšej verzii odporúčaní BHS/NICE 2011 (10) je sled liekov ďalej zjednodušený na A/C algoritmus, pri ponechaní diuretik (vrátane „thiazide-like“ a vyňatí tiazidov) na liečbu tretej línie (**obrázok 3b**). Kombinovaná liečba sa podľa Britskej hypertenznej spoločnosti odporúča v druhej línii, pôvodne ako kombinácia A + C alebo A + D (BHS/NICE 2006) a novšie len ako A + C (BHS/NICE 2011).

Výber vhodnej kombinácie antihypertenzív podľa klinických štúdií

Priaznivé účinky zníženia TK na kardiovaskulárny systém sú v priamom vzťahu k stupňu zníženia TK. To znamená, že

všetky skupiny antihypertenzív sú rovnako účinné v prevencii kardiovaskulárnych príhod pre ten istý stupeň zníženia TK, ale pri tom istom stupni klinického zníženia TK môžu odlišné lieky viesť k odlišným účinkom vzhľadom na kardiovaskulárnu protekciu. Otázka uplatnenia sa priaznivých účinkov určitých liekov aj nad rámec zníženia TK je zdrojom diskusií. Určité rozdiely aj v rámci jednotlivých skupín, napríklad medzi perindoprilom a inými ACE inhibítormi sa pripisujú ich odlišným fyzikálnochemickým vlastnostiam alebo aj farmaceutickej obmene (napríklad soli perindoprilu s erbumínom na perindopril arginín) (11 – 13), odlišným účinkom na endotelovú dysfunkciu (14 – 16) a podobne. Tieto údaje naznačujú, že perindopril arginín má medzi inhibítormi RAS výnimočné postavenie, s priaznivými prídavnými vlastnosťami. Metaanalýza účinkov inhibítorov ACE na koronárne príhody v niekoľkých väčších randomizovaných klinických štúdiách poukazuje na to, že priaznivé kardiovaskulárne účinky nad

rámec zníženia TK môžu byť spojené s užívaním inhibítorov ACE. Všeobecne sa udáva, že inhibítory ACE majú asi o málo vyšší kardioprotektívny účinok a že ARB by mohli mať určité výhody pri prevencii mozgovej príhody (17). Podobne aj analýza dopadu BKK na mozgovú príhodu zrejme naznačuje, že BKK vedú k priaznivým účinkom vzhľadom na prevenciu mozgových príhod nad rámec účinkov na TK.

Na základe dôkazov z klinických štúdií možno kombinácie antihypertenzív z jednotlivých tried rozdeliť na preferované, vhodné alebo nevhodné/neúčinné kombinácie, založené na následkoch, antihypertenznej účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti (**tabuľka 1**) (1). K preferovaným kombináciám patria inhibítory RAS + BKK a inhibítory RAS + diuretiká.

Kombinácia inhibítora systému renín-angiotenzín a blokátora kalciového kanála

Kumulatívne dôkazy z klinických štúdií LIFE (18), ASCOT (19), ACCOMPLISH (20) a VALUE (21) výrazne podporujú náhľad, že u hypertonikov kombinovaná liečba BKK/inhibítora ACE alebo BKK/ARB je pravdepodobne spojená s priaznivejšími kardiovaskulárnymi následkami, ako je zníženie výskytu infarktu myokardu než pri liečebných postupoch obsahujúcich betablokátory a tiazidové diuretiká. Pokiaľ sa však pri kombinácii ARB s BKK alebo s diuretikom dosahuje

účinné zníženie TK, s veľmi častou úpravou TK a ochranou proti subklinickému poškodeniu orgánov, až doteraz nie sú k dispozícii veľké štúdie sledujúce následky pri kombinovanej liečbe ARB/BKK. Na druhej strane, priaznivý klinický účinok kombinácie inhibítora ACE/dihydropyridínového BKK je dostatočne podložený viacerými veľkými klinickými štúdiami, ako Syst-Eur (nitrendipín/enalapril), Syst-China (nitrendipín/kaptopril) a HOT (pridanie inhibítora ACE k inicálnej liečbe BKK u viac ako polovice pacientov).

Najpresvedčivejšie dôkazy o priaznivom účinku kombinácie inhibítora ACE/dihydropyridínového BKK predstavuje veľká multicentrická štúdia ASCOT-BPLA, ktorá sa uskutočnila u vyše 19 000 hypertonikov bez predchádzajúcej koronárnej choroby srdca, randomizovaných alebo pre BKK amlodipín, alebo pre betablokátor atenolol (19). Aby sa dosiahli cieľové hodnoty TK, ku každému z ramien sa pridával inhibítor ACE perindopril alebo diuretikum bendroflumetiazid. Po približne 5,5 roku bola štúdia predčasne ukončená pre vysoko významné priaznivé výsledky v prospech liečby založenej na amlodipíne. Všetky kardiovaskulárne príhody sa pri liečbe založenej na amlodipíne znížili o 26 %, mozgové príhody o 23 % a celková mortalita o 11 % v porovnaní s liečbou založenou na atenolole.

Vo viacerých ďalších analýzách nedokázali malé rozdiely v TK vysvetliť priaznivý účinok na následky, ktoré sa zistili pri liečbe založenej na amlodipíne. Ďalšie práce však poukázali na to, že prídavné hemodynamické merania môžu byť lepšími určujúcimi faktormi kardiovaskulárných následkov a že môžu byť odlišne ovplyvnené pri rôznych liečebných postupoch. Napríklad v podštúdií CAFE liečebný postup amlodipín ± perindopril znížil centrálny aortálny TK výraznejšie než atenolol ± tiazid (o 4 mmHg STK) a výška centrálného TK bola spojená s kardiovaskulárnymi a renálnymi následkami (22). V inej podštúdií boli rôzne merania variability TK výrazne spojené s mozgovou príhodou aj s koronárnymi následkami, pričom liečba založená na amlodipíne výraznejšie znižovala variabilitu TK v porovnaní s liečbou založenou na atenolole. Tieto rozdiely významne ovplyvnili pozorované rozdiely v kardiovaskulárných následkoch medzi dvoma liečebnými postupmi (23).

Nedávne výsledky 24-hodinového ambulantného monitorovania TK u pacientov v podštúdií ASCOT ukázali, že liečbou amlodipín ± perindopril sa dosiahlo účinnejšie zníženie priemerných nočných hodnôt TK. Analýzy údajov zo štúdie ASCOT ukázali, že dlhodobá variabilita TK je prognostickým ukazovateľom kardiovaskulárných následkov a je aj najlepším prediktorom kardiovaskulárných príhod zo všetkých meraných parametrov TK (**obrázok 4**). Tieto analýzy zahŕňali aj hodnotenie variability v rámci jednej návštevy u lekára (pri každej návšteve sa vykonali tri merania) a variabilitu TK počas 24 hodín. Pri akomkoľvek meraní variability viedla liečba amlodipín ± perindopril k oveľa nižšej variabilite TK než liečba atenolol ± tiazid. Odlišný účinok dvoch liečebných postupov

Tabuľka 1 Kombinácie liekov pri hypertenzii: odporúčania (1)

Table 1 Drug combinations in hypertension: recommendations (1)

Preferované (Preferred)

ACE inhibítor/diuretikum (ACE-Inhibitor/diuretic)

ARB/diuretikum (ARB/diuretic)

ACE inhibítor/BKK (ACE-Inhibitor/CBB)

ARB/BKK (ARB/CBB)

Vhodné (Acceptable)

Betablokátor/diuretikum (Beta-blocker/diuretic)

BKK (dihydropyridínový)/betablokátor [CCB (Dihydropyridine)/beta-blocker]

BKK/diuretikum (CCB/diuretic)

Inhibítor renínu/diuretikum (Renin inhibitor/diuretic)

Inhibítor renínu/BKK (Renin inhibitor/CBB)

Dihydropyridínový BKK/non-dihydropyridínový BKK (Dihydropyridine CCB/non-dihydropyridine CCB)

Nevhodné (Unacceptable)

Inhibítor ACE/ARB (ACE-Inhibitor/ARB)

Inhibítor renínu/ARB (Renin inhibitor/ARB)

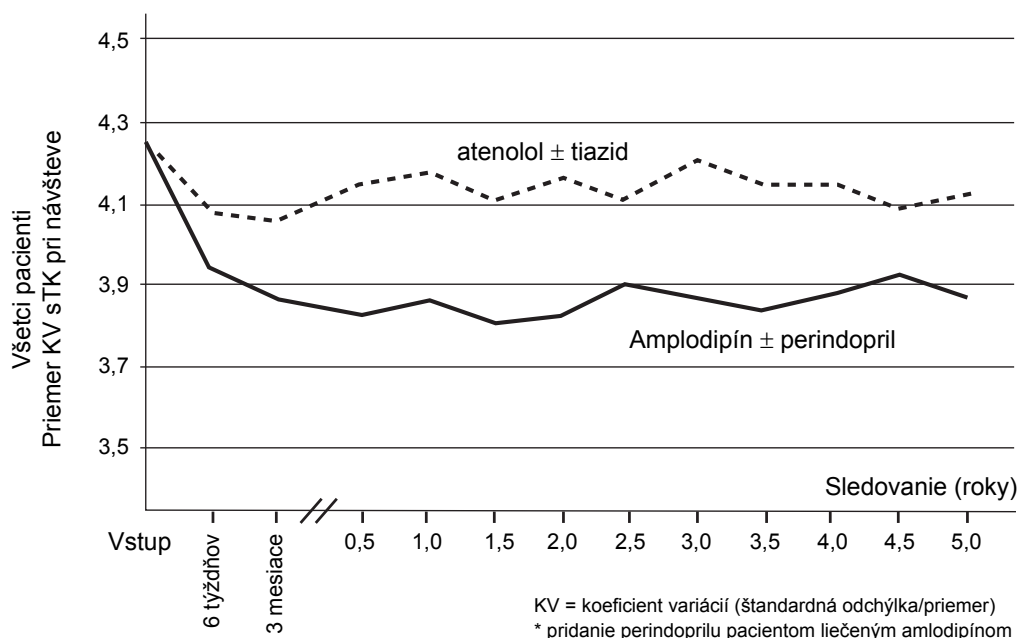
Inhibítor renínu/inhibítor ACE (Renin inhibitor/ACE-Inhibitor)

Inhibítor RAS/betablokátor (RAS inhibitor/beta-blocker)

BKK (non-dihydropyridínový)/betablokátor [CCB (non-dihydropyridine)/beta-blocker]

Centrálné pôsobiace antihypertenzívum/betablokátor (Centrally acting agent/beta-blocker)

ACE – enzým konvertujúci angiotenzín (angiotensin converting enzyme); ARB – blokátor receptora pre angiotenzín (angiotensin receptor blocker); RAS – systém renín-angiotenzín (renin-angiotensin system); BKK/CBB – blokátor kalciového kanála (calcium channel blocker)



Obrázok 4 Liečebná stratégia amlodipín ± perindopril vedie k nižšej variabilite TK v porovnaní so stratégiou atenolol ± tiazid (3)

Figure 4 Treatment strategy amlodipine ± perindopril leads to reduction of BP variability in comparison to strategy atenolol ± tiazid (3)
Mean variance coefficient of a systolic blood pressure in a visit in all patients. Follow up 6 weeks, 3 months, 0.5 – 5.0 years.

na variabilitu TK je mechanizmom, ktorým sa dosahujú odlišné účinky na výskyt kardiovaskulárnych príhod.

Analýzou údajov z veľkej databázy populácie zo štúdie ASCOT sa ukázalo, že asi u jednej tretiny predtým neliečených a u polovice všetkých randomizovaných pacientov dochádza k vývoju rezistentnej hypertenzie. Bazálne hodnoty STK a následný výber antihypertenznej terapie sú pritom najdôležitejšími určujúcimi faktormi vzniku rezistentnej hypertenzie (24). Liečba amlodipín ± perindopril versus atenolol ± tiazid významne redukuje riziko rezistentnej hypertenzie. Potenciálne mechanizmy tejto ochrany zahŕňajú vyššiu redukciu brachiálneho TK, centrálného aortálneho TK, variabilitu TK a možno aj arteriálnej „stuhnutosť“ v porovnaní s liečbou založenou na atenolole. Priaznivé účinky spojené s liečbou založenou na amlodipíne v porovnaní s liečbou založenou na atenolole nezáviseli od bazálneho rizika. Tieto nálezy poukazujú na to, že optimálny výber kombinácie antihypertenzív môže znižovať riziko rozvoja rezistentnej hypertenzie u všetkých pacientov bez zretela na súčasné komorbidity a bazálne riziko, ako aj na to, že použitá liečebná stratégia je dôležitá v prevencii rozvoja rezistentnej hypertenzie u novodiagnostikovaných hypertonikov (24).

Výsledky nedávnej metaanalýzy ukázali, že pridanie inhibítora RAS vedie k zmierneniu periférnych edémov (zníženiu výskytu o 38 %), ktoré sú bežným vedľajším účinkom mono-

terapie BKK v závislosti od dávky. Výsledky zároveň ukázali, že inhibítory ACE oproti ARB o málo účinnejšie znižujú periférne edémy v dôsledku liečby BKK (25).

Kombinácia inhibítora systému renín-angiotenzín a diuretika

Jestvujú dôkazy o tom, že kombinácia tiazidového diuretika s inhibítorm ACE, ARB a s priamym inhibítorm renínu vedie k aditívnemu zníženiu TK. Diuretiká znížením intravaskulárneho objemu aktivujú RAS, ktorý spôsobuje retenciu soli a vody, ako aj vazokonstrikciu. Pridanie blokátora RAS oslabuje túto kontraregulačnú odpoveď a navyše zmiernuje diuretikom indukovanú hypokalémiu a glukózovú intoleranciu.

Zistilo sa, že chlortalidon účinnejšie znižuje TK než hydrochlorotiazid (HCT) a mohol by sa preferovať pri kombinácii s blokátorm RAS. Žiaľ, väčšina inhibítorov RAS je k dispozícii len vo fixných kombináciách s HCT. HCT bol doteraz najčastejšie predpisovaným antihypertenzívom v USA. Neexistujú však dôkazy, že HCT v obvyklej dennej dávke 12,5 – 25 mg znižuje výskyt infarktu myokardu, mozgovej príhody alebo mortalitu. Podľa metaanalýzy 19 randomizovaných klinických štúdií u vyše 1 400 pacientov bolo 24-hodinové zníženie TK pomocou HCT menej výrazné („inferior“) oproti inhibítorm ACE, ARB, betablokáto-

rom a BKK (26). Napokon aj v kombinácii s inhibítorom ACE viedol HCT k nižšej redukcii morbiditu a mortality v porovnaní s BKK. Vzhľadom na údaje o adherencii sa tiazidy horšie tolerujú než iné lieky. Pretože chýbajú údaje o následkoch, antihypertenzná účinnosť je v bežnej dávke slabá a adherencia je nízka, HCT nie je vhodným antihypertenzívom prvej línie (26).

Zistilo sa, že z tzv. tiazidových alebo im podobných diuretik („thiazide-like“) morbiditu a mortalitu pri hypertenzii znižuje chlortalidon (v štúdií SHEP a ALLHAT), ako aj indapamid – v štúdií HYVET (27). Obe tieto diuretiká preukázali oproti HCT zreteľné rozdiely. V prípade, že je indikovaný „tiazidový typ“ diuretika, mal by sa zvoliť alebo chlortalidon, alebo indapamid (26).

Na priaznivý účinok „thiazide-like“ diuretika indapamidu v kombinácii s inhibítorom ACE perindoprilom poukázala štúdia PROGRESS (28). Pri kombinovanej liečbe sa výraznejšie znížil TK ako pri monoterapii perindoprilom, čo bolo spojené so znížením výskytu fatálnej a nefatálnej mozgovej príhody a celkových závažných vaskulárnych príhod.

Neskôr sa vo veľkej štúdií ADVANCE (29) použila fixná kombinácia perindopril/indapamid u 11 140 pacientov-normotonikov aj hypertonikov s diabetes mellitus 2. typu. Zníženie TK bolo významne väčšie pri kombinácii perindopril/indapamid v porovnaní s placebom pridaným k štandardnej liečbe. Tento účinok bol spojený so znížením výskytu komplikácií (makrovaskulárnych aj mikrovaskulárnych) vo vzťahu k diabetu a s významným znížením výskytu koronárnych príhod a kardiovaskulárnej aj celkovej mortality. Podobne aj u väčšiny pacientov vo veku $\geq$ 80 rokov v populácii štúdie HYVET (27) kombinovaná liečba indapamid/perindopril viedla k významne väčšiemu zníženiu TK, zníženiu počtu kardiovaskulárnych následkov (mzgovej príhody a srdcového zlyhávania), celkovej mortality a závažných vedľajších účinkov v porovnaní s placebom. Indapamid, ktorý sa použil v štúdiách PROGRESS (28), ADVANCE (29) a HYVET (27), je metabolicky neutrálne „thiazide-like“ diuretikum, ktoré sa odlišuje od široko používaného HCT priaznivými metabolickými účinkami a udrzaním 24-hodinového zníženia TK. Preto sa indapamid považuje u hypertonikov za vhodné diuretikum už v prvej línii liečby.

Zistilo sa, že perindopril + indapamid u hypertonikov s hypertrofiou ľavej komory okrem zníženia TK redukuje aj index masy ľavej komory a zlepšuje prietok krvi v myokarde (30). Predpokladá sa, že zlepšenie koronárneho prietoku po liečbe je dôsledkom regresie remodelácie koronárnych arterií a zlepšenia mikrovaskulárnej funkcie. Ďalšou výhodou tejto kombinácie je aj to, že blokátory RAS môžu znižovať výskyt hypokaliémie indukovanej tiazidmi.

Záver

Väčšina hypertonikov potrebuje na dosiahnutie cieľových hodnôt TK dve alebo viac antihypertenzív z odlišnej skupiny.

S kombinovanou liečbou by sa malo začať, ak má pacient TK $> 20/10$ mmHg nad cieľovou hodnotou. Mala by sa pritom použiť preferovaná alebo aspoň vhodná kombinácia dvoch liekov. K preferovaným kombináciám v súčasnosti patria ACE inhibítor/BKK a inhibítor ACE/ diuretikum, ako je napríklad perindopril arginín/amlodipín a perindopril arginín/indapamid (26, 31, 32). Kedykoľvek je to možné, mali by sa použiť fixné kombinácie antihypertenzív (1).

Literatúra

1. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *Eur Heart J* 2011;32(20):2499–2506.
2. Ruschitzka F. Evidence from improvement in survival with antihypertensive combination treatment. *J Hypertens* 2011;29(Suppl. 1):S9–S14.
3. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895–905.
4. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:906–915.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 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). *Blood Press* 2007;16:135–232.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clement D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hum Hypertens* 2009;27:2121–2158.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
8. Mourad JJ. Which patients benefit the most from the perindopril/amlodipine combination. *J Hypertens* 2011;29(Suppl. 1):S23–S28.

9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Hypertension. Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update. NICE Clinical Guideline. London, United Kingdom: Royal College of Physicians; 2006.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 127 Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. August 2011 www.nice.org.uk/guidance/CG127.
11. Remko M. Acidity, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some ACE inhibitors. *Chem Papers* 2007;61:133–141.
12. Remko M. Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes. *Eur J Med Chem* 2009;44:101–108.
13. Remko M, Bojarska J, Ježko P, Sieroń L, Olczak A, Maniukiewicz W. Crystal and molecular structure of perindopril erbumine salt. *J Mol Struct* 2011;997:103–109.
14. Remková A, Kratochvílová H, Ďurina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22(5):338–345.
15. Remková A, Remko M. The role of renin-angiotensin system in prothrombotic state in essential hypertension. *Physiol Res* 2010;59(1):13–23.
16. Remková A, Remko M. El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y el Estado Protrombótico en la Hipertensión Arterial. *Salud(i)Ciencia* 2011;18(3):220–224.
17. Sever PS, Poulter NR. Management of hypertension: is it the pressure or the drug? Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. *Circulation* 2006;113:2754–2774.
18. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opas S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *NEJM* 2008;359:2417–2428.
21. Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, Hansson L, Platt R, Ekman S, Laragh JH, McInnes G, Schork AM, Smith B, Weber M, Zanchetti A; VALUE Trial. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003;7:544–548.
22. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Poulter NR, Sever PS; on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:469–480.
24. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang ChL, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, on behalf of the ASCOT investigators. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *Journal of Hypertension* 2011;29:2004–2013.
25. Makani H, Bangalore S, Romero J, Wever-Pinzon O, Messerli FH. Effect of renin-angiotensin-system blockade on calcium channel blockers associated peripheral edema. *Am J Med* 2011;124:128–135.
26. Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med* 2011;124:896–899.
27. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *NEJM* 2008;358:1887–1898.
28. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
29. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
30. Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, Mancini M, Ghione S, Lombardi M, Pisani P, Parker H, D'Amati G, Donato L, Camici P. Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension. *J Hypertens* 2011; 29(2):364–372.
31. Poulter NR. A new dimension in hypertension management with the amlodipine/ perindopril combination. *J Hypertens* 2011;29(Suppl 1):S15–S21.
32. Remková A. Klinická synergia kombinácie perindopril arginínu a amlodipínu v liečbe hypertenzie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca. *Cardiology Lett* 2011;20(3):228–237.