

Posouváme hranice kardiovaskulární prevence dál – první fixní trojkombinace antihypertenziv perindopril + amlodipin + indapamid v boji proti neuspokojivé kompenzaci hypertenze a reziduálnímu kardiovaskulárnímu riziku

I přes dosažený pokles kardiovaskulární (KV) mortality je kompenzace hypertenze i u pacientů s vysokým rizikem v ČR nedostatečná. I při kombinované antihypertenzní léčbě přetrvává reziduální KV riziko dané remodelací cév, hypertrofií levé komory a metabolickými rizikovými faktory. Nová fixní trojkombinace perindopril + amlodipin + indapamid, která bude brzy uvedena na český trh, prokázala silnou antihypertenzní účinnost, významný vliv na snížení celkové mortality pacientů a výsledky dokládají i lepší snášenlivost a vyšší adhezenci k léčbě při podávání tří antihypertenziv v jedné tabletě. Možnostem, jak posunout hranici KV prevence, se ve svých přednáškách na XXII. výročním sjezdu České kardiologické společnosti v květnu 2014 v Brně věnovali prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. (1. LF UK a TN v Praze), prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. (1. LF UK a VFN v Praze) a doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (1. LF UK a VFN v Praze).

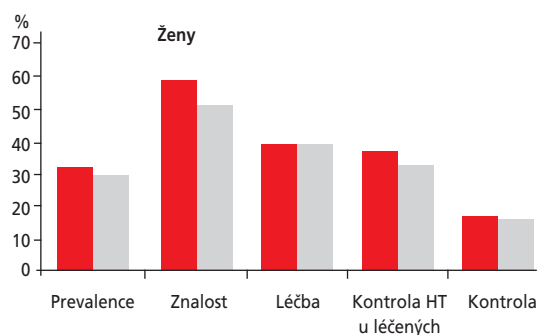
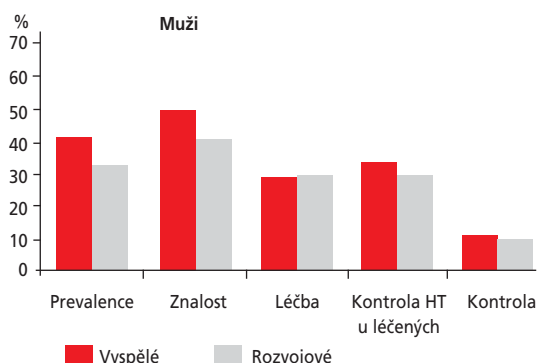
Kompenzace hypertenze je neuspokojivá

Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění (KVO) v ČR od roku 1985 klesá. Aplikace modelu IMPACT na českou populaci ukazuje, že se na poklesu úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) podílí více pokles tlaku krve (TK) v populaci než léčba hypertenze. Kontrola hypertenze je i u vysoce rizikových nemocných podle výsledků studie EUROASPIRE IV a nové české studie u pacientů po ischemických cévních mozkových příhodách (CMP) neuspokojivá.

Jak připomněla prof. Cífková, KVO se v roce 2012 v ČR podílela na celkové mortalitě ve 45 % u mužů a 49 % u žen. Od roku 1985 klesla standardizovaná úmrtnost na KVO zhruba o 52 % u obou pohlaví. Přesto se naše země stále řadí mezi evropské státy s vysokým KV rizikem. Úmrtnost na ICHS je ovlivněna rizikovými faktory v populaci a léčebnou péčí. Výsledky v ČR porovnávající rok 1985 a 2007 ukázaly, že **pokles počtu úmrtí na ICHS je možné vysvětlit z 52 % ovlivněním rizikových faktorů a ze 43 % zkvalitněním léčby** (4 % zůstávají nevysvětlena). Podobné

výsledky byly získány i v jiných rozvinutých zemích, jako je USA, Nový Zéland, Nizozemsko, Finsko, Itálie a Švédsko.

Pokud se týká jednotlivých rizikových faktorů, počet kuřáků klesl ze 49 % na 34 % u mužů, zatímco u žen zůstal nezměněn (27 %). Průměrný systolický TK (STK) významně klesl ze 135,8 na 132,5 mm Hg u mužů a ze 131,6 na 126,7 mm Hg u žen. Podíl pacientů, kteří vědí o své hypertenzi, vzrostl ze 41 % na 68 % u mužů a z 59 % na 71 % u žen. Podíl hypertoniků, u nichž bylo dosaženo cílové hodnoty TK (< 140/90 mm Hg), se zvýšil z 2,8 % na 24,4 % u mužů, a z 5,2 % na 24,9 % u žen. Zatímco kombinaci antihypertenziv užívalo v letech 1997–1998 (studie Czech post-MONICA) pouze zhruba 50 % hypertoniků (33,6 % dvojkombinací a 17,3 % trojkombinací), v období 2006–2009 to bylo necelých 60 % (33,4 % dvojkombinací a 25,6 % trojkombinací). Screening hypertenze v rámci studie **Czech post-MONICA 2006–2009** ukázal, že 72 % hypertoniků ví o svém onemocnění; medikamentózně léčeno je 60 % a **pouze 31 % dosahuje TK < 140/90 mm Hg**. Mezi hypertoniky, kteří nedosahují cílových hodnot TK, byl nižší podíl pacientů užívajících kombinaci antihypertenziv.



M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo, et al., *Journal of Hypertension* 27 (2009) 963–975.

Obr. 1 – Průměrná prevalence, znalost, léčba a kontrola hypertenze ve vyspělých a rozvojových zemích



Systematická literární rešerše ukázala špatnou kompenzaci TK v 35 rozvinutých i rozvojových zemích (obr. 1). V USA a v Kanadě je nalézán nejvyšší podíl hypertoniků dosahujících cílového TK (až 65 % v kanadské provincii Ontario), což lze vysvětlit vyšším podílem diagnostikovaných pacientů a širším podáváním farmakoterapie.

Je otázkou, zda se situace liší v populaci vysoce rizikových pacientů po CMP. Do českého průzkumu provedeného ve dvou centrech (Plzeň a Praha) bylo zařazeno 423 nemocných po první ischemické CMP (průměrný věk 66,3 roku). Hypertenzi v anamnéze mělo 83 %, průměrný TK činil 140,4/82,0 mm Hg. Při ambulantním vyšetření byla hypertenze zjištěna u 88,2 % nemocných. **Z těchto vysoce rizikových pacientů 93 % o svém onemocnění vědělo, a z nich 96 % bylo léčeno, ovšem pouze 45 % léčených hypertoniků dosáhlo TK < 140/90 mm Hg.** Jak upozornila prof. Cífková, je to velmi nízké číslo, protože jde o pacienty, u nichž je dle standardu Evropské společnosti pro hypertenzi/Evropské kardiologické společnosti (ESH/ESC) doporučena antihypertenzní léčba i při STK 140–159 mm Hg. V této studii mělo 37 % pacientů dokonce STK \geq 160 mm Hg. Podíl pacientů užívajících pouze monoterapii v léčbě hypertenze byl 31 %, dvojkombinaci 24 %, trojkombinaci 24 %, a kombinaci \geq 4 antihypertenziv 21 %.

Tyto výsledky potvrzuje i studie EUROASPIRE IV provedená v roce 2012, která přináší porovnání pacientů s manifestní ICHS v řadě evropských zemí. V ČR o své hypertenzi vědělo 86 %, což je ve shodě s průměrem všech zemí, v nichž byla provedena EUROASPIRE IV (87 %). **Cílových hodnot TK (< 140/90 mm Hg a < 140/80 mm Hg u diabetiků) dosáhlo u nás pouze 51 % pacientů, což je méně než průměr ve studii EUROASPIRE IV (57 %).**

Reziduální kardiovaskulární riziko lze snížit

I při kombinované antihypertenzní léčbě přetrvává reziduální KV riziko. Jeho snížení je možné dosáhnout včasnou a intenzivní léčbou zahrnující kompenzaci dalších rizikových faktorů. Důkazy o snížení morbidity a mortality podporují volbu antihypertenzní kombinace ACEI + dihydropyridinový blokátor Ca kanálů (BKK) a velmi silná data přinesly také studie s kombinací perindopril + indapamid, zejména díky příznivému vlivu těchto antihypertenziv na regresi cévní remodelace a hypertrofie levé komory, koronární rezervu a metabolické parametry.

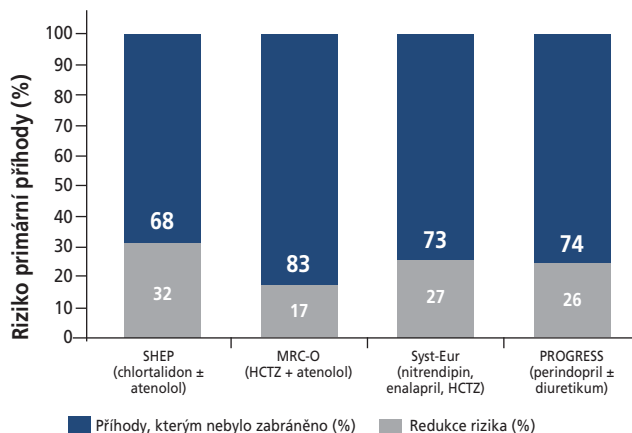
Post-hoc analýza studie EUROPA ukázala, že přidání perindoprilu k BKK snížilo během pěti let relativní KV riziko (KV úmrtí, infarkt myokardu, zresuscitovaná srdeční zástava) o 35 %. Z hlediska absolutní incidence to znamená, že za pět let sledování nemělo KV příhodu 92,5 % pacientů léčených BKK a 95,1 % léčených kombinací BKK + perindopril. Jak uvedl prof. Linhart, i přes zjevný přínos kombinované antihypertenzní léčby přetrvává u hypertoniků významné reziduální riziko, které bylo prokázáno i v dalších studiích (SHEP, Syst-Eur, PROGRESS) (obr. 2). Je také známo, že **léčení hypertonici mají významně vyšší riziko KV příhod než osoby se stejným TK bez léčby.** Možné příčiny nedostatečného účinku antihypertenzní léčby na snížení KV rizika zahrnují akumulaci jiných rizikových faktorů, nefyziologické

účinky některých antihypertenziv a pozdní a málo agresivní léčba.

Současná teorie rozvoje hypertenze popisuje kontinuum endoteliální dysfunkce – vaskulární dysfunkce – zvýšení TK – poškození cílových orgánů. Z ní vyplývá nutnost **regrese cévní remodelace** (poměr media/lumen) na úrovni malých rezistenčních arterií, která byla prokázána u **perindoprilu**. Studie PREVENT prokázala **přínos amlodipinu z hlediska tloušťky intimy a medie**. Studie CAFE jako podstudie ASCOT ukázala podobný pokles brachiálního STK při léčbě kombinací atenolol + thiazidové diuretikum i amlodipin + perindopril, ale významně větší pokles centrálního STK u kombinace amlodipin + perindopril. To je významné, jak připomněl prof. Linhart, z hlediska hypertrofie levé komory. Regrese hypertrofie levé komory byla prokázána při léčbě perindopriem. Ve studii LIVE, která porovnávala léčbu hypertenze indapamidem a enalapriem, zajistil indapamid při stejném poklesu krevního tlaku významně větší snížení tloušťky stěn a velikosti levé komory. **Kombinace perindopril + indapamid vedla ke snížení indexu hmotnosti levé komory o 13,6 g/m² v porovnání s 3,9 g/m² při léčbě enalapriem.** Ve studii PICXEL zajistila kombinace perindopril + indapamid u dosud neléčených hypertoniků významné **zvýšení koronární rezervy** po šesti měsících léčby z 2,1 na 4,9 ml/min/g.

Antihypertenzní léčba se může lišit i ve svém vlivu na metabolické parametry. Ve studii ASCOT **léčba amlodipinem + perindopriem zajistila významně nižší incidenci diabetu** v porovnání s kombinací atenolol + thiazidové diuretikum. Významný rozdíl mezi těmito kombinacemi antihypertenziv ve prospěch amlodipinu + perindoprilu byl zjištěn také z hlediska **hodnoty HDL cholesterolu**. Již zmíněná studie LIVE prokázala **absenci nepříznivého vlivu indapamidu na metabolické parametry** (glykemie, koncentrace triglyceridů, celkový cholesterol, hmotnost).

Význam vzájemné interakce všech KV rizikových faktorů potvrdila studie MRFIT, která ukázala amplifikaci vlivu jednotlivých KV rizikových faktorů na mortalitu. Nutnost multifaktoriální intervence rizikových faktorů dokládají výsledky studie ASCOT, které zdůrazňují, že volbou vhodné kombinace antihypertenziv a ovlivněním ostatních rizikových faktorů je možné zabránit většímu počtu úmrtí našich nemocných.



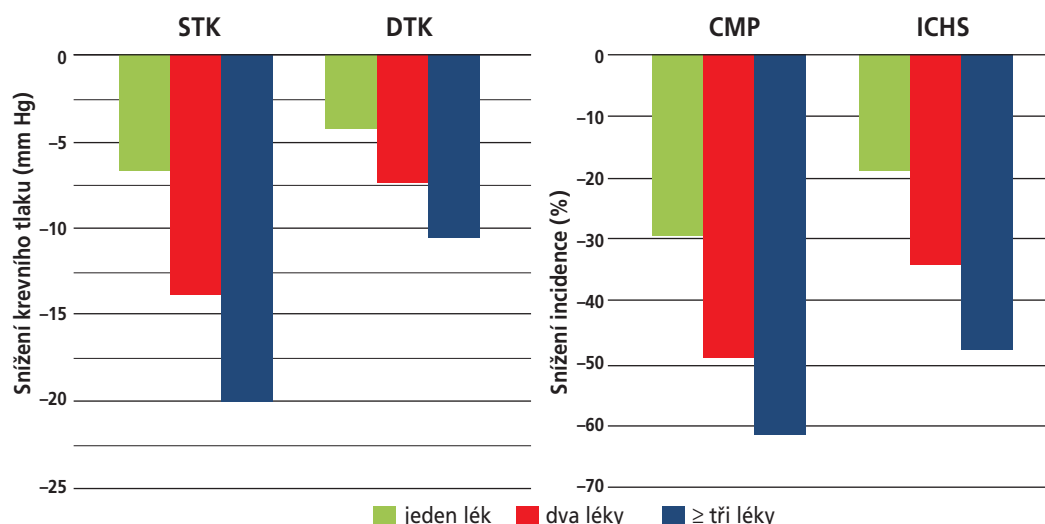
SHEP Cooperative Research Group. JAMA 265 (1991) 3255–3264.

MRC Working Party. BMJ 304 (1992) 405–412.

J.A. Staessen, et al.; for the Syst-Eur Investigators, Lancet 350 (1997) 757–764.

PROGRESS Collaborative Group, Lancet 358 (2001) 1033–1041.

Obr. 2 – Reziduální kardiovaskulární riziko u léčeného hypertonika



S.E. Kjeldsen, F.H. Messerli, C.E. Chiang, et al., *Current Medical Research and Opinion* 28 (10) (2012) 1685–1697.

Obr. 3 – Trojkombinace antihypertenziv posouvají hranice kontroly tlaku krve a kardiovaskulární ochrany dále.

CMP – cévní mozková příhoda; DTK – diastolický tlak krve; ICHS – ischemická choroba srdeční; STK – systolický tlak krve.

Nová fixní trojkombinace perindopril + amlodipin + indapamid účinně snižuje krevní tlak a mortalitu pacientů, příznivě ovlivňuje metabolické parametry a zvyšuje snášenlivost a adherenci k léčbě

U 75 % hypertoniků je nutná kombinace antihypertenziv. Základem kombinace by měl být blokátor RAS (preferenčně ACEI), následovaný BKK a diuretikem (preferenčně indapamidem). Adherence nemocných k léčbě je nepřímo úměrná počtu tablet, proto jsou výhodné fixní kombinace. Nová fixní trojkombinace perindopril + amlodipin + indapamid, která bude brzy uvedena na český trh, má nejen teoretické předpoklady, ale i pádné klinické důkazy dokládající její místo v léčbě hypertenze a prevenci KV chorob.

Režimová opatření (dieta a pohybová aktivita) jsou základem léčby všech hypertoniků. V naprosté většině případů je nutné tyto intervence kombinovat s farmakoterapií, a to v 75 % případů z více terapeutických tříd. Z morbi-mortalitního hlediska jsou ze sedmi tříd antihypertenziv nejvíce doporučovanými kombinacemi blokátory RAS + BKK, blokátory RAS + thiazidová a thiazidům podobná diuretika a BKK + thiazidová a thiazidům podobná diuretika. Je prokázáno, že podávání kombinace od zahájení léčby snižuje v porovnání s monoterapií riziko přerušení léčby o 73 %. Fixní kombinace snižuje riziko non-compliance v porovnání s volnou kombinací o 24 %. Přesto, jak zdůraznil doc. Vrablík, 60 % pacientů léčených dvojkombinací antihypertenziv nemá kompenzovaný TK. Úspěšná kontrola hypertenze vyžaduje často více než dva léky (obr. 3). Nepříznivým faktem ovšem je, že při zvyšujícím se počtu předepsaných léků klesá adherence k léčbě. Non-adherence přitom prokazatelně zvyšuje výskyt fatálních i nefatálních KV příhod.

Z velkého množství randomizovaných klinických studií pouze tři zaměřené na kombinovanou léčbu prokázaly účinné snížení KV sledovaných parametrů. Významné snížení KV mortality prokázala studie ADVANCE při podávání kombinace perindopril + indapamid u diabetiků 2. typu, studie ASCOT při kombinaci amlodipin ± perindopril u rizikových

hypertoniků a HYVET při kombinaci indapamid ± perindopril u starších hypertoniků. Studie PICASSO, provedená ve velké kohortě hypertoniků sledovaných v „reálné klinické praxi“, navíc ukázala, že kombinace perindopril–indapamid vede kromě snížení TK také ke zlepšení metabolických parametrů, jako je pokles celkového cholesterolu, triglyceridů, glykemie a zvýšení HDL cholesterolu.

Na český trh bude brzy uvedena fixní trojkombinace perindoprilu s amlodipinem a indapamidem v jedné tabletě. Antihypertenzní účinnost této trojkombinace antihypertenziv byla hodnocena ve studii PIANIST, která zahrnovala 4 731 pacientů s nekontrolovanou hypertenzí (průměrně 160,5/93,8 mm Hg) s průměrnou délkou trvání onemocnění 11,9 roku. Průměrný věk pacientů byl 63,8 roku a většina z nich měla další rizikové faktory: 64 % dyslipidemii, 45 % obezitu, 37 % kouření, 36 % ICHS a 33 % diabetes. Pacienti byli převedeni na fixní kombinaci 10 mg perindoprilu + 2,5 mg indapamidu + 5/10 mg amlodipinu, která byla podávána po dobu čtyř měsíců. Ve skupině s nekontrolovanou hypertenzí při kombinaci inhibitor RAS + hydrochlorothiazid dosáhlo po převedení na hodnocenou fixní trojkombinaci cílových hodnot TK 92 % pacientů. Zajímavý pohled na účinnost léčby trojkombinací perindopril + indapamid + BKK přináší post-hoc analýza studie ADVANCE. Vyplývá z ní, že tato trojkombinace zajišťuje nejen vysoce účinnou kontrolu hypertenze, ale vede zejména k významnému poklesu celkové mortality o 28 % a KV mortality o 24 % oproti léčbě založené na BKK bez ACEI a diuretika. Navíc se ukázalo, že trojkombinace perindopril + amlodipin + indapamid zlepšuje snášenlivost antihypertenzní léčby. Při kombinaci ACEI s BKK a diuretikem také můžeme počítat se snížením výskytu edému spojeného s BKK při podávání perindoprilu, snížením výskytu kašle navozeného ACEI při podávání amlodipinu a zlepšením metabolické kontroly při podávání indapamidu. Nová a první fixní trojkombinace antihypertenziv vstupuje do klinického použití sice s nepřímými, ale dostatečnými důkazy potvrzujícími nejen výbornou antihypertenzní účinnost, ale také s podporou údajů o příznivém ovlivnění prognózy takto léčených pacientů.

MUDr. Zuzana Zafarová