

Benefity kombinovanej liečby artériovej hypertenzie

Prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.^{1,2}

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

²Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave, Piešťany

Artérová hypertenzia je vážny globálny zdravotný problém, ktorý postihuje milióny pacientov. Hoci sú k dispozícii moderné a účinné antihypertenzíva, väčšina pacientov má nedostatočne upravený krvný tlak. Preto si pacienti s hypertenziou na dosiahnutie terapeutických cieľov budú vyžadovať kombinovanú antihypertenzívnu liečbu. Aktuálne 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie odporúčajú začatie liečby dvoma liečivami – ako fixnou kombináciou liekov. Kombinovaná terapia má lepšiu antihypertenzívny účinok ako použitie vysokých dávok monoterapie, lepšia je i adherencia k liečbe. Taktiež sa dokázal prínos fixnej kombinácie liekov pre prognózu pacientov. V porovnaní s voľnými kombináciami antihypertenzív sa potvrdila významná redukcia kardiovaskulárnych príhod.

Kľúčové slová: monoterapia, fixné kombinácie liekov, adherencia k liečbe, prognóza

Benefits of combination therapy in the treatment of arterial hypertension

Arterial hypertension is a serious global health issue, affecting millions of patients. Although modern and effective antihypertensive drugs are available, most patients remain with a suboptimal blood pressure control. Therefore, hypertensive patients will need a combination of antihypertensive agents to achieve the therapeutic goals. Recent 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension recommend initiating treatment with two drugs – as fixed drug combination. Combination therapy provides greater antihypertensive effect than the use of high doses of monotherapy, and adherence to treatment is also better. The benefit of fixed combination therapy for patient prognosis has also been confirmed. Compared to free antihypertensive combinations, there has been a significant reduction in cardiovascular events.

Key words: monotherapy, fixed drug combinations, adherence to treatment, prognosis

Via pract., 2019;16(4):139-142

Úvod

Artérová hypertenzia (AH) je hlavným rizikovým faktorom najzávažnejších kardiovaskulárnych komplikácií, predovšetkým cievných mozgových príhod a infarktu myokardu. Vzostup hodnôt krvného tlaku (TK) o 20/10 mmHg zvyšuje dvojnásobne kardiovaskulárnu mortalitu (1). Naopak, efektívna liečba AH so znížením systolického TK o 10 mmHg redukuje výskyt týchto najzávažnejších kardiovaskulárnych komplikácií o 20 % a celkovú mortalitu o 10 – 15 % (2, 3). Napriek týmto poznatkom o nevyhnutnosti efektívnej liečby artériovej hypertenzie sú v reálnej klinickej praxi, nielen v SR, ale platí to i celosvetovo, veľké nedostatky. Skriningové merania TK u vyše 1 milióna osôb v 80 krajinách sveta ukázali, že 46 % osôb liečených pre AH medikamentózne nemalo cieľové hodnoty TK (4). 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie (5) sú logickou reakciou na výsledky mnohých štúdií a ich metaanalýz, ktoré potvrdili prognostický prínos dosiahnutia cieľových hodnôt TK u liečených hypertenzíkov vo všetkých vekových skupinách.

Tabuľka 1. Definícia hypertenzie podľa hodnôt TK nameraných v ambulancii lekára, AMTK a v domácom prostredí (modifikované podľa 5)

Kategória	STK (mmHg)		DTK (mmHg)
TK v ambulancii lekára	≥ 140	a/alebo	≥ 90
Ambulantné monitorovanie TK			
• 24-hodinový priemerný TK	≥ 130	a/alebo	≥ 80
• Priemer pre denný TK	≥ 135	a/alebo	≥ 85
• Priemer pre nočný TK	≥ 120	a/alebo	≥ 70
TK v domácom prostredí (priemer)	≥ 135	a/alebo	≥ 85

Osobitne sa zdôrazňuje individuálny prístup u tzv. krehkých pacientov a potreba vziať do úvahy ich komorbiditu. Veľkým prínosom týchto 2018 ESC/ESH Odporúčaní pre manažment artériovej hypertenzie je komplexná stratégia zlepšenia terapeutickú adherencie pacientov, pričom kľúčovú úlohu má mať použitie fixných liekových kombinácií.

Uvedomiť si rozdiely v definícii AH v závislosti od spôsobu merania TK je veľmi dôležité, keďže domáce meranie krvného tlaku (DMTK) a ambulantné monitorovanie krvného tlaku (AMTK) sa v manažmente artériovej hypertenzie uplatňujú čoraz častejšie. Definíciu hypertenzie podľa hodnôt TK nameraných

v ambulancii lekára, AMTK a v domácom prostredí uvádza tabuľka 1. V tejto súvislosti je dôležité i medzinárodné porovnanie, keďže medzi európskymi a americkými odporúčaniami (6) je zásadný rozdiel už v definícii AH. V amerických odporúčaníach sa artérová hypertenzia definuje hodnotami TK ≥ 130/80 mmHg. Touto zmenou, znížením hodnôt TK v definícii artériovej hypertenzie, došlo v USA k nárastu prevalencie AH z 32 na 46 % (7).

V manažmente artériovej hypertenzie je z dôvodov multifaktoriálnej a zložitej patofyziológie dôležité pristupovať k prevencii a liečbe komplexne. Počnúc globálnou populačnou stratégiou cez individuálnu stratégiu vysokorizikového pacienta až po sekundárnu

a terciárnu prevenciu. Nefajčiť!; Menej a racionálne jesť a piť!; Viac sa pohybovať! – to sú 3 základné nonfarmakopropylaktické, angioprotektívne piliere (imperatívy) zdravého životného štýlu (8). Konzekventným uplatňovaním zdravého životného štýlu je možné systolický TK znížiť priemerne o 10 mmHg (6). V reálnej praxi ale pacienti dôsledne uplatnenie týchto zásad často nedodržiavajú, až ignorujú, keďže u mnohých z nich by to znamenalo zásadnú zmenu vžitých stereotypov životosprávy. Z tohto dôvodu je efektívnosť týchto nonfarmakologických odporúčaní vrátane redukcie konzumácie kuchynskej soli (NaCl) na < 5 g/deň, pri malej adherencii pacientov, významne limitovaná. Pritom adherencia – ochota liečiť sa a dodržiavať zásady zdravého životného štýlu a správneho užívania liekov, je kľúčová pre úspešnú terapiu všetkých, nielen chronických ochorení. Redukcia hmotnosti vedie k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie, znižuje sympatickú nervovú aktivitu a zlepšuje funkciu baroreceptorov. Dochádza tiež k významnej redukcii aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón v cirkulácii a v tukovom tkanive. Všetky tieto faktory sú asociované so signifikantnou redukciou krvného tlaku a majú i priaznivý efekt na ďalšie rizikové faktory.

Účinnosť medikamentózne antihypertenzívnej liečby je taktiež nepriaznivo ovplyvnená zlou adherenciou a perzistenciou pacientov k liečbe. Metaanalýza z roku 2017 ukázala, že celkovo u vyše 80 % pacientov s nedosiahnutými cieľovými hodnotami TK sa zistil problém v adherencii, t. j. títo pacienti nedodržiavali lekárom odporúčanú terapeutickú stratégiu, či už v dávke liekov, čase užitia, alebo frekvencii užitia (9). Dôvody, ktoré vedú k zlej adherencii môžu byť mnohoraké, počnúc zabudnutím užitia liekov až po vedomé ignorovanie rád lekára. Dôvodom môžu byť skutočne alebo pomyslené vedľajšie alebo nežiaduce účinky liekov, komorbidity, depresia, nedôvera v danú liečbu, nedostatočná komunikácia medzi lekármi a pacientom, ako i mnoho ďalších vrátane sociálno-ekonomických faktorov. Dôležitým poznatkom je to, že samotný spôsob medikamentózne liečby – či už voľba preparátov s pri-

hliadnutím na ich účinnosť, dávkovacia schéma s užívaním raz, dvakrát, trikrát denne, ako i celkový počet užívaných liekov významne vplyvajú na adherenciu k liečbe.

Niekedy môžu pri zabudlivosti i jednoduché rady napomôcť k pravidelnosti užívania liekov, napr. spojenie ich užitia s rutinnými aktivitami, napr. ranným a večerným umytím zubov. Pokiaľ pacient pre poruchu mnestických funkcií zabúda užiť lieky, je potrebné riešiť problém v spolupráci s jeho rodinným zázemím.

Dôležitým faktorom možného zlepšenia adherencie k liečbe je informovanie pacienta na základe použitia skórovacích systémov, napr. SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), o jeho kalkulovanom 10-ročnom riziku fatálnej kardiovaskulárnej príhody. Poukázať na možnosť priaznivého zvratu efektívnou úpravou TK a ďalších rizikových faktorov.

Keďže monoterapia je u absolútnej väčšiny pacientov s artériovou hypertenziou nedostatočná a väčšina z nich má i komorbidity, je nevyhnutná aplikácia viacerých účinných látok. Avšak so zvyšujúcim sa počtom tabliet sa významne zvyšuje pravdepodobnosť zlej adherencie k liečbe (10). Naopak, využitím fixných kombinácií účinných látok v jednej tablete, a z toho vyplývajúcej redukcie celkového počtu užívaných tabliet, sa zlepšujú parametre adherencie. Metaanalýza z roku 2010 (11) potvrdila signifikantné zlepšenie adherencie k liečbe (o 21 %), ak sa porovnávala fixná kombinácia dvoch účinných látok v tablete s ich užívaním vo forme voľnej kombinácie dvoch monokomponentných tabliet.

2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie zdôrazňujú preto význam zjednodušenia terapeutických schém a použitia fixných kombinácií v liečbe artériovej hypertenzie ako rozhodujúceho strategického faktora zlepšenia adherencie pacientov k liečbe. V týchto odporúčaníach sa ako štandard iniciálnej liečby artériovej hypertenzie odporúča fixná dvojkombinácia liekov (ACEI alebo sartan + blokátor kalciového kanála alebo tiazidové/tiazidu podobné diuretikum).

Pokiaľ táto fixná dvojkombinácia nie je efektívna, odporúča sa použitie fixnej trojkombinácie liečiv. Mnohé štúdie i metaanalýzy poukázali na výhody iniciálnej fixnej dvojkombinácie oproti monoterapii. Nízкодávkovaná fixná dvojkombinácia liečiv je účinnejšia než monoterapia v maximálnej dávke a navyše, jej terapeutický efekt nastupuje rýchlejšie, bez zvýšenia epizód hypotenzie (12). Súčasné podanie dvoch blokátorov systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), napr. ACEI a sartanu, sa v indikácii nepoužíva.

Podľa 2018 Odporúčania ESC/ESH pre manažment artériovej hypertenzie sú cieľové hodnoty tlaku krvi pre liečbu, namerané v ambulancii lekára, nasledovné:

- vo vekovej skupine 18 – 65 rokov systolický TK 130 mmHg alebo menej, ak je tolerovaný, avšak nie < 120 mmHg;
- u pacientov s AH a chronickým ochorením obličiek sú cieľové hodnoty 130 – 139 mmHg, ak sú dobre tolerované;
- u starších pacientov, vo veku 65 rokov a viacej, je cieľová hodnota systolického TK v rozmedzí 130 – 139 mmHg;
- pre diastolický TK sú cieľové hodnoty pre všetky vekové skupiny 70 – 79 mmHg, avšak nie menej ako 70 mmHg.

Inhibítory renínového systému (ACEI) a sartany (AT1 blokátory) svojim komplexným priaznivým účinkom neovplyvňujú len samotnú hypertenziu, ale i celú kaskádu metabolických zmien, a preto sú základom farmakologickej liečby artériovej hypertenzie. Priaznivý efekt ACE inhibítorov na výskyt závažných koncových ukazovateľov nie je podmienený len samotným znížením krvného tlaku, ale tiež sa pri ňom uplatňujú i ďalšie priaznivé účinky. Metaanalýza 20 randomizovaných klinických štúdií s inhibítormi systému renín-angiotenzín-aldosterón, ktorá zahŕňala 158 998 pacientov s AH, potvrdila, že ako ACEI, tak i sartany majú porovnateľne priaznivý efekt na kardiovaskulárnu mortalitu, avšak v parametri zníženia celkovej mortality boli efektívne iba ACE inhibítory (13). Fixná trojkombinácia liečba (ACEI alebo sartan + blokátor kalciového kanála + diuretikum) je efektívna v úprave hodnôt krvného tlaku

u približne 80 % hypertonikov (14). Pokiaľ to tak nie je, treba myslieť na rezistentnú, resp. pseudorezistentnú artériovú hypertenziu, ktorá si vyžaduje ďalší diferenciálno-diagnostický proces vrátane pátrania po sekundárnej forme AH.

Fixné kombinácie antihypertenzív prispievajú k zlepšeniu adheencie k liečbe. Sú preto štandardným iniciačným krokom liečby u širokého spektra hypertonikov, či už geriatrických pacientov, osôb s metabolickým syndrómom, u osôb s prítomným poškodením cieľových orgánov, obličkovým ochorením, koronárnou chorobou srdca či v stavoch po cievnych mozgových príhodách. Aktuálne je dostupná široká ponuka fixných kombinácií antihypertenzív, ktoré umožňujú individualizáciu dávky a jej úpravy. Cieľom liečby artériovej hypertenzie nie je len dosiahnutie samotných cieľových hodnôt TK, ale zlepšenie prognózy pacientov. Retrospektívnou analýzou súboru 29 000 hypertonikov sa potvrdilo, že tí, ktorí boli liečení fixnými kombináciami antihypertenzív, mali v porovnaní s pacientmi liečenými voľnými kombináciami monokomponentných tabliet redukciu kardiovaskulárnych príhod

o 26 % (15). I tieto výsledky sú presvedčivým argumentom pre široké použitie fixných kombinácií antihypertenzív v klinickej praxi, ako to uvádzajú i 2018 ESC/ESH Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie.

Literatúra

1. 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.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387 (10022):957-967.
3. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2014;32(12):2285-2295.
4. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al. May measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health.* 2018;6(7):736-743.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-3104.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):1269-1324.
7. Muntner P, Carey RM, Gidding S, et al. Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *Circulation* 2018;137(2):109-118.
8. Gavorník P, Dukát A, Gašpar L, et al. Komplexná starostlivosť o diabetikov s končatinovocievnu artériovou chorobou. *Forum Diab.* 2018;7(1):40-46.
9. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(4):e5641.
10. 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.
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: A meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407.
12. 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.
13. Van Vark LC, Beertrand M, Akkerhuis M, 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. *European Heart Journal* 2012;33(16):2088-2097.
14. Düsing R, Waeber B, Destro M, et al. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: A review of the evidence. *J Hum Hypertens.* 2017;31(8):501-510.
15. Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: A comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ.* 2012;15(5):897-905.

Prof. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

I. interná klinika LF UK a UNB
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69
Bratislava
ludovitgaspar@gmail.com

