

Zjednodušení léčby – nový koncept v léčbě těžších forem hypertenze?

Jan Václavík

Arteriální hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Celosvětově i v České republice pacientů s hypertenzí neustále přibývá. Dle posledních údajů má v naší zemi hypertenzi 47,8 % mužů a 36,6 % žen, což představuje celkem asi 3,5 milionu pacientů s hypertenzí. I přes velké pokroky v léčbě však pouze 30,9 % hypertoniků dosahuje cílových hodnot krevního tlaku (TK) < 140/90 mm Hg [1].

Při monoterapii hypertenze dosáhne cílových hodnot krevního tlaku pouze 39 % pacientů [2]. U většiny hypertoniků lze dosáhnout efektivní kontroly tlaku pouze kombinací alespoň dvou antihypertenziv [3]. Ve velkých klinických studiích, jako např. LIFE nebo ASCOT, užívalo na konci studie dva nebo více léků kolem 90 % pacientů, a v poslední době bývá kombináční léčba ve studiích podávána všem pacientům (např. ve studiích ADVANCE nebo ACCOMPLISH).

U části pacientů je přítomna tzv. obtížně léčitelná neboli rezistentní hypertenze, kdy se nedaří dosáhnout cílových hodnot TK pacienta při režimových opatřeních a použití adekvátních dávek minimálně tří antihypertenziv různých tříd, z nichž jeden přípravek je diuretikum, nebo je nutné k léčbě použít kombinaci čtyř nebo více různých antihypertenziv [3,4].

Ačkoliv se rezistentní hypertenze dostala do povědomí širší lékařské veřejnosti teprve nedávno, není vůbec vzácná. Při posledním průzkumu NHANES v USA letech 2003–2008 byla prevalence rezistentní hypertenze přítomna u 12,8 % pacientů léčených antihypertenzivy a u 8,9 % všech dospělých pacientů s hypertenzí [5]. Ve španělském registru ambulantního monitorování krevního tlaku zahrnujícím 68 000 pacientů, sledovaných praktickými lékaři a specialisty, byla zjištěna prevalence rezistentní hypertenze 14,8 % [6]. Recentní data ze studie BP-CARE ukazují, že i u pacientů ve střední a východní Evropě po vyloučení syndromu bílého pláště a non-compliance je prevalence rezistentní hypertenze vysoká – 19,4 %.

Pokud u pacienta není hypertenze dobře kontrolována stávající léčbou, většina lékařů reaguje posílením léčby, nejčastěji zvýšením dávek nebo přidáním dalšího antihypertenziva do kombinace, což většinou pomůže a zlepší kontrolu krevního tlaku. Bohužel u části pacientů (a zejména u těch s rezistentní hypertenzí) i přes opakované navyšování léčby přetrvávají vysoké hodnoty TK. Těmto pacientům jsou postupně přidávány další a další léky do kombinace, až nakonec bývají odesláni na specializovaná pracoviště zabývající se diagnostikou a léčbou hypertenze.

Jednou z nejčastějších příčin rezistence hypertenze k léčbě bývá „rezistentní pacient“ s nedostatečnou adheencí k léčbě (jinak řečeno non-compliance). Ve studii autorů z Hradce Králové při vyšetření sérových koncentrací antihypertenziv u 84 rezistentních hypertoniků asi třetina pacientů užívala všechny předepsané léky (34,5 %), třetina užívala jen část léků (31 %) a třetina neužívala žádné léky

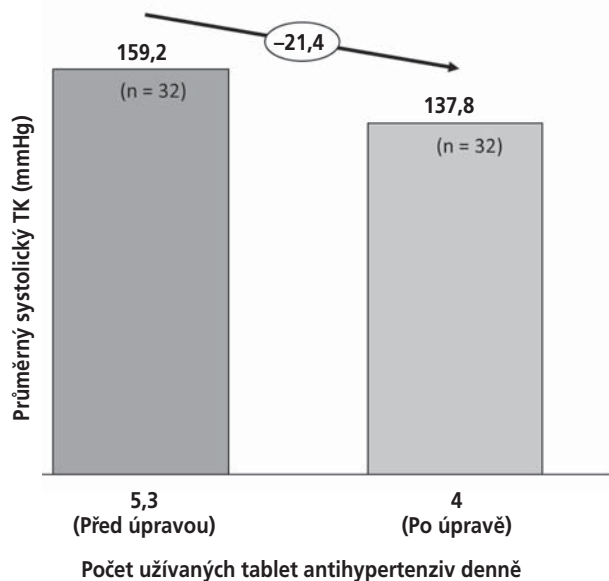
(34,5 %) [7]. V podobné studii zahrnující 163 ambulantních pacientů vyšetřovaných pražskými autory byla na základě vyšetření koncentrací antihypertenziv v séru zjištěna non-compliance u 47 % pacientů; z nichž 23 % vykazovalo částečnou a 24 % non-compliance pro všechny léky [8].

K tomu, aby antihypertenziva mohla účinkovat, je nezbytné, aby pacienti léky užívali. Bylo prokázáno, že čím více antihypertenziv a čím více denních dávek pacienti užívají, tím je jejich adherence k léčbě nižší [9]. Ve velké kohortě pacientů z USA byla nejvyšší adherence pacientů užívajících jeden lék (77,2 %) a klesala při užívání režimu skládajícího se ze dvou (69,7 %), tří (62,9 %) a čtyř léků (55 %) [9]. Na adherenci nemocných k farmakoterapii může mít kromě počtu užívaných léků negativní dopad také častější dávkování léčiv, výskyt nežádoucích účinků, nízká účinnost, či dokonce špatná chuť medikace [10].

V praxi je možné zlepšit adherenci pacientů k léčbě zjednodušením léčebného režimu, což umožňují zejména fixní kombinace antihypertenziv. Metaanalýza čtyř studií u hypertoniků prokázala, že použití fixních kombinací snižuje riziko non-compliance o 26 % oproti podávání volných kombinací léčiv a daří se s nimi hypertenzi lépe kontrolovat [11]. Zahájení léčby fixní kombinací vede u pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí k rychlejšímu a výraznějšímu poklesu krevního tlaku než zahájení léčby monoterapií. Jako příklady je možno uvést fixní kombinaci aliskirenu s amlodipinem použitou ve studii ACCELERATE nebo fixní kombinaci telmisartanu a amlodipinu ve studii TEAMSTA-5 [12,13], ve kterých byl navíc výskyt nežádoucích účinků (zejména otoků dolních končetin), a tudíž i četnost vysazení léčby při podávání fixních kombinací významně nižší než při monoterapii amlodipinem.

Hypertonici, kterým byla od počátku podávána fixní kombinace, mají po roce léčby hypertenzi kontrolovanou významně častěji oproti skupině, v níž byla léčba zahájena monoterapií či volnou kombinací dvou antihypertenziv [14]. O podstatně lepší compliance pacientů užívajících fixní kombinace svědčí skutečnost, že si je mnohem častěji vyzvedávají v lékárnách. Během sledovaného období si na recept vyzvedlo léky 88 % pacientů užívajících fixní kombinaci a pouze 69 % pacientů užívajících „volnou“ kombinaci dvou léků ($p < 0,001$), a to bez ohledu na počet dalších užívaných léků [15]. Z těchto důvodů poslední evropské doporučené postupy upřednostňují podávání antihypertenziv ve fixních kombinacích [3].

Významnou roli hraje při podávání fixních kombinací jednou denně u pacientů s těžkou hypertenzí také délka účinku antihypertenziv obsažených v kombinaci. Literární data např. ukazují, že telmisartan, který má z používaných sartanů nejdelší plazmatický poločas (> 20 h), vede při podávání v kombinační léčbě k výraznějšímu poklesu TK a dosažení



Obr. 1 – Zlepšení kompenzace hypertenze po zjednodušení léčebného režimu

lepší kontroly hypertenze než identické kombinace obsahující enalapril nebo valsartan [16,17]. Telmisartan má navíc jako jediný ze sartanů díky studii ONTARGET schválenou indikaci prevence kardiovaskulárních příhod u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Z dihydropyridinových blokátorů vápníkových kanálů má nejdelší poločas amlodipin (35–50 h). V naší praxi se nám u těžších hypertoniků využívání fixních kombinací antihypertenziv s co nejdelším poločasem účinku osvědčuje: můžeme je podávat jednou denně, nevedou u pacientů k výraznému kolísání tlaku a dosahujeme lepší kontroly hypertenze na konci dávkovacího intervalu.

Ač je to překvapující, studie hodnotící účinek zjednodušení léčebného režimu u rezistentních hypertoniků dosud chybí, proto zde uvedu zkušenost z našeho pracoviště. V rámci pilotní studie jsme testovali účinnost zjednodušení léčebného režimu u 32 pacientů, kteří k nám byli odesláni pro rezistentní hypertenzi. Průměrný věk pacientů byl 56 let, 26 bylo mužů a 6 žen. Pacientům byla provedena úprava medikace s nasazením fixní kombinace obsahující telmisartan (v dávce 80 mg) a amlodipin (u 26 pacientů v dávce 10 mg, u 6 pacientů v dávce 5 mg). Při vstupním vyšetření byl průměrný krevní tlak 159,2/92,0 mm Hg, pacienti užívali průměrně 4,9 antihypertenziva v počtu 5,3 tablety antihypertenziv denně. Při následující klinické kontrole byl průměrný TK těchto pacientů v ordinaci 137,8/82,1 mm Hg, takže došlo k poklesu krevního tlaku o 21,4/10,9 mm Hg. Průměrný celkový počet užívaných antihypertenziv se nezměnil a byl i po úpravě léčby 4,9, pacienti však po úpravě léčby užívali průměrně pouze 4,0 tablety antihypertenziv denně, tedy o 1,3 tablety denně méně než na počátku (obr. 1).

Na zlepšení kompenzace hypertenze se u našich pacientů pravděpodobně spolupodílely zlepšení compliance s léčbou a vysoká účinnost použitých antihypertenziv. Je samozřejmé, že jde pouze o nekontrolovaná data u malého počtu pacientů, která bude zapotřebí ověřit v dalších studiích. Naše každodenní klinické zkušenosti z praxe ale opakovaně potvrzují, že „méně“ bývá u rezistentních hypertoniků velmi často „více“. Jsem proto přesvědčen, že racionaliza-

ce léčebného režimu a jeho zjednodušení s využitím fixních kombinací by měly být jedním z prvních kroků, které lékař u pacienta s obtížně léčitelnou hypertenzí provede.

Doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
Centrum pro hypertenzi, I. interní klinika – kardiologická,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice
Olomouc, Olomouc, e-mail: vaclavik.j@centrum.cz

Literatura

- [1] R. Cífková, J. Bruthans, V. Adámková, et al., Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA, Cor et Vasa 53 (2011) 220–229.
- [2] J.E. Dickerson, A.D. Hingorani, M.J. Ashby, et al., Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes, Lancet 353 (1999) 2008–2013.
- [3] G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz, 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), Journal of Hypertension 31 (2013) 1281–1357.
- [4] D.A. Calhoun, D. Jones, S. Textor, et al., Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, Circulation 2008;117:e510–e526.
- [5] S.D. Persell, Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. Hypertension 57 (2011) 1076–1080.
- [6] A. De La Sierra, J. Segura, J.R. Banegas, et al., Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring, Hypertension 57 (2011) 898–902.
- [7] J. Ceral, V. Habrdova, V. Vorisek, 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, Hypertension Research 34 (2011) 87–90.
- [8] B. Strauch, O. Petrák, T. Zelinka, et al., Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis, Journal of Hypertension 31 (2013) 2455–2461.
- [9] V. Fung, J. Huang, R. Brand, et al., Hypertension treatment in a medicare population: Adherence and systolic blood pressure control. Clinical Therapeutics 29 (2007) 972–984.
- [10] J. Jin, G.E. Sklar, V. Min Sen Oh, S. Chuen Li, Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective, Therapeutics and Clinical Risk Management 4 (2008) 269–286.
- [11] S. Bangalore, G. Kamalakkannan, S. Parkar, F.H. Messerli, Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis, American Journal of Medicine 120 (2007) 713–719.
- [12] M.J. Brown, G.T. McInnes, C.C. Papst, et al., Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial, Lancet 377 (2011) 312–320.
- [13] S. Neldam, M. Lang, R. Jones, Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study, Journal of Clinical Hypertension 13 (2011) 459–466.
- [14] B.M. Egan, D. Bandyopadhyay, S.R. Shaftman, et al., Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year, Hypertension 59 (2012) 1124–1131.
- [15] P.P. Gerbino, O. Shoheiber, Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents, American Journal of Health-System Pharmacy 64 (2007) 1279–1283.
- [16] J.M. Neutel, D.H. Smith, P.A. Reilly, The efficacy and safety of telmisartan compared to enalapril in patients with severe hypertension, International Journal of Clinical Practice 53 (1999) 175–178.
- [17] R. Marfatia, W.B. White, H. Schumacher, Effects of Telmisartan with Hydrochlorothiazide versus Valsartan with Hydrochlorothiazide in Patients with Moderate-to-Severe Hypertension, International Journal of Hypertension 2012 (2012) 976828.