

# Kombinační léčba v rámci metabolického syndromu

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., MUDr. Ivan Řiháček, Ph.D.

II. interní klinika LF MU a ICRC Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Metabolický syndrom se vyskytuje v ČR u 32 % mužů a 24 % žen. Hlavním důsledkem složek metabolického syndromu a příčinou úmrtí je ateroskleróza. Významnou složkou je hypertenze, jejíž léčba dosahuje cílových hodnot pouze u 29,5 % hypertenzí. Ke zlepšení tohoto stavu může vést kombinační léčba, především fixní kombinace, které mohou zlepšit compliance k léčbě.

**Klíčová slova:** metabolický syndrom, hypertenze, kombinační léčba, fixní kombinace.

## Combination therapy within metabolic syndrome

Metabolic syndrome is present in the Czech Republic at 32% of males and 24% females. The main consequence of the components of metabolic syndrome and atherosclerosis is the cause of death. An important component of hypertension, for which treatment achieves the target values only in 29,5% of hypertensive patients. To improve this situation may lead combination therapy, especially fixed combinations that can improve compliance to treatment.

**Key words:** metabolic syndrome, hypertension, combination therapy, fixed combination.

Metabolický syndrom (MS) je definován jako kombinace obezity, arteriální hypertenze, dyslipidemie, poruchy glukózového metabolismu a dalších odchylek, jejichž kombinace výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Léčba arteriální hypertenze u pacientů s MS je součástí režimových a léčebných opatření, která vedou ke snížení kardiovaskulárního rizika.

Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze z roku 2012 zdůraznila nutnost dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK), a to většinou s využitím kombinace antihipertenziv (1). Ve velkých klinických studiích bylo monoterapií kontroly hypertenze dosaženo u 20 % nemocných (2). Nedosáhne-li normalizace TK monoterapií, je vhodnější kombinovat lék s antihipertenzivem jiné třídy než zvyšováním dávky monoterapie. Metaanalýza 42 studií ukázala, že kombinace jakýchkoliv dvou lékových skupin vede k účinnější kontrole TK než zdvojnásobení dávky jediného preparátu (3). Zvýšení dávky může vést častěji ke vzniku výraznějších nežá-

doucích, a to i metabolických, účinků léku (4). Vhodné je využít pro léčbu fixní kombinace (5). Z hlediska dalších rizikových faktorů u pacientů s hypertenzí je třeba sledovat i příznivé ovlivnění metabolických rizikových faktorů.

K problémům současné medicíny patří zvyšující se výskyt obezity, diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, dyslipidemie a dalších přidružených onemocnění a jejich komplikací. Kombinace těchto rizikových faktorů se skrývá pod pojmem MS (tabulka 1).

Prevalence MS v České republice je dle dostupných údajů ve věkové skupině 55–64

let 32 % u mužů a 24 % u žen (6). Prevalence samotné arteriální hypertenze u pacientů s nadváhou a obezitou u nemocných nesplňujících současná kritéria MS je pak ještě podstatně vyšší (ve věkové kategorii 55–64 let 72 % u mužů a 65 % u žen). Arteriální hypertenze tak hraje významnou roli v rámci MS a podstatně zvyšuje kardiovaskulární riziko. Proto je třeba režimovým opatřením a léčbě věnovat maximální pozornost. Protože monoterapie v léčbě hypertenze je úspěšná pouze u 20–30 % populace, je třeba využívat kombinační léčbu.

**Tab. 1.** Diagnostická kritéria MS

<b>Obvod pasu</b>	nad 102 cm (muži), nad 88 cm (ženy)
<b>Koncentrace triglyceridů</b>	≥ 1,7 mmol/l, nebo hypolipidemická léčba
<b>Koncentrace HDL cholesterolu</b>	pod 1 mmol/l (muži), pod 1,3 mmol/l (ženy)
<b>Hodnota krevního tlaku</b>	≥ 130/85 mm Hg nebo léčená hypertenze
<b>Glykemie nalačno</b>	≥ 5,6 mmol/l nebo porušená glukózová tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu

*Diagnostická kritéria MS (dle Českého institutu metabolického syndromu, o. p. s.) – diagnostická je přítomnost 3 a více z uvedených faktorů*



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., miroslav.soucek@fnusa.cz

II. interní klinika LF MU a ICRC Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Převzato z Interní med. 2015; 17(2): 64–68

Článek přijat redakcí: 9. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2015

V kombinační léčbě hypertenze využíváme léky s 24hodinovým působením z následujících důvodů:

- adherence nemocných k léčbě je lepší při dávkování 1x denně
- kontrola hypertenze je kontinuální
- riziko koronární příhody i cévní mozkové příhody je nejvíce vyjádřeno v ranních hodinách, proto chceme, aby léčba zabránila rannímu vzestupu TK (4).

Evropská doporučení z roku 2013 v tomto ohledu zdůrazňují důležitost individuálního přístupu s terapií přímo „na míru“, zejména v situaci zvýšeného kardiovaskulárního a metabolického rizika (7, 8). Kombinační léčbu 2 antihypertenziv v nižší dávce anebo fixní kombinaci upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud iniciační hodnoty TK jsou 160 a/nebo 100 mm Hg a více anebo pokud jsou cílové hodnoty TK kolem 130/80 mm Hg:

- nemocní s diabetes mellitus
- nemocní s MS
- nemocní s poškozením cílových orgánů MS
- nemocní s ledvinným nebo kardiovaskulárním onemocněním (pacienti s ICHS, pacienti po CMP)
- pacienti s rizikem podle SCORE  $\geq 5\%$  (4)

Výhodné kombinace antihypertenziv:

- ACE inhibitor s diuretikem
- AT<sub>1</sub>-blokátor s diuretikem
- ACE inhibitor s blokátorem kalciového kanálu
- AT<sub>1</sub>-blokátor s blokátorem kalciového kanálu

### Příznivé účinky kombinace inhibitorů osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) s diuretiky

Je žádoucí, aby většina hyperteniků byla léčena kombinační léčbou. Velmi výhodná je kombinace inhibitorů osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) s diuretiky thiazidové řady nebo s indapamidem. Léčba diuretiky navodí volumovou depleci a sníží koncentraci natria, což vede k aktivaci systému RAA. ACE inhibitory (ACEI) působí synergicky a lze tak dosáhnout výrazného snížení hypertenze, které je více než aditivní.

Význam intenzivní léčby hypertenze kombinací ACEI a indapamidu u diabetiků prokázala studie ADVANCE (Action in Diabetes and

**Tab. 2.** Fixní kombinace ACEI/AT<sub>1</sub>-blokátor + diuretikum dostupné v České republice

ACEI	diuretikum	AT <sub>1</sub> -blokátor	diuretikum
enalapril	hydrochlorothiazid	kandesartan	hydrochlorothiazid
cilazapril	hydrochlorothiazid	eprosartan	hydrochlorothiazid
fosinopril	hydrochlorothiazid	irbesartan	hydrochlorothiazid
lisinopril	hydrochlorothiazid	losartan	hydrochlorothiazid
perindopril	indapamid	telmisartan	hydrochlorothiazid
ramipril	hydrochlorothiazid	valsartan	hydrochlorothiazid
quinapril	hydrochlorothiazid		

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu

Vascular disease: preterAx and diamiconN-MR Controlled Evaluation trial) (9). Primární kombinovaný parametr (vznik makro- a mikrovaskulárních komplikací) byl léčbou významně snížen o 9%. Studie ADVANCE přinesla po studiích HOT (10) a UKPDS (11) důkazy o významu snížení TK na nižší hodnoty u diabetiků (12).

U velmi starých osob ve věkové skupině nad 80 let máme již důkazy o účinnosti a bezpečnosti léčby hypertenze. Do studie SYST-EUR byli zařazení pacienti ve věkové skupině 60 let a více a nebyl nalezen jasný vztah mezi věkem a účinností léčby na fatální a nefatální kardiovaskulární komplikace (13). Existovala však shoda, že pokud je hypertenze zjištěna před dosažením 80 let a je léčena, že se v léčbě pokračuje a nevysazuje se. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku nad 80 let máme zahájit antihypertenzní terapii. Studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) přinesla velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze indapamidem, ke kterému byl u více než 70% pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hyperteniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání (14). Další důkazy o příznivém vlivu na ovlivnění TK a metabolických parametrů přinesla studie PICASSO. Hodnotila účinnost fixní kombinace perindoprilu (10 mg) a indapamidu (2,5 mg) v terapii pacientů s arteriální hypertenzí v běžné klinické praxi. Do studie bylo zařazeno 9 257 pacientů s hypertenzí prvního a druhého stupně. Po třech měsících došlo k poklesu v systole o 27,4 mm Hg a diastole o 14,6 mm Hg. Cílové hodnoty TK dosáhlo 72,7% pacientů. Ve studii byl zaznamenán po třech měsících léčby také signifikantní pokles cholesterolu (z 5,7 na 5,2 mmol/l), LDL-

cholesterolu (z 3,2 na 3,0 mmol/l) a triglyceridů (z 2,2 na 2,0 mmol/l). Došlo k poklesu glykemie (z 6,1 na 5,8 mmol/l) (15).

Sartan a hydrochlorothiazid byly použity např. ve studiích LIFE a SCOPE, kde byl prokázán jejich dobrý efekt. Ve studii LIFE byla kombinace losartan + hydrochlorothiazid významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorothiazid (16). Fixní kombinace dostupné v ČR jsou uvedeny v tabulce 2.

Výhodou fixní kombinace ACEI/AT<sub>1</sub>-blokátor + diuretikum je zachování komplexních příznivých účinků ACEI (kardioprotektivita, nefroprotektivita, příznivé metabolické působení) a potenciace antihypertenzního účinku.

### Příznivé účinky kombinace inhibitorů osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) s blokátory kalciového kanálu

Další vhodnou kombinací je ACEI/AT<sub>1</sub>-blokátor s blokátorem kalciového kanálu (BKK). Zde se uplatní převážně vazodilatační účinek obou skupin, což je nejvýhodnější u starších hyperteniků se zvýšenou periferní rezistencí s endoteliální dysfunkcí, s aterosklerotickým postižením a sníženou cévní poddajností. Tento typ hyperteniků je v praxi nejčastější. Je zde rovněž vyjádřen synergický antihypertenzní účinek, navíc s výhodou absence negativního metabolického účinku diuretik. Kombinace ACEI nebo AT<sub>1</sub>-blokátorů s BKK může zabránit či zmírnit nežádoucí účinky spojené s podáváním dihydropyridinových BKK, jako je otok kotníků. Současné podávání inhibitorů systému RAA totiž vyvolává postkapilární vazodilataci vedoucí ke zvýšení žilního toku.

Studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) ukázala, že fixní kombinace ACEI/BKK (benaze-

pril/amlodipin) byla ve snížení počtu kardiovaskulárních příhod až o 20 % účinnější ( $p < 0,001$ ) než standardní terapie ACEI/diuretikum (benazepril/hydrochlorothiazid), a to i přes stejnou míru poklesu TK (17). V této studii byli sledováni vysoce riziková pacienty s hypertenzí, mezi nimiž bylo 60 % diabetiků. Při známém negativním metabolickém působení thiazidových diuretik na inzulinovou senzitivitu by právě vysoký podíl nemocných s diabetem ve studii mohl vysvětlit překvapivě velký rozdíl mezi studiiemi osvědčenou léčbou kombinací ACEI a diuretika na jedné straně a kombinací ACEI a BKK na straně druhé.

Pro preferenci kombinace ACEI s BKK svědčí rovněž výsledky rozsáhlé studie ASCOT, kde kombinace amlodipinu s perindoprilem vedla k významnému 24 % snížení rizika kardiovaskulární mortality ( $p = 0,001$ ) a morbidity (23 % snížení rizika cévní mozkové příhody,  $p = 0,0003$ ; 16 % snížení rizika všech kardiovaskulárních příhod,  $p < 0,001$ ) ve srovnání s terapií atenolem +/-thiazidem (18). Ani v této studii nemohly rozdíly v poklesu průměrného TK (2,7/1,9 mm Hg mezi léčebnými rameny) plně objasnit vliv na snížení výskytu příhod. Částečně bylo možno rozdíly ve prospěch amlodipinu ± perindoprilu vysvětlit výraznějším snížením centrálního aortálního TK a metabolicky příznivými účinky této kombinace. Možná ještě významnějším zjištěním autorů ASCOTu bylo, že přidání atorvastatinu do kombinace s ACEI+BKK přináší léčeným další významné snížení rizika – riziko akutního infarktu myokardu a úmrtí z koronárních příčin bylo sníženo o více než polovinu. Vysvětlení tohoto pozorování hledala řada následujících prací a dnes máme k dispozici řadu hypotéz: od příznivějšího metabolického působení kombinace ACEI + BKK ve srovnání s kombinací betablokátor + thiazid, přes přímé působení inhibice RAA s blokádou kalciových kanálů na cévní stěnu a ovlivnění endotelální funkce, až po synergické působení amlodipinu a atorvastatinu. Velkou pozornost nyní vyvolala nově publikovaná analýza hodnotící naprosto odlišné ovlivnění variability (kolísání) TK mezi jednotlivými léčebnými režimy studie ASCOT-BPLA (18, 19, 20).

## LITERATURA

1. Filipovský J, Widimský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2013; 3: 1–15.
2. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of co-

**Tab. 3.** Fixní kombinace ACEI/AT1-blokátor + BKK dostupné v České republice

ACEI	BKK	AT <sub>1</sub> -blokátor	BKK
enalapril	lerkanidipin	telmisartan	amlodipin
lisinopril	amlodipin		
perindopril	amlodipin		
ramipril	amlodipin		
ramipril	felodipin		
trandolapril	verapamil		

BKK – blokátory kalciového kanálu

Méně výhodné z metabolického hlediska jsou kombinace či fixní kombinace betablokátorů (BB) s BKK, které se dobře uplatní u nemocných s MS a ischemickou chorobou srdeční.

Nevýhodnou je kombinace a fixní kombinace BB a diuretika, která má nežádoucí metabolické účinky a může být příčinou poruchy metabolismu lipidů a inzulinové senzitivity, například kombinace atenololu s thiazidy.

Pokud nestačí dvojkombinace antihypertenziv k dosažení cílových hodnot, je nutné využít troj a více kombinací.

V současné době přichází do klinické praxe první fixní kombinace tří antihypertenziv ve složení ACEI perindopril – BKK amlodipin – diuretikum indapamid. Hlavním přínosem této fixní kombinace tří antihypertenziv je podstatné zjednodušení léčebného schématu u pacientů, kteří již užívají kombinaci tří a více antihypertenziv. Možnost užívat pouze jednu tabletu místo tří je jednoznačně cestou k lepší compliance pacientů s léčbou a také pravděpodobně ke snížení výskytu nežádoucích účinků díky synergii jednotlivých složek a následně také k lepší kontrole TK (21).

## Fixní kombinace antihypertenziva a hypolipidemika

V klinické praxi máme k dispozici fixní kombinaci amlodipinu a atorvastatinu. Přípravek je indikován pro prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s hypertenzí, u nichž se současně vyskytují tři kardiovaskulární rizikové faktory a kteří mají klinické příznaky ischemické choroby srdeční a u nichž se považuje za vhodné podávání kombinace amlodipinu s nízkými dávkami atorvastatinu. Fixní kombinace obou uvedených látek lze rovněž užít v případě arteriální

**Tab. 4.** Další fixní kombinace dostupné v České republice

Betablokátor	BKK
bisoprolol	amlodipin
Betablokátor	diuretikum
atenolol	chlorthalidon
bisoprolol	hydrochlorothiazid
nebivolol	hydrochlorothiazid
diuretikum	diuretikum
chlorthalidon	amilorid
hydrochlorothiazid	amilorid

hypertenze (s ischemickou chorobou srdeční nebo bez ní) u nemocných, kteří jsou adekvátně kontrolováni současným podáváním amlodipinu a atorvastatinu v téže dávce, jaká je obsažena v kombinaci, a mají kromě hypertenze i primární hypercholesterolemii, smíšenou hyperlipidemii či familiární homozygotní hypercholesterolemii. V randomizované multicentrické studii AVALON byli nemocní rozděleni na užívání amlodipinu 5 mg, atorvastatinu 10 mg, amlodipinu 5 mg + atorvastatinu 10 mg nebo placebo po dobu 8 týdnů (22). Na konci tohoto období bylo cílových hodnot TK a LDL dosaženo u 45 % osob léčených fixní kombinací ve srovnání s 8,3 % při léčbě amlodipinem a 28,6 % atorvastatinem a 3,5 % placebem. Léčba fixní kombinací antihypertenziva a hypolipidemika vedla i k výraznějšímu a signifikantnímu snížení kardiovaskulárního rizika. Další studii, která potvrdila tyto výsledky, byla studie CRUCIAL (23).

Závěrem je třeba zdůraznit, že rozsáhlejší používání kombinací léčby povede k lepší kontrole hypertenze a tím i ke snížení koronárních a cévních příhod. Vhodná kombinací léčba přinesla pozitivní účinky také na metabolické parametry.

Pro praxi vyplývá, že v léčbě hypertenze musíme používat kombinací léčbu mnohem častěji než dosud.

ronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA):

a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–1158.

3. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-ana-

- lysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am Med* 2009; 122: 290–300.
4. Widimský J, et al. *Hypertenze*. Praha, Triton 2008; 705 s.
  5. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3543–1557.
  6. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-MONICA*. *Cor Vasa* 2011; 53: 220–229.
  7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2154.
  8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for 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). *Eur Heart J*. 2013; 34 (28): 2159–2219.
  9. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
  10. Hannson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized Trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
  11. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–713.
  12. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008; 358: 2630–2633.
  13. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. For the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Lancet* 1997; 360: 757–764.
  14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898.
  15. Farsang C, Picasso Investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice. *Blood Press*. 2013; 22 Suppl 1: 3–10.
  16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
  17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 2417–2428.
  18. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
  19. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
  20. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effect of  $\beta$  blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurology* 2010; 9: 469–80.
  21. Slíva J. Nová fixní kombinace amlodipinu a atorvastatinu. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2012; 2: 20–23.
  22. Messerli FH, Bakris GL, Ferrera D, et al. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J Clin Hypertens* 2006; 8 (8): 571–581.
  23. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (4): 821–833.