

hypertenzní účinek je menší než u ostatních antihypertenziv a není dostatečně dlouhodobý. V roce 2011 byla publikována metaanalýza studií hodnotících účinnost HCHT na snížení TK, který byl sledován pomocí ambulantního 24hodinového měření. Studie se účastnilo 1 234 pacientů, kteří byli léčeni HCHT v dávkách 12,5–25 mg. Výsledky metaanalýzy byly poměrně překvapivé: HCHT v monoterapii snižoval systolický i diastolický TK v průměru o 6,5/4,5 mmHg, což bylo ve srovnání s ostatními antihypertenzivy (inhibitory ACE, sartany, β -blokátory, blokátory kalciových kanálů) výrazně méně (12). V epidemiologické studii MR FIT u hypertoniků léčených HCHT bylo zjištěno 6% zvýšení KV mortality, zatímco u hypertoniků léčených chlortalidonem klesla KV mortalita o 58%. Na základě rozhodnutí etické komise byli nemocní ze skupiny léčené HCHT převedeni na léčbu chlortalidonem, což u nich vedlo ke snížení KV mortality (13). Výsledky této studie potvrdila také její revize provedená v roce 2011, ve které byla pomocí adjustované Coxovy analýzy zjištěna výrazně vyšší pravděpodobnost absence KV příhody při léčbě chlortalidonem ve srovnání s thiazidem (14). Také ve studii Oslo Hypertension Trial se ukázalo, že HCHT byl v asociaci se 4x vyšší KV mortalitou než placebo (15).

Dalším nežádoucím účinkem thiazidových diuretik (v závislosti na dávce) je zhoršení inzulínové rezistence a zvyšování rizika rozvoje diabetu 2. typu v průměru o 30%, což jistě není žádoucí u hypertoniků s abdominální obezitou, kteří jsou často již v prediabetu a kteří mají i bez léčby 5x vyšší riziko pro rozvoj DM2 než osoby bez metabolického syndromu (16).

Dnes se proto dělí diuretika k léčbě hypertenze na thiazidová diuretika (HCHT) a thiazidům podobná diuretika (chlortalidon, indapamid), která by se měla upřednostňovat při výběru diuretik v léčbě hypertenze u pacientů s dalšími metabolickými rizikovými faktory (17, 1).

Indapamid a ACEi

Indapamid (thiazidům podobné diuretikum) má ze všech diuretik nejmenší saluretický účinek (vylučování natria a vody), a naopak největší vazodilatační účinek (snižuje obsah kalcia v cévní stěně, zvyšuje syntézu vazodilatačních prostaglandinů), neovlivňuje ani lačnou, ani postprandiální glykemii, ani hodnotu glykovaného hemoglobinu (18). Indapamid ve studii PATS významně snížil relativní riziko výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod (CMP) o 29% (19). Jeho podávání v monoterapii, ale i v kombinaci s inhibitorem ACE perindoprilem ve studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), tj. poslední placebo kontrolované studii u AH, do které byli zařazeni starší nemocní i ve věku nad 80 let s kombinovanou nebo izolovanou systolickou AH, snížilo výskyt fatálních i nefatálních KV příhod i celkovou mortalitu (20). Ani v této studii indapamid neovlivnil metabolické rizikové faktory.

Při léčbě indapamidem v kombinaci s perindoprilem bylo v klinické studii Picxel zaznamenáno významné zmenšení hypertrofie levé komory srdeční (21). Tato kombinace také zlepšuje endoteliální funkci a brání vzniku nové albuminurie (redukce relativního rizika o 21%; $p = 0,0001$), progresi již přítomné albuminurie (redukce relativního rizika o 16%; $p = 0,02$) a i progresi nefropatie o 24% ($p = 0,05$) (22). V sekundární prevenci CMP nebo tranzitorní ischemické ataky mozku byla kombinace perindoprilu a indapamidu lepší v redukci další mozkové příhody ve

Schéma 2. Zjednodušené schéma farmakologické léčby arteriální hypertenze u oběžních pacientů s arteriální hypertenzí (zdroj: vlastní)

| | |
|----|---|
| 1. | Fixní dvojkombinace: inhibitor RAAS (inhibitor ACE nebo sartan) + BKK nebo inhibitor ACE (sartan) + diuretikum (nejlépe indapamid) |
| 2. | Fixní trojkombinace: inhibitor RAAS + BKK + indapamid |
| 3. | Trojkombinace inhibitor RAAS + BKK + indapamid + spironolakton (nebo eplerenon) při nesnášenlivosti spironolaktonu či eplerenonu: inhibitor RAAS + BKK + amilorid |
| 4. | Trojkombinace + spironolakton (nebo eplerenon nebo amilorid) + agonista imidazolinových receptorů (moxonidin nebo rilmenidin) |

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém

ACE – angiotenzin konvertující enzym

BKK – blokátory kalciových kanálů

srovnání s monoterapií inhibitorem ACE a zároveň pacientům po CMP snížila riziko demence spojené s touto vaskulární příhodou (studie PROGRESS: Perindopril protection against recurrent stroke study) (23).

Perindopril je velmi dobře známý inhibitor ACE s dlouhodobým účinkem, který má široký organoprotektivní účinek, a to jak v prevenci makrovaskulárních, tak i mikrovaskulárních komplikací. Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) vedlo přidání indapamidu a perindoprilu do medikace pacientů s DM2 k významnému poklesu výskytu mikro- i makrovaskulárních komplikací (24). Tato kombinace navíc snižuje i celkovou mortalitu a tento účinek přetrvával i po vysazení této terapie po dalších pět let od ukončení studie ADVANCE (studie ADVANCE-ON). Efekt intenzivní léčby hypertenze u diabetiků 2. typu přetrvával i po léčbě, jako by si jejich organismus pamatoval výhody přidání perindoprilu a indapamidu, a proto se hovoří o tzv. kardiovaskulární paměti (25).

Hypertenze u oběžních pacientů je často rezistentní, tj. ani léčba trojkombinací včetně diuretika nevede k dosažení cílových hodnot TK. Čtvrtým lékem by měl být spironolakton (12,5–50 mg za den), o němž je známo ze studie Pathway 2, že je neúčinnější v léčbě rezistentní hypertenze ve srovnání s placebem a ostatními antihypertenzivy (26). Je také známo, že na spironolakton reagují mnohem lépe oběžní hypertonici než neoběžní, protože oběžní hypertonici mají v organismu daleko vyšší hladinu aldosteronu (viz výše). V případě nesnášenlivosti spironolaktonu je možné použít eplerenon (50–200 mg za den) nebo nahradit tyto inhibitory mineralokortikoidních receptorů kalium šetřícím diuretikem amiloridem v dávce 5–15 mg/den (27).

Pokud je třeba další antihypertenzivum, je možné zvolit do kombinace moxonidin (0,2–0,4 mg za den), který byl prokázán jako velmi účinný v léčbě hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem, nadváhou nebo obezitou. Ve studii CAMUS na souboru více než 4 tisíců pacientů léčených svými praktickými lékaři v Německu bylo zjištěno, že přidání moxonidinu v dávce 0,3–0,6 mg za den vedlo po 8 týdnech léčby k průměrnému poklesu TK o 27/14 mmHg (více u oběžních pacientů), k poklesu tepové frekvence v průměru o 5 tepů/min a k redukci hmotnosti v průměru o 1,4 kg (opět více u oběžních pacientů) (28). U oběžních pacientů s AH je samozřejmě možné podle potřeby zařadit i kardioselektivní beta-blokátory, které jsou indikovány do kombinací především u pacientů s velmi vysokou tepovou frekvencí nebo dalšími kardiovaskulárními onemocněními (např. tachyarytmie, ischemická choroba srdeční apod.).