

v kombinacích vede i k menšímu výskytu nežádoucích účinků než při užívání maximálních dávek v monoterapii. Dvojkombinace základních antihypertenziv je 5x účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léku, což potvrdila rozsáhlá metaanalýza 42 studií (6). Podávání kombinací léčby navíc významně snižuje riziko kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod v porovnání s monoterapií. Nasazení kombinace již od počátku léčby redukuje kardiovaskulární příhody o 34 % (7). Kombinací léčba předchází lékařské inerci a zlepšuje adherenci k léčbě. Podávání fixních kombinací snižuje počet užívaných tablet a zjednodušuje léčebné schéma, což vede u pacientů ke zlepšení compliance s léčbou a předchází svévolnému ukončení léčby ze strany pacientů. Co se týká léčebné inercie, tak jak vyplývá z americké studie, jen v 17 % návštěv v primární péči dochází k intenzifikaci léčby u pacientů, u kterých není krevní tlak v cílových hodnotách (8). Na druhou stranu opožděná intenzifikace léčby o 1,4 měsíce po zjištěné hodnotě vysokého krevního tlaku a prodloužený čas mezi kontrolami vedou ke zvyšování rizika kardiovaskulárních příhod (9). Stran adherence k léčbě, hypertonici, kteří užívají fixní kombinaci v jedné tabletě, ji mají o 21 % vyšší a stejně tak je u nich i vyšší perzistence k léčbě, tedy dlouhodobé setrvávání na dané medikaci (10).

Amlodipin

Amlodipin řadíme mezi dihydropyridinové kalciové blokátory. Jeho hlavním léčebným účinkem je vazodilatace, což vede k poklesu krevního tlaku. Vazodilatace není omezena jen na systémový tepenný systém, ale působí i v koronárním řečišti. Tento efekt využíváme v léčbě anginy pectoris. Amlodipin má velmi dlouhý biologický poločas, zhruba 36 hodin, při opakovaném podání se ale prodlužuje až na 60 hodin. Tento dlouhý biologický poločas je v klinické praxi nesmírnou výhodou. Jednak samozřejmě umožňuje podávání léku pouze 1x denně. Má ale i jiná pozitiva. Mnohdy si totiž pacienti „rádi vybírají lékové prázdniny...“ Reálně to znamená, že odjedou bez léků na chalupu, na služební cestu, nebo jen v roztržitosti zapomenou vzít předepsanou tabletu. Studie, která se zabývala 24hodinovou monitorací krevního tlaku, nám potvrdila, že při vynechání amlodipinu nedochází k výraznému vzestupu krevního tlaku (TK). Pacienti, kteří dlouhodobě užívali amlodipin, vysadili jednu dávku a následně jim byl provedeno 24hodinové monitorování TK. Měření prokázalo, že nedošlo k významnému vzestupu TK. Jak ale vypadala situace, když pacient neužil amlodipin 48 hodin? Překvapivě i zde dlouhodobá monitorace TK prokázala, že odchylka od požadovaných hodnot TK byla minimální (11). Dlouhý biologický poločas je rovněž nesmírně výhodný k udržení TK v ranních hodinách, kdy často dochází k prudkému tlakovému vzestupu a ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, hlavně CMP (11). Amlodipin má ale i další kardioprotektivní vlastnosti, jak nám prokázala řada mortalitních studií. Nejznámější z nich je pravděpodobně studie ASCOT, kdy amlodipin v kombinaci s perindopilem vedl k významnému poklesu kardiovaskulární a celkové mortality (oproti větvi kde byl podáván atenolol s thiazidovým diuretikem) (12). Vliv na kardiovaskulární příhody mohlo mít i snížení centrálního krevního tlaku, což prokázala studie CAFE, která byla podstudii studie ASCOT právě ve větvi, kde byl podáván amlodipin + perindopril (13). Příznivý efekt na kardiovaskulární onemocnění přinesly

i další studie ALLHAT a ACCOMPLISH. Jeden z výsledků studie ALLHAT potvrdil roli blokátoru kalciového kanálu amlodipinu v prevenci ischemické choroby srdeční (14). Studie ACCOMPLISH podobně jako studie ASCOT prokázala, že kombinací léčba amlodipinem a ACE inhibitorem benazeprilem snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu o 20 % při stejném poklesu krevního tlaku proti kombinaci benazeprilu s hydrochlorothiazidem (15). Studie VALUE, která zařadila 15 245 nemocných, porovnávala léčbu valsartanem proti amlodipinu. Zařazení byli nově diagnostikovaní či nedobře kompenzovaní hypertonici s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Amlodipin byl účinnější v poklesu krevního tlaku než valsartan v prvních 6 měsících léčby a méně často vyžadoval kombinací léčbu hypertenze. V amlodipinové větvi byl rovněž nižší výskyt CMP a nového infarktu myokardu oproti valsartanu (16). Další velké studie prokázaly regresi aterosklerózy při podávání amlodipinu. Jednalo se například o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii PREVENT u pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční. Ve studii byly sonograficky hodnoceny aterosklerotické změny na karotidách a v koronárním řečišti při koronarografii. Pacienti, kteří užívali amlodipin, měli nižší výskyt hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris, nebyla u nich tak často potřebná revaskularizace myokardu a měli výrazně nižší počet kardiovaskulárních příhod oproti placebo. Při ultrasonografii karotid bylo prokázáno ovlivnění cévní stěny a snížení poměru intima/media ve větvi léčené amlodipinem (17). Ve studii CAMELOT byli pacienti randomizováni k podávání amlodipinu, enalaprilu či placebo. Do studie bylo zařazeno 1 991 pacientů, kteří měli angiograficky dokumentovanou ICHS (> 20 % stenóza při koronarografii) a zároveň diastolický krevním tlak < 100 mm Hg. Pacienti byli sledováni i pomocí koronarografie s intravaskulárním ultrazvukem (IVUS). Studie trvala 2 roky. Ve skupině pacientů, kterým byl podáván amlodipin, prokázal IVUS zpomalení progresu aterosklerózy (18). Výše uvedené studie se věnovaly vlivu amlodipinu na aterosklerózu cév. Existuje však nějaká studie, která by ověřila jeho pozitivní vliv na endoteliální dysfunkci? Ano, existuje. Práci, která se věnovala této otázce, byla multicentrická placebem kontrolovaná studie AWALON-AWC. Funkce endotelu byla hodnocena měření poddajnosti cévní stěny pomocí snímání pulzové vlny na arteria radialis. Pacienti byli randomizováni k podávání kombinací léčby amlodipinu s atorvastatinem nebo monoterapii oběma léky proti placebo. Po 8 týdnech podávání bylo zjištěno zvýšení poddajnosti malých arterií při kombinací léčbě o 19,3 % a u samotného amlodipinu o 11,7 %. U větších arterií se více uplatňoval vliv samotného amlodipinu, protože poddajnost větších arterií je více ovlivněna vyšší krevního tlaku. Terapie amlodipinem snižuje tzv. wall-shear stress, tedy skluzné napětí, které poškozuje endoteliální buňky při hypertenzi a vede k endoteliální dysfunkci (19). Amlodipin je metabolicky neutrální, protože neovlivňuje lipidový ani glycidový metabolismus, proto je možné jej bez obav podávat například pacientům s metabolickým syndromem.

Bisoprolol

Dříve než se cíleně budu věnovat bisoprololu, zastavím se obecně u beta-blokátorů (BB). Jen na málo léků bylo v léčbě hypertenze nahlíženo tak kontroverzně, jak tomu bylo právě u BB. V roce 2006 je autoři britských guidelines (NICE) odsunuli z léků první volby u ne-