

s mírnou hypertenzí a současně s nízkým KV rizikem a starších křehkých osob je doporučeno použít v prvním kroku monoterapii. U všech ostatních pacientů by měla být léčba zahájena rovnou dvoukombinací, a to nejlépe fixní. Tato strategie je upřednostňována před podáním jednoho léčiva ve vysoké dávce. Navýšení dávky nebo přidání dalšího léčiva do trojkombinace by se mělo provádět s odstupem 4–6 týdnů (3, 4). Důvodů pro fixní kombinaci je hned několik:

1. Krevní tlak je regulován vícero patofyziologickými mechanismy, přičemž ústřední roli hrají ledviny. Většina pacientů proto potřebuje kombinaci minimálně dvou antihypertenziv se vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku.
2. Kombinační terapie vede rychleji k dosažení optimální kontroly krevního tlaku. Doporučení České společnosti pro hypertenzi z roku 2022 nově apelují na důležitost dosažení kontroly krevního tlaku do 3 měsíců, a to k hodnotám kolem 130/80 mmHg (3). Ke každému pacientovi je však potřeba přistupovat individuálně s ohledem na komorbiditu, toleranci léčby a křehkost.
3. Fixní kombinace léčiv vede v neposlední řadě k zjednodušenému dávkovacímu schéma-

matu a nižšímu celkovému počtu užívaných tablet. Není tedy překvapením, že pacienti užívající fixní kombinaci mají vyšší adherenci a dlouhodobou perzistenci k léčbě, a jsou také v menším riziku hospitalizace oproti volné kombinaci léčiv (20, 21).

Dle posledních doporučení České společnosti pro hypertenzi by v iniciálním kroku léčby měly být vždy základem dvojkombinace blokátor systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s blokátorem kalciového kanálu (BKK) nebo thiazidovým diuretikem. Nadále však zůstává nejvíce preferovanou dvojkombinací ACE-I s BKK (3). Pro klinickou praxi je významnou výhodou této kombinace komplementarita jejího efektu na pokles krevního tlaku, která je prokazatelně spojena s dlouhodobým snížením KV rizika a mortality, a to až v horizontu 20 let (13, 14, 16). Široká paleta fixních kombinací s perindopilem umožňuje snadnou titraci a intenzifikaci léčby až do trojkombinace se zachováním pouze jedné užívané tablety. Použití betablokátorů je vyhrazeno pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním a fibrilací síní či jinými tachyarytmiemi, a pro mladé ženy plánující graviditu.

Závěr

Terapie arteriální hypertenze by měla být vedena takovými léčivy, která vedou k jednoznačnému a prokazatelnému poklesu KV rizika a celkové mortality. Inhibitory ACE (a zejména perindopril) disponují daty z řady morbiditálních studií, která potvrzují jejich dlouhodobé kardioprotektivní vlastnosti, a to až po dobu 20 let. Metaanalýza, která porovnávala účinky ACE-I a AT1 blokátorů u hypertoniků, dospěla k závěru, že zatímco ACE-I snižují celkovou mortalitu, AT1 blokátory efekt na celkovou mortalitu nemají. Mimořádný efekt ACE-I na KV prognózu je vysvětlován zvýšenou hladinou cirkulujícího bradykininu a současně omezením nadměrné aktivace AT2 a AT4 receptorů. Celkově tak ACE-I významně přispívají k zachování kontinuity endotelu, omezení progresu aterosklerózy a remodelace myokardu. Důležitým předpokladem efektivní kontroly krevního tlaku je léčbu zbytečně neodkládat, používat u většiny nemocných rovnou kombinaci preparátů, a to nejlépe fixní, a léčbu včas titrovat nebo intenzifikovat. Nejvíce preferovanou dvoukombinací je podávání ACE-I s blokátory kalciových kanálů, a to díky svému komplementárnímu antihypertenznímu efektu, dobré toleranci a evidenci o dlouhodobém zlepšení KV prognózy.

LITERATURA

1. Český statistický úřad. Zemřelí podle zkráceného seznamu příčin smrti v ČR, krajích a okresech – 2013–2022.
2. Cifkova R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. 30-year trends in blood pressure, prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the Czech Republic. The Czech MONICA and Czech post-MONICA studies. *J Hypertens*. 2019;37:e47.
3. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2022. *Vnitřní lékařství*. 2012 Oct;58(10):785–801.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
5. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. PMID: 34458905.
6. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, 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. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088–97. doi: 10.1093/eurheartj/ehs075. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22511654; PMCID: PMC3418510.
7. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2014;174:773–785.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines

- on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–477.
10. Lévy BI, Mourad JJ. Renin Angiotensin blockers and cardiac protection. From basis to clinical trials. *Am J Hypertens*. 2022 Apr 2;35(4):293–302.
11. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3:15–29.
12. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study; PERTINENT. *Cardiovasc Res*. 2007;73:237–246.
13. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J*. 2010 May;159(5):795–802.
14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906.
15. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in

- patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829–40.
16. Gupta A, Whiteley W, Godec T, et al. Long term benefits of blood pressure treatment on the incidence of atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular morbidity and mortality: 20-years follow-up of ASCOT-LEGACY. *J Hypertens*. 2021;39:e8.
17. Fortini F, Vecieli Dalla Sega F, Marracino L, et al. Well-Known and Novel Players in Endothelial Dysfunction: Updates on a Notch(ed) Landscape. *Biomedicines*. 2021 Aug 11;9(8):997. doi: 10.3390/biomedicines9080997. PMID: 34440201; PMCID: PMC8393382.
18. Awad K, Zaki M, Mohammed M, et al. Effect of the Renin-Angiotensin System Inhibitors on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc*. 2022 Oct;97(10):1808–1823.
19. Lee JG, Joo SG, Kim SY, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers on clinical outcomes in hypertensive patients with acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2023 Mar 9;18(3):e0281460.
20. Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. *Current medical research and opinion*. 2017 Oct;33(10):1783–1787.
21. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2018 Jun 11;15(6):e1002584. doi: 10.1371/journal.pmed.1002584. PMID: 29889841; PMCID: PMC5995349.