

Fixní kombinace trandolaprilu a verapamilu pro management arteriální hypertenze

Jitka Mlíková Seidlerová

Kombinační léčba hypertenze je standardem pro většinu pacientů. Trandolapril blokuje funkci cirkulujícího i tkáňového angiotenzin konvertujícího enzymu, čímž brání přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II. To má za následek snížení vazokonstrikce, pokles tvorby aldosteronu a vzestup hodnoty plazmatického reninu. Verapamil snižuje vstup vápníku do buněk a tím vede k dilataci periferních tepen a ke snížení systémové vaskulární rezistence. Také vede k dilataci koronárních tepen. Kombinace těchto dvou látek je účinnější než monoterapie pomocí jedné z nich. Výhodou této kombinace je její výborný efekt na metabolické parametry, z čehož vyplývá její výhodné použití u pacientů s diabetes mellitus, metabolickým syndromem a u obézních osob. V neposlední řadě je třeba zmínit efekt na snížení proteinurie a na snížení rizika rozvoje albuminurie.

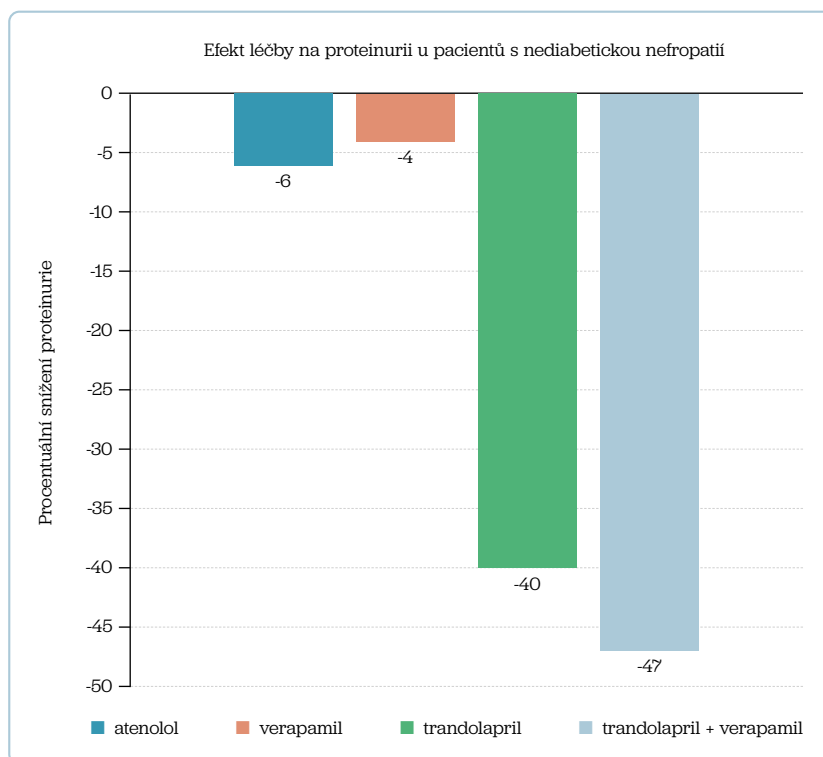
Léčba arteriální hypertenze

Současná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze se shodují, že naprostá většina hypertoniků potřebuje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) kombinační léčbu.¹⁻³ Monoterapie je vyhrazena pouze pro nemocné s mírnou hypertenzí a pro křehké pacienty. Většina nemocných potřebuje k dosažení cílových hodnot

TK 2–4 antihypertenziva. Čím více komorbidit nemocný má a čím těžší je jeho hypertenze, tím vyšší bývá počet antihypertenziv. Využití fixních lékových kombinací má být jasně preferovanou strategií, protože zvyšuje dlouhodobou adherenci k léčbě o 20–30 %.

Hlavním pilířem farmakologické léčby hypertenze jsou látky ze základní skupiny antihypertenziv. Základní

proto, že mají nejvíce dat o své účinnosti s ohledem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Patří sem: blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a sartany, sulfonamidová diuretika, blokátory kalciových kanálů a betablokátory. U všech antihypertenziv bychom měli volit látky s delším poločasem, které lze dávkovat jednou denně a u nichž navíc existují důkazy,



Obr. 1 Efekt kombinace léčby trandolapril + verapamil na proteinurii u pacientů s nediabetickou nefropatií

Podle odkazu 13

že příznivě ovlivňují kardiovaskulární morbiditu, respektive mortalitu.

flutteru síní (v těchto případech hrozí spuštění komorové tachykardie).

Verapamil

Verapamil patří mezi non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů. Primárním hemodynamickým účinkem je vazodilatace s následným snížením TK. Verapamil zvyšuje koronární perfuzi i periferní vazodilataci a zpomaluje vedení v sinoatriálním i v atrioventrikulárním uzlu. V indikaci arteriální hypertenze používáme formu s prodlouženým uvolňováním (slow-release, SR).

Kontraindikacemi podávání verapamilu jsou:

- AV blok II. nebo III. stupně (neplatí pro pacienty s kardiostimulátorem),
- syndrom chorého sinu (neplatí pro pacienty s kardiostimulátorem),
- srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí (EF LK < 35 %),
- přítomnost akcesorní dráhy, např. WPW syndrom, u fibrilace nebo

Trandolapril

Je to dlouhodobě působící inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). ACEI snižují TK snížením periferního cévního odporu. Snižují koronární rezistenci a dotížení (afterload) levé srdeční komory. Jejich působením dochází k dilataci zejména eferentních arteriol v ledvinách, klesá proteinurie, zpomaluje se progres diabetické nefropatie. Inhibitory ACE vedou k regresi hypertrofie myokardu i intersticiálního a perivaskulárního kolagenu u hypertrofického srdce. Ve studii VHAS bylo také prokázáno příznivé ovlivnění karotických aterosklerotických plátů.⁴

Kontraindikacemi podávání trandolaprilu jsou:

- angioneurotický edém v anamnéze spojený s podáváním ACEI,
- bilaterální významná stenóza renálních tepen,
- těhotenství (2. a 3. trimestr).

Kombinace trandolaprilu a verapamilu

Kombinace těchto dvou látek má mnohem výraznější efekt na TK než monoterapie jednou z těchto molekul.⁵ Toto zjištění odpovídá velmi známé metaanalýze 42 studií u téměř 11 000 hypertoniků, kde bylo jasně doloženo, že přidání jiného antihypertenziva ke stávající monoterapii je účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho antihypertenziva v monoterapii.⁶ Ve většině studií s touto kombinací u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí nebyl zjištěn významný pokles srdeční frekvence.⁷

Byl prokázán pozitivní efekt na zlepšení arteriálních funkcí, jako je tuhost velkých tepen.⁷ Dále byl prokázán příznivý vliv na redukci hypertrofie levé komory srdeční,⁷ což je rizikový faktor pro rozvoj srdečního selhání, ischemické choroby srdeční a vzniku arytmií. Tato kombinace je také bezpečná a účinná u starších nemocných (> 65 let).⁸

Velkou výhodou této kombinace je její příznivý metabolický účinek. Ve studii STAR u nemocných s hypertenzí a porušenou glukózovou tolerancí byla tato kombinace po jednom roce léčby spojena s nižším rizikem vzniku diabetes mellitus ve srovnání s nemocnými, kterým byla podávána kombinace losartanu s hydrochlorothiazidem (11,0 % vs. 26,6 %).⁹

Efekt na krevní tlak

V několika studiích byl sledován efekt kombinace trandolaprilu na 24hodinový TK.^{10,11} Ve studii VeraTran byl prokázán 24 hodin trvající pokles TK¹⁰ a výborný účinek na potlačení patologicky vysokého ranního vzestupu TK.

Pro koho je kombinace trandolaprilu a verapamilu vhodná?

Cílem léčby arteriální hypertenze je snížení kardiovaskulárního rizika. Je tedy třeba volit účinnou a bezpečnou farmakoterapii tak, aby došlo k poklesu TK na cílové hodnoty a zároveň nejlépe vůbec nedošlo ke zhoršení rizikových faktorů (hyperglykemie,

hyperurikemie, lipidogram), ale aby raději bylo dosaženo jejich pozitivního ovlivnění. Takový požadavek splňuje kombinace trandolaprilu s verapamilem výborně.

Hypertenze a diabetes mellitus – kombinace má příznivý efekt na metabolické parametry. Ve studii u diabetiků 2. typu podávání kombinace trandolaprilu a verapamilu nevedlo ke zhoršení kontroly diabetu.¹¹ Tato kombinace také snižuje albuminurii, respektive prodlužuje dobu, ve které dojde k přechodu do trvalé albuminurie, jak bylo prokázáno ve studii BENEDICT.¹²

Hypertenze a nediabetická nefropatie – u těchto nemocných vedla kombinace trandolaprilu a verapamilu k významnému snížení proteinurie.¹³ Po 24 měsících léčby došlo ve skupině pacientů léčených touto kombinací k poklesu proteinurie ze 4,2 g/24 h na 1,9 g/24 h (**obr. 1**).¹³

Hypertenze a angina pectoris – blokátory kalciových kanálů patří dnes již

ke standardní farmakoterapii ischemické choroby srdeční. Základem jejich účinku je dilatace koronárních tepen, prevence spasmů a rozvoj kolaterál, snížení spotřeby kyslíku v myokardu (v důsledku poklesu TK, dotížení a stažlivosti), redistribuce krve do ischemických oblastí, přímý antiischemický účinek i ovlivnění apoptózy. Další indikací je tzv. syndrom X, tedy stenokardie při normálním koronarografickém nálezu. Ve studii INVEST u 22 576 nemocných po infarktu myokardu byla léčba založená na verapamilu spojena se stejným výskytem úmrtí, reinfarktů či cévních mozkových příhod jako léčba založená na atenololu.¹⁴ Při léčbě verapamilem však bylo o 15 % sníženo riziko rozvoje diabetes mellitus.

Hypertenze a obezita – použití trandolaprilu a verapamilu snižuje riziko rozvoje diabetu¹⁴ a nevede ke zhoršování hyperurikemie. Oba tyto stavy jsou častými komorbiditami u obézních osob.

Hypertenze a metabolický syndrom – výhodné je použití této kombinace u pacientů s nepříznivým metabolickým profilem.

Závěr

Fixní lékové kombinace výrazně zvyšují komfort nemocného a zabraňují nevhodné kombinaci léčiv, včetně snížení výskytu a intenzity závažných nežádoucích účinků. Kombinace trandolaprilu a verapamilu je léty odzkoušenou kombinační léčbou vhodnou pro celou řadu našich hyperteniků. Jen pro upřesnění, typický český hypertenik je obézní, s metabolickým syndromem nebo s diabetes mellitus. Právě pro tyto nemocné je kombinace trandolaprilu a verapamilu ideální.

Prof. MUDr. Jitka Mlíková Seidlerová, Ph.D.

2. interní klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni
E-mail: seidlerovaji@fnplzen.cz

Literatura

1. Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze Kardiovaskulární Prevence 2022 (Supplementum): 1–25.
2. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens 2023;41:1874–2071.
3. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J 2024;45:3912–4018.
4. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palù C, et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998;16:1667–1676.
5. DeQuattro V, Lee D, Messerli F. Efficacy of combination therapy with trandolapril and verapamil sr in primary hypertension: a 4 x 4 trial design. The Trandolapril Study Group. Clin Exp Hypertens 1997;19:373–387.
6. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009;122:290–300.
7. Muijsers RB, Curran MP, Perry CM. Fixed combination trandolapril/verapamil sustained-release: a review of its use in essential hypertension. Drugs 2002;62:2539–2567.
8. Holzgreve H, Compagnone D, Zilles P. Verapamil SR/trandolapril combination therapy for the elderly hypertensive patient. German VeraTran Hypertension Study Group. J Hum Hypertens 1999;13:61–67.
9. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2006;29:2592–2597.
10. Veratran Study Group. Effects of verapamil SR, trandolapril, and their fixed combination on 24-h blood pressure: the Veratran Study. Am J Hypertens 1997;10(5 Pt 1):492–499.
11. Fernández R, Puig JG, Rodríguez-Pérez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. J Hum Hypertens 2001;15:849–856.
12. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. J Am Soc Nephrol 2006;17(4 Suppl 2):S90–97.
13. PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. J Hypertens 2002;20:729–737.
14. Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). Eur Heart J 2008;29:1327–1334.