proLékaře.cz | 25.11.2026

Kombinační léčba antihypertenzivy a hypolipidemiky

Combination treatment with antihypertensive and hypolipidemic drugs

Jan Václavík

I. Interní klinika – kardiologická FN a LF UP Olomouc

✉ **doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D. FESC** | vaclavik.j@centrum.cz | www.fnol.cz

Kľúčové slová/Klíčová slova
arteriální hypertenze
dyslipidemie
fixní kombinace
kardiovaskulární příhody
léčba

Key words
arterial hypertension
dyslipidemia
fixed combinations
cardiovascular events
treatment

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
20. 4. 2017
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
17. 5. 2017

Abstrakt
Dyslipidemie je přítomna u každého druhého pacienta s arteriální hypertenzí a je nejčastějším přídatným rizikovým faktorem. Důkazy o prospěšnosti snižování cholesterolu u hypertoniků přinesly studie ASCOT a HOPE-3. Současná léčba hypertenze a dyslipidemie snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod výrazněji než léčba pouze jednoho z těchto onemocnění. Mírné dlouhodobé snížení krevního tlaku a LDL-cholesterolu má potenciál výrazně snížit výskyt kardiovaskulárních příhod. K dosažení lepší adherence pacientů k léčbě a lepší kontroly rizikových faktorů je vhodné zvážit použití fixních kombinací.

Abstract
Dyslipidemia is present in every other patient with arterial hypertension and is the most common additional risk factor. The evidence of the benefit of cholesterol lowering in hypertensive patients was provided by the ASCOT and HOPE-3 trials. Concurrent treatment of hypertension and dyslipidemia reduces the incidence of cardiovascular events significantly more than treating only one of these diseases. A mild long-term reduction in blood pressure and LDL cholesterol has a potential to significantly reduce the incidence of cardiovascular events. To ensure better adherence of patients to treatment and to achieve better control of risk factors, use of fixed combinations should be considered.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění mají multifaktoriální etiologii. Různé kardiovaskulární (KV) rizikové faktory, jako např. arteriální hypertenze, dyslipidemie nebo diabetes mellitus, se často u pacientů vyskytují současně, vzájemně potencují své nepříznivé účinky na organizmus, a zvyšují tím riziko vzniku KV-příhod. Současné klinické doporučené postupy proto zdůrazňují důležitost multifaktoriálního přístupu ke snížení KV-rizika, jehož podstatou je důsledné léčebné ovlivnění všech přítomných rizikových faktorů [1,2].

Dyslipidemie je u pacientů s hypertenzí nejčastějším přídatným rizikovým faktorem. Celosvětově je přítomna u 49 % hypertoniků, v severní Evropě u 53 %, v Severní Americe dokonce u 64 % pacientů s hypertenzí [3]. Diabetes mellitus je přítomen u 29 % hypertoniků, kouří 39 %, ICHS je přítomna u 25 % pacientů s hypertenzí, ischemická choroba periferních tepen u 5 % a CMP prodělalo 5 % hypertoniků [3].

Přítomnost hypercholesterolemie s celkovým cholesterolem > 7 mmol/l u hypertoniků zdvojnásobuje jejich 5leté riziko výskytu KV-příhod [4]. Každé zvýšení celkového cholesterolu o 0,6 mmol/l zvyšuje riziko koronárních příhod o 27 % a tato asociace je poměrně konstantní pro hodnoty celkového cholesterolu v širokém rozmezí 4,0 až 9,0 mmol/l [4].

Proč ovlivňovat krevní tlak a cholesterol současně?

K tomu, abychom dosáhli vysokého účinku preventivní intervence, je zapotřebí působit na co nejširší populaci. Bylo prokázáno, že agresivní farmakologická intervence (zahrnující statiny, betablokátory, ACE-inhibitory a aspirin) zaměřená na 6 % pacientů s nejvyšším KV-rizikem dokáže snížit v celé populaci výskyt KV-příhod nejvýše o 11 % [5]. Oproti tomu mírné 10% snížení hladiny cholesterolu a krevního tlaku v celé populaci by vedlo k mnohem výraznějšímu poklesu KV-příhod o 45 % [5].

proLékaře.cz | 25.11.2026

Další důkazy o tom, že efekt současného snížení krevního tlaku (TK) a cholesterolu je multiplikativní, přinesla nová rozsáhlá klinicko-genetická studie, jejíž výsledky byly poprvé prezentovány na kongresu Evropské kardiologické společnosti (ESC) v roce 2016. Tato studie zahrnula 102 773 osob z prospektivních kohortových studií a studií případů a kontrol, u kterých bylo vyšetřeno 46 polymorfizmů ovlivňujících hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) a 33 polymorfizmů ovlivňujících krevní tlak [6]. Na základě toho, zda pacienti měli v důsledku genetické predispozice krevní tlak a LDL-C nad nebo pod mediánem, byli pacienti rozděleni do 4 skupin (referenční, s nižším systolickým TK, s nižším LDL-C a s nižším systolickým TK i LDL-C).

Díky tomu mohla být hodnocena celoživotní expozice nižšímu TK nebo cholesterolu a porovnána s výskytem KV-příhod během života pacientů. Rozdíly mezi skupinami nebyly velké – pacienti s vrozeně vyšším krevním tlakem měli průměrný systolický tlak krve (STK) 128,2 oproti 125,1 mm Hg pacientům s nižším TK, pacienti s vrozeně vyšším a nižším cholesterolem průměrné hodnoty LDL-C 3,5 vs 3,16 mmol/l [6].

Celoživotní expozice pacientů LDL-C nižšímu o 0,31 mmol/l vedla ke snížení rizika KV-příhod o 24 %, celoživotní expozice o 3 mm Hg nižšímu systolickém krevnímu tlaku snižovala výskyt KV-příhod o 18 %. Kombinace celoživotně mírně nižšího cholesterolu i krevního tlaku měla multiplikativní efekt a vedla k významné 46% redukci výskytu KV-příhod (viz graf 1) [6]. Efekt byl obdobný tomu, jakého bylo předtím dosaženo v „krátkodobých" (několik let trvajících) randomizovaných studiích s farmakologicky dosaženým snížením LDL-C o 1 mmol/l nebo TK o 10 mm Hg.

Tato studie prokázala, že jak LDL-C, tak i STK mají nezávislý, multiplikativní a kauzální vliv na riziko KV-příhod. Dlouhodobé mírné snížení TK a LDL-C má potenciál dramaticky snížit celoživotní riziko kardiovaskulárních příhod. Pokud by pacientům byl celoživotně snížen LDL-C o 1 mmol/l a současně STK o 10 mm Hg, vedlo by to k velmi výraznému snížení jejich celoživotního rizika kardiovaskulárních příhod a úmrtí o 86 % (odds ratio 0,139, 95% CI 0,114–0,170) [6]. Autoři studie proto doporučují organizovat preventivní programy snižující hodnoty TK a LDL-C již od časné dospělosti.

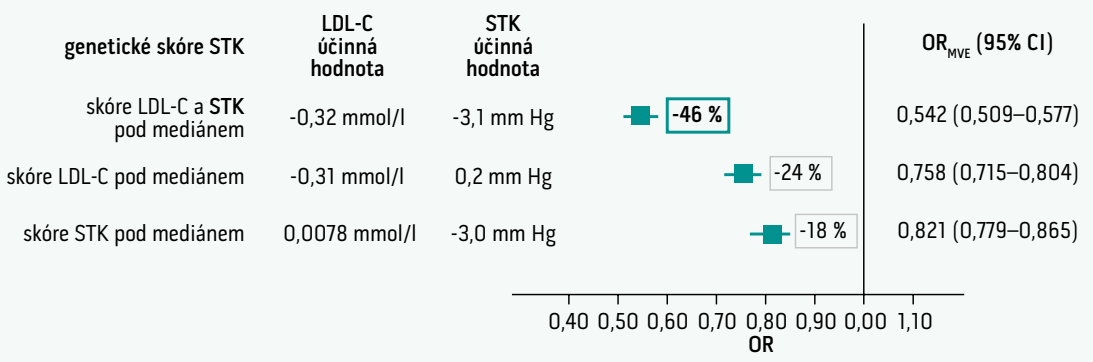
Důkazy z klinických studií o prospěšnosti snižování cholesterolu u hypertoniků

Jednou z prvních velkých klinických studií, ve které bylo současně hodnoceno snižování cholesterolu a krevního tlaku, byla studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Tato studie měla takzvaný 2 × 2 design, aby umožnila testovat 2 hypotézy. Více než 19 000 pacientů s arteriální hypertenzí bylo randomizováno k užívání 2 různých antihypertenzních terapeutických režimů (kombinace atenolol + thiazidové diuretikum a kombinace perindopril + amlodipin). Pacientům s celkovým cholesterolem > 6,5 mmol/l byla nasazena hypolipidemická léčba, zbývajících více než 10 000 pacientů s celkovým cholesterolem ≤ 6,5 mmol/l bylo randomizováno k užívání 10 mg atorvastatinu nebo placeba [7].

Lipidová větev studie ASCOT (ASCOT LLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm) byla předčasně ukončena po 3,3 letech průměrného sledování. Po 1 roce léčby byl atorvastatinem oproti placebu snížen celkový cholesterol a LDL-C o 1,3 mmol/l a 1,2 mmol/l (relativní pokles o 24 % a 35 %), na konci studie byly rozdíly mezi skupinami 1,0 mmol/l a 1,0 mmol/l (relativní snížení o 19 % a 28 %). Primární cíl – výskyt infarktu myokardu nebo úmrtí na ICHS byl atorvastatinem ve srovnání s placebem významně snížen o 36 % (hazard ratio 0,64, CI 0,5–0,83, p = 0,005), graf 2 [7].

Pozdější analýza srovnala účinky statinové léčby v obou větvích antihypertenzní léčby a došla k překvapivému zjištění: u pacientů užívajících kombinaci perindoprilu a amlodipinu vedlo přidání atorvastatinu k výraznějšímu snížení výskytu koronárních příhod o 53 % (p < 0,0001), zatímco u pacientů užívajících atenolol a bendroflumethiazid poklesly po atorvastatinu koronární příhody pouze o 16 %

Graf 1. Celoživotní efekt mírně nižších hodnot LDL-cholesterolu a systolického krevního tlaku a kombinace obou na redukci kardiovaskulárních příhod



proLékaře.cz | 25.11.2026

(p = ns) [8]. Ukazuje to na možnou synergii mezi atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem, kterou ovšem bude nutné ověřit v dalších klinických studiích.

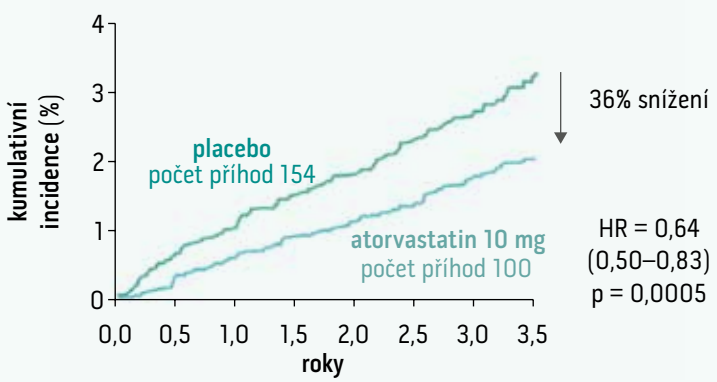
Další studií hodnotící současnou antihypertenzní a hypolipidemickou léčbu v primární prevenci byla nedávno publikovaná studie HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Byli do ní zařazováni pacienti bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, muži ve věku > 55 let a ženy > 65 let, kteří měli alespoň jeden další rizikový faktor: zvýšený poměr pas/boky (> 0,85 u žen a > 0,9 u mužů), kouřili, měli nízkou hladinu HDL-C (< 1,0/< 1,3 mmol/l muži a ženy), prediabetes nebo diabetes mellitus 2. typu (DM2T) při dodržování diety, pozitivní rodinnou anamnézu předčasných KV-příhod nebo počínající nefropatii (albuminurie, kreatinin > 124 μmol/l nebo odhadovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min) [9]. Většina pacientů měla alespoň 2 z těchto rizikových faktorů. Zajímavé je, že pacienti mohli být do studie zařazeni bez ohledu na hodnoty celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu nebo krevního tlaku.

Pacienti byli randomizováni ke dvěma intervencím současně: k hypolipidemické léčbě (rosuvastatin 10 mg nebo placebo) a antihypertenzní léčbě (fixní kombinace kandesartan/hydrochlorothiazid 16/12,5 mg nebo placebo).

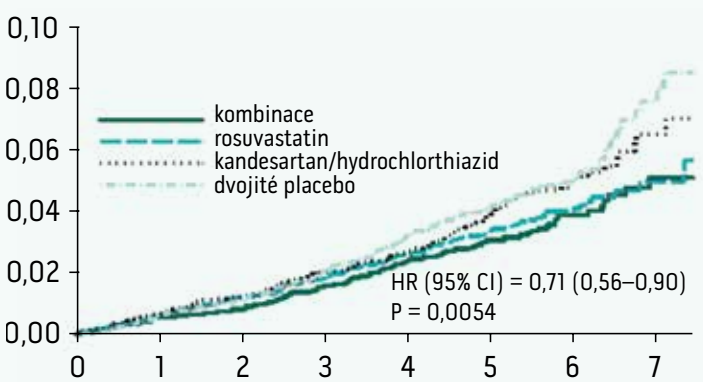
Jako účinná se ukázala pouze hypolipidemická léčba, která vedla oproti placebu k průměrnému snížení LDL-C o 0,89 mmol/l (o 26,5 %). Během následujících 5,6 let sledování došlo k významnému snížení výskytu KV-příhod ve statinové větvi o 24 % (absolutní riziko sníženo z 4,8 % na 3,7 %, p = 0,002) [10]. K zabránění jedné KV-příhody tedy bylo zapotřebí léčit 72 pacientů po dobu 5,5 let (NNT – number needed to treat). Preventivní účinek statinové léčby byl stejný ve všech podskupinách bez ohledu na výši vstupního KV-rizika, hodnoty sérových lipidů, CRP, TK nebo etnikum.

Průměrný vstupní TK při zařazení do studie byl 138/82 mm Hg. Většina pacientů tedy neměla hypertenzi, pouze prehypertenzi. Antihypertenzní léčba vedla oproti placebu k průměrnému poklesu TK o 6,2/3,2 mm Hg, což

Graf 2. Výskyt nefatálního infarktu myokardu a fatálních kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených atorvastatinem a placebem ve studii ASCOT



Graf 3. Výskyt KV-příhod (kombinace výskytu nefatálního infarktu myokardu, nefatálních CMP a úmrtí z KV-příčin) ve studii HOPE-3



proLékaře.cz | 25.11.2026

ale nepřineslo významné snížení KV-příhod (4,1% vs 4,4 %, p = 0,40) [11]. Přínos antihypertenziv byl zaznamenán pouze u třetiny pacientů s nejvyšším STK >143 mm Hg při zařazení (průměrně 154 mm Hg).

Souhrnné výsledky studie jsou shrnuty v grafu 3. Kombinace statinu a antihypertenzní léčby vedla oproti skupině dostávající dvě placeba k významnému 29% snížení výskytu KV-příhod (p < 0,01) [9]. Výskyt infarktu myokardu byl kombinovanou léčbou snížen o 45 %, výskyt akutních CMP o 44 %. Z Kaplan-Meierových křivek je ale jasně zřetelné, že k redukci KV-příhod došlo pouze ve skupinách užívajících statin.

Studie HOPE-3 potvrzuje v současnosti platná doporučení ESH/ESC z roku 2013, která doporučují neindikovat antihypertenziva pacientům s prehypertenzí (TK v rozmezí 130–140/80–90 mm Hg) [1], protože v této studii vykazovaly osoby se středně vysokým KV-rizikem a normálním TK přínos pouze z podávání statinu, nikoliv z antihypertenzní léčby. Osoby se středně vysokým KV-rizikem a hypertenzí, které dosud neprodělaly infarkt myokardu, mají dle studie HOPE-3 prospěch z nasazení kombinace statinu a antihypertenziv.

Odhaduje se, že kritéria pro zařazení do studie HOPE-3 by splnily asi tři čtvrtiny všech mužů ve věku nad 55 let a žen nad 65 let. Pokud by pacient podle současných tabulek SCORE měl 10leté riziko úmrtí na KV-příhodu 4% nebo nižší, ale byl by u něj přítomen některý z výše uvedených rizikových faktorů, měl by lékař na základě těchto nových poznatků nasazení statinu zvážit. I současná guidelines totiž doporučují zvažovat při hodnotě LDL-C > 2,6 mmol/l nasazení statinu u pacientů s rizikem SCORE ≥ 1 % a < 5 %, pokud se LDL-C nedaří snížit nefarmakologickými opatřeními [2].

Využití fixních kombinací v léčbě hypertenze a dyslipidemie

V poslední době se stále více ukazuje, že adherence pacientů k léčbě je zásadním faktorem, který rozhoduje o úspěšnosti léčby a účinnosti prevence kardiovaskulárních příhod [12].

Pojmy adherence a kompliance používají lékaři v dnešní době vesměs jako synonyma. Termín nonkompliance, který byl tradičně projevem paternalistického pohledu na pacienty odmítající se řídit „nařízeními lékaře", začíná být považován za obsoletní a začíná být nahrazován pojmem adherence, jenž označuje spolupráci na základě shody, která musí existovat mezi pacientem a lékařem [12].

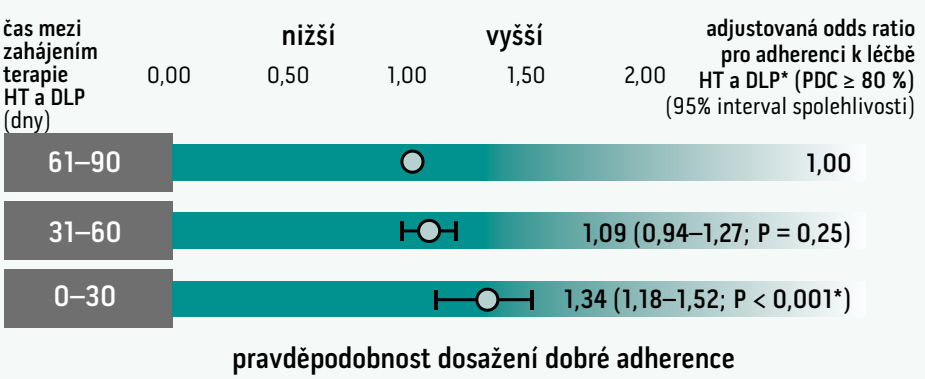
Adherenci nemocných k farmakoterapii ovlivňuje řada faktorů, zejména jejich motivace k léčbě, počet užívaných léků, počet denních dávek, účinnost léčby a také případný výskyt nežádoucích účinků [13]. Bylo prokázáno, že čím více antihypertenziv a čím více denních dávek pacienti užívají, tím je jejich adherence k léčbě nižší [14]. Ve velké kohortě pacientů z USA byla nejvyšší adherence pacientů užívající 1 lék (77,2 %) a klesala při užívání režimu skládajícího se ze 2 (69,7 %), 3 (62,9 %) a 4 léků (55 %) [14].

Ve velké americké studii zahrnující více než 8 000 pacientů po zahájení antihypertenzní i hypolipidemické medikace adherence k léčbě v čase velmi rychle klesala – po 3 měsících bylo k léčbě plně adherentních 44,7 %, po 6 měsících 35,9 % a po 12 měsících pouze 35,8 % pacientů [15]. Ukázalo se, že pokud byla antihypertenzní a hypolipidemická léčba zahájena současně, adherence pacientů se tím významně, o 34 %, zlepšovala (graf 4).

V praxi je možné zlepšit adherenci pacientů k léčbě kromě volby účinných a dobře tolerovaných antihypertenziv zejména zjednodušením léčebného režimu, což umožňují fixní kombinace antihypertenziv. Metaanalýzy prokázaly, že použití fixních kombinací u hypertoniků snižuje riziko nonkompliance o 26 % oproti podávání volných kombinací léčiv a daří se s nimi dosahovat lepší kontroly hypertenze [16,17]. Z těchto důvodů poslední evropská guidelines upřednostňují podávání antihypertenziv ve fixních kombinacích [1].

Výsledky studie UMPIRE (Use of a Multidrug Pill In Reducing Cardiovascular Events) prokázaly, že fixní kombinace statinu a 2 antihypertenziv oproti běžné medikaci zlepšuje adherenci pacientů k léčbě o 33 % a vede také oproti běžné medikaci k významné redukci rizikových faktorů – snížení

Graf 4. Současné zahájení léčby hypertenze a dyslipidemie zlepšuje adherenci k oběma režimům



proLékaře.cz | 25.11.2026

STK o 2,6 mm Hg i LDL-C o 0,11 mmol/l ($p < 0,001$ pro obě hodnoty) [18]. Ještě výraznější efekt byl pozorován u pacientů s nízkou adherencí k léčbě, u kterých fixní kombinace zvýšila v průběhu studie adherenci z 23 % na 77 % a redukovala oproti běžné léčbě STK o 4,9 mm Hg a LDL-C o 0,17 mmol/l [18].

Na konci loňského roku se na českém trhu objevila první fixní trojkombinace obsahující atorvastatin a dvě antihypertenziva perindopril a amlodipin, dostupná v 5 různých kombinacích sil účinných látek [19]. Její nasazení je na základě výše uvedených dat vhodné zvážit u pacientů s arteriální hypertenzí a dyslipidemií, kteří na stávající monoterapii nebo dvojkombinaci antihypertenziv a statinu nedosahují cílových hodnot krevního tlaku či LDL-cholesterolu, a to obzvlášť v tom případě, pokud máme podezření na jejich horší adherenci k léčbě.

Závěr

Dyslipidemie je nejčastějším přídatným rizikovým faktorem přítomným u každého druhého hypertonika. Studie poslední doby potvrdily, že současná léčba hypertenze a dyslipidemie snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod výrazněji než léčba pouze jednoho z těchto onemocnění. I malé dlouhodobé snížení krevního tlaku a LDL-cholesterolu má potenciál výrazně snížit celoživotní riziko kardiovaskulárních příhod. K zajištění lepší adherence pacientů k léčbě a dosažení lepší kontroly rizikových faktorů je vhodné využití fixních kombinací.

Literatura

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the 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). J Hypertens 2013; 31(7): 1281–1357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>.

2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016; 37(39): 2315–2381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.

3. Thoenes M, Bramlage P, Zhong S et al. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. Cardiol Res Pract 2012; 2012: 925046. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/925046>.

4. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. Lancet 2005; 365(9457): 434–441. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(05)17833–7>.

5. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J 2004; 25(6): 484–491.

6. Ference B, Ference T, Brook RD et al. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to lower LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. ESC Congress 365. Rome 2016. FP Number 3163.

7. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361(9364):1149–1158.

8. Sever P, Dahlöf B, Poulter N et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J 2006; 27(24): 2982–2988. Erratum in Eur Heart J 2007; 28(1): 142.

9. Yusuf S, Lonn E, Pais P et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016; 374(21): 2032–2043. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600177>.

10. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016; 374(21): 2021–2031. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600176>.

11. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2016; 374(21): 2009–2020. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600175>.

12. Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT et al. Non-adherence to cardiovascular medications. Eur Heart J 2014; 35(46): 3267–3276. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu364>.

13. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V et al. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008; 4(1): 269–286.

14. Fung V, Huang J, Brand R et al. Hypertension treatment in a medicare population: Adherence and systolic blood pressure control. Clin Ther 2007; 29(5): 972–984.

15. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. Arch Intern Med 2005; 165(10): 1147–1152.

16. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713–719.

17. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. Hypertension 2012; 59(6): 1124–1131. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167>.

18. Thom S, Poulter N, Field J et al. Effects of a Fixed-Dose Combination Strategy on Adherence and Risk Factors in Patients With or at High Risk of CVD. JAMA 2013; 310(9): 918–929. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.277064>. Erratum in JAMA 2013; 310(14): 1507.

19. Lipertance. Souhrn údajů o přípravku. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) 2016; sp. zn. sukls127191/2016. Dostupné z WWW: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC106789.pdf&type=spc&as=lipertance-spc