

Fixní kombinace v léčbě hypertenze

J. Špinar¹, J. Vítovec², L. Špinarová², M. Bendová³

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² I. interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny – ICRC Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

³ Nemocniční lékárna FN Brno, pracoviště Bohunice, vedoucí PharmDr. Tatiana Holubová

Souhrn: Podáváme přehled současných názorů na kombinační léčbu a na postavení fixních kombinací v léčbě hypertenze podle doporučení ESH/ESC a ČSH z roku 2007 a podle tzv. přehodnocení evropských doporučení z roku 2009. Mezi nejčastěji doporučované dvoj-kombinace patří blokátor renin-angiotenzinového systému (ACEI nebo sartan) a blokátor vápníku, dále blokátor renin-angiotenzinového systému a diuretikum a blokátor vápníku a diuretikum. Nově se objevila fixní kombinace blokátoru vápníku a beta-blokátoru. Výhoda fixních kombinací je především ve větší complianci nemocného, a tím v lepší kontrole hypertenze. Uvádíme přehled fixních kombinací registrovaných v ČR do května roku 2012.

Klíčová slova: hypertenze – kombinační léčba – fixní kombinace

Fixed combinations in the treatment of hypertension

Summary: We present an overview of current opinions on combination therapy and the role of fixed combinations in the treatment of hypertension as per the ESH/ESC and CSH guidelines of 2007 and the revised European guidelines of 2009. A renin-angiotensin system blocker (ACE-I or sartan) combined with a calcium channel blocker is the most frequently recommended combination, followed by renin-angiotensin system blocker and a diuretic and a calcium channel blocker and a diuretic. A fixed combination of a calcium channel blocker and a beta-blocker has now been also recommended. Higher patient compliance and thus better control of hypertension is the main advantage of fixed combinations. We present an overview of fixed combinations registered in the Czech Republic until May 2012.

Key words: hypertension – combination therapy – fixed combinations

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průměrně vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém [1]. Zároveň je spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin (ICHDK). Metaanalýzy populačních studií ukázaly jednoznačnou závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity a mortality na výši krevního tlaku (TK) [2,3].

Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 35 % se zřetelným nárůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách. Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření náhodně vybraného reprezentativního vzorku populace (průměr ze 2. a 3. měření při jedné návštěvě, definice hypertenze TK > 140/90 mm Hg nebo užívání antihypertenziv) v letech

2000–2001. Tyto průzkumy taktéž prokazují nárůst kombinační léčby hypertenze v ČR [4].

Příznivý vliv antihypertenzní léčby na koronární a cerebrovaskulární morbiditu a mortalitu byl prokázán jak u pokročilých forem hypertenze, tak u mírné hypertenze a od počátku 90. let 20. století i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob [5,6]. V léčbě hypertenze využíváme jak léčby farmakologické, tak i léčby nefarmakologické. Léčbu vyžaduje i hypertenze starších osob nad 65 let a izolovaná systolická hypertenze. V současné době neexistují přesvědčivé důkazy o profitu z farmakologické léčby hypertenze u pacientů starších 80 let. Pokud však byla antihypertenzní léčba zahájena již dříve, léčbu po dosažení 80. roku věku u spolupracujících osob nepřerušujeme [7].

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či

fixní kombinací [7]. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných. U ostatních dosahujeme normalizace TK kombinací dvou i více antihypertenziv.

Základní skupiny antihypertenziv představují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (sartany), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a beta-blokátory. U těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality. Je třeba mít neustále na paměti, že hlavním cílem léčby arteriální hypertenze je snížení dlouhodobého kardiovaskulárního rizika.

Důležitým a často opomíjeným aspektem je snášenlivost léčby. Špatná snášenlivost vede k tomu, že pacienti léky neužívají a vysadí. V souboru téměř 22 000 pacientů s nově zjištěnou hypertenzí užívalo za 1 rok po nasazení medikací thiazidovými diuretiky

pouze 38 % pacientů, beta-blokátory 43 %, blokátory kalciových kanálů 50 %, ACEI 58 % a sartany 64 %. Nepokračování v léčbě z důvodu nesnášenlivosti má negativní prognostický dopad a vede k vyššímu výskytu CMP a infarktu myokardu.

Kombinovaná léčba antihypertenziv s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanismem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole arteriální hypertenze. Díky aditivnímu antihypertenznímu efektu, který je provázen menším množstvím nežádoucích účinků, tuto strategii upřednostňujeme před podáváním jednoho léčiva ve vysoké dávce. V důkladné metaanalýze 42 studií bylo dokonce prokázáno, že léčba dvojkombinací antihypertenziv základních skupin je přibližně 5krát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva [8,9]. Závislost výskytu nežádoucích účinků na dávce byla prokázána u thiazidových diuretik, beta-blokátorů a blokátorů kalciových kanálů [10]. Nežádoucí účinky antihypertenziv jsou zpravidla závislé na dávce a projevují se častěji a výrazněji při užití vyšších dávek léku. Jediným významným nežádoucím účinkem, jehož výskyt neovlivňuje výše dávky, se zdá být kašel při podávání ACEI. Použitím kombinace dvou antihypertenziv v nižších dávkách dosáhneme srovnatelného snížení krevního TK s menším počtem nežádoucích účinků. V některých případech může lék z jiné skupiny „neutralizovat“ nežádoucí účinky léku z druhé skupiny. Např. výskyt periferních otoků při léčbě blokátory kalciových kanálů v důsledku vazodilatace arteriol je zmírněn kombinací s ACEI nebo sartany, které vedou k vazodilataci i v venózní části řečiště, a tím snižují hydrostatický tlak v krevních kapilárách. Strategie založená na kombinaci antihypertenziv může navíc poskytovat účinnější prevenci kardiovaskulárních příhod a orgánových poškození.

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adhezenci k léčbě – zejména u starších osob s četnými komorbiditami. Jelikož byla v léčbě arteriální hypertenze jasně pro-

kázána pozitivní korelace mezi adhezencí k léčbě a kontrolou onemocnění, je nutné do managementu tohoto onemocnění zahrnout všechny intervence, které adhezenci zvyšují. Jednou z cest, jak lze adhezenci k léčbě chronických onemocnění podpořit, je podávání fixních kombinací léčiv v jedné tabletě. Adherence k léčbě je nepřímo úměrná počtu antihypertenziv, která pacienti užívají, a počtu denních dávek léku. Ve velké kohortě pacientů z USA byla nejvyšší adherence pacientů užívajících 1 lék (77,2 %) a klesala při užívání režimu skládajícího se ze 2 (69,7 %), 3 léků (62,9 %) a 4 léků (55 %).

Jednou z možností, jak zlepšit adhezenci pacientů k léčbě, je co nejvíce zjednodušit léčebný režim. K tomuto účelu je velmi výhodné použití fixních kombinací antihypertenziv. V metaanalýze 9 studií srovnávající fixní kombinace s podáváním jednotlivých komponent byla při užívání fixních kombinací zlepšena adherence pacientů o 26 %.

Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud iniciační hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mm Hg.

Většina hypertoniků bude potřebovat kombinaci alespoň dvou antihypertenziv. Doporučení z roku 2007 uvádí několik vhodných kombinací, zdá se, že kombinace ACEI/sartan a Ca blokátor má nejlepší efekt, mezi další výhodné kombinace patří ACEI/sartan + diuretikum a Ca blokátor + diuretikum, naopak kombinace beta-blokátor + diuretikum by se neměla používat.

Které kombinace jsou vhodné a které méně vhodné

Blokátory RAAS/diuretika

Mechanismy účinku těchto 2 lékových skupin se vhodně doplňují. Blokátory RAAS kompenzují zvýšení plazmatické aktivity reninu, které je vyvoláno diuretiky. Vylučování solí způsobené diuretiky rovněž přispívá k antihypertenznímu působení blokátorů RAAS. Bloká-

tory RAAS navíc tlumí nežádoucí účinky diuretik – upravují elektrolytovou nerovnováhu (zejména hypokalemii) a kompenzují metabolická rizika (hyperglykémii). U nás jsou ve fixní kombinaci s diuretiky dostupné jak ACEI, tak sartany (tab. 1 a 2). Diuretickou složkou bývá nejčastěji hydrochlorothiazid, což je v současnosti hodně kritizováno.

Perindopril + indapamid byl použit např. ve studiích PROGRESS, ADVANCE a HYVET a metaanalýza ukazuje, že tato kombinace je účinná na snížení krevního tlaku, na oddálení kardiovaskulárních příhod a nezvyšuje výskyt nového diabetes mellitus [11]. Podávání kombinace perindopril/indapamid populaci diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem se ukázalo jako velmi výhodné ve velké randomizované studii ADVANCE, která nyní čítá stovky citací [12]. V této studii byl snížen výskyt primárního cíle (závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod) o 9 % ($p = 0,041$). Kardiovaskulární mortalita byla snížena dokonce o 18 % ($p = 0,027$).

Kombinační léčba sartan/diuretikum se rovněž opírá o poznatky medicíny založené na důkazech. Řada studií byla provedena s losartanem, telmisartanem, irbesartanem a candesartanem. Přidání diuretika (většinou hydrochlorothiazidu) se ukázalo užitečné také např. ve studii s pacienty, kteří nebyli dostatečně kompenzováni monoterapií sartany [13].

Sartan a hydrochlorothiazid byly použity např. ve studiích LIFE a SCOPE, kde byl prokázán jejich dobrý efekt. Ve studii LIFE byla kombinace losartan + hydrochlorothiazid významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorothiazid.

Novějších diuretik, jako jsou metipamid a indapamid, můžeme využít u diabetiků (nejčastěji jako součást kombinace či fixní kombinace antihypertenziv) nebo u nemocných s hyperlipoproteinemií. Působí mírně vazodilatačně, mají zanedbatelný natriuretický,

Tab. 1. ACEI a diuretika.

ACEI + diuretika

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
cilazapril + hydrochlorothiazid	Cazacombi 5 mg/12,5 mg	cilazapril 5 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Inhibace Plus	cilazapril 5 mg + HCHT 12,5 mg	Roche
enalapril + hydrochlorothiazid	Berlipril H 10 mg/25 mg	enalapril 10 mg + HCHT 25 mg	Berlin-Chemie
	Enap-H	enalapril 10 mg + HCHT 25 mg	Krka
	Enap-HL	enalapril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
fosinopril + hydrochlorothiazid	Fosinopril/HCHT + Pharma 20/12,5 mg	fosinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Pharma Arzneimittel
	Monace Combi 20 mg/12,5 mg	fosinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Pharma Swiss
lisinopril + hydrochlorothiazid	Diroton Plus H 10 mg/12,5 mg	lisinopril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Gedeon Richter
	Diroton Plus H 20 mg/12,5 mg	lisinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Gedeon Richter
	Lisinopril/HCHT + Pharma 10 mg/12,5 mg	lisinopril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Pharma Arzneimittel
	Lisinopril/HCHT + Pharma 20 mg/12,5 mg	lisinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Pharma Arzneimittel
perindopril + indapamid	Noliprel Neo	perindopril 2,5 mg + indapamid 0,625 mg	Servier
	Perinpa 4 mg/1,25 mg	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Ratiopharm
	Prenewel 2 mg/0,625 mg	perindopril 2 mg + indapamid 0,625 mg	Krka
	Prenewel 4 mg/1,25 mg	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Krka
	Prestarium Neo Combi 5 mg/1,25 mg	perindopril 5 mg + indapamid 1,25 mg	Servier
	Prestarium Neo Combi 10 mg/2,5 mg	perindopril 10 mg + indapamid 2,5 mg	Servier
	Pricoron Combi	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Zentiva
quinapril + hydrochlorothiazid	Accuzide	quinapril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Pfizer
	Accuzide 20	quinapril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Pfizer
	Stadapress 10/12,5 mg	quinapril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Stada
	Stadapress 20/12,5 mg	quinapril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Stada
ramipril + hydrochlorothiazid	Amprilan H 2,5 mg/12,5 mg	ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Amprilan H 5 mg/25 mg	ramipril 5 mg + HCHT 25 mg	Krka
	Hartil-H 2,5/12,5 mg	ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg	Egis
	Hartil-H 5/25 mg	ramipril 5 mg + HCHT 25 mg	Egis
	Medoram Plus H 2,5/12,5 mg	ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg	Medochemie
	Medoram Plus H 5/25 mg	ramipril 5 mg + HCHT 25 mg	Medochemie
	Miril plus H 2,5 mg/12,5 mg	ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg	Teva
	Miril plus H 5 mg/25 mg	ramipril 5 mg + HCHT 25 mg	Teva
	Ramipril H 2,5 mg/12,5 mg Actavis	ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg	Actavis
	Ramipril H 5 mg/25 mg Actavis	ramipril 5 mg + HCHT 25 mg	Actavis
	Tritazide 2,5 mg/12,5 mg	ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg	Sanofi-Aventis
	Tritazide 5 mg/25 mg	ramipril 5 mg + HCHT 25 mg	Sanofi-Aventis

Tab. 2. AT₁ blokátory a diuretika.*Antagonisté AT₁-receptorů + diuretika*

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
irbesartan + hydrochlorothiazid	Ifirmacombi 150 mg/12,5 mg	irbesartan 150 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg	irbesartan 300 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Irbesartan HCT Winthrop 150 mg/12,5 mg	irbesartan 150 mg + HCHT 12,5 mg	Sanofi-Aventis
	Irbesartan HCT Winthrop 300 mg/12,5 mg	irbesartan 300 mg + HCHT 12,5 mg	Sanofi-Aventis
candesartan + hydrochlorothiazid	Atacand Plus	candesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg	Astra Zeneca
	Carzap HCT	candesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
losartan + hydrochlorothiazid	Apo-combilos 50/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Apotex
	Arionex Combi 50/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Glenmark
	Giovax Plus H 50 mg/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Teva
	Giovax Plus H 100 mg/25 mg	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Teva
	Lorista H 50 mg/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Lorista H 100 mg/25 mg	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Krka
	Losagen Combi	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Generics
	Losaratio Plus H 50/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Ratiopharm
	Losartan/HCHT Stada 50 mg/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Stada
	Losartan/HCHT Stada 100 mg/25 mg	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Stada
	Loscomb 100 mg/25 mg	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Orion
	Lozap H	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	Nopretens Plus H 50/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Valeant
olmesartan + hydrochlorothiazid	Sangona Combi 50 mg/12,5 mg	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Sandoz
	Sangona Combi 100 mg/25 mg	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Sandoz
	Olmetec Plus H 20/12,5 mg	olmesartan 20 mg + HCHT 12,5 mg	Menarini
telmisartan + hydrochlorothiazid	Olmetec Plus H 20/25 mg	olmesartan 20 mg + HCHT 25 mg	Menarini
	Sarten Plus H 20/12,5 mg	olmesartan 20 mg + HCHT 12,5 mg	Menarini
	Sarten Plus H 20/25 mg	olmesartan 20 mg + HCHT 25 mg	Menarini
	Micardisplus 80/12,5 mg	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Boehringer Ingelheim
valsartan + hydrochlorothiazid	Micardisplus 80/25 mg	telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg	Boehringer Ingelheim
	Blessin Plus H 80/12,5 mg	valsartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Egis
	Blessin Plus H 160/12,5 mg	valsartan 160 mg + HCHT 12,5 mg	Egis
	Blessin Plus H 160/25 mg	valsartan 160 mg + HCHT 25 mg	Egis
	Kylotan Plus H 80/12,5 mg	valsartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Gedeon Richter
	Kylotan Plus H 160/12,5 mg	valsartan 160 mg + HCHT 12,5 mg	Gedeon Richter
	Valsacombi 80 mg/12,5 mg	valsartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Valsacombi 160 mg/12,5 mg	valsartan 160 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	Valsacombi 160 mg/25 mg	valsartan 160 mg + HCHT 25 mg	Krka
	Valzap Combi 80 mg/12,5 mg	valsartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	Valzap Combi 160 mg/12,5 mg	valsartan 160 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
candesartan + hydrochlorothiazid	Larzap HCT 16 mg/12,5 mg	candesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva

Tab. 3. ACE inhibitory a blokátory vápníku.

ACE inhibitory + dihydropyridiny

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
enalapril + lercanidipin	Lercaprel 10 mg/10 mg	enalapril 10 mg + lercanidipin 10 mg	Recordati
	Lercaprel 20 mg/10 mg	enalapril 20 mg + lercanidipin 10 mg	Recordati
lisinopril + amlodipin	Amesos 10 mg/5 mg	lisinopril 10 mg + amlodipin 5 mg	Gedeon Richter
	Amesos 20 mg/10 mg	lisinopril 20 mg + amlodipin 10 mg	Gedeon Richter
perindopril + amlodipin	Prestance 5 mg/5 mg	perindopril 5 mg + amlodipin 5 mg	Servier
	Prestance 5 mg/10 mg	perindopril 5 mg + amlodipin 10 mg	Servier
	Prestance 10 mg/5 mg	perindopril 10 mg + amlodipin 5 mg	Servier
	Prestance 10 mg/10 mg	perindopril 10 mg + amlodipin 10 mg	Servier
ramipril + felodipin	Triasyn 2,5/2,5 mg	felodipin 2,5 mg + ramipril 2,5 mg	Sanofi-Aventis
	Triasyn 5/5 mg	felodipin 5 mg + ramipril 5 mg	Sanofi-Aventis
perindopril + amlodipin	Tonarssa 4/10	perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg	Krka
perindopril + amlodipin	Tonarssa 8/10	perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg	Krka
perindopril + amlodipin	Tonarssa 4/5	perindopril 4 mg + amlodipin 5 mg	Krka
perindopril + amlodipin	Tonarssa 8/5	perindopril 8 mg + amlodipin 5 mg	Krka

ACE inhibitory + non-dihydropyridiny

trandolapril + verapamil	Tarka 180/2 mg	verapamil 180 mg + trandolapril 2 mg	Abbott
	Tarka 240/4 mg	verapamil 240 mg + trandolapril 4 mg	Abbott

Tab. 4. AT₁ blokátory a blokátory vápníku.**Antagonisté AT₁-receptorů + dihydropyridiny**

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
olmesartan + amlodipin	Sintonyn 20 mg/5 mg	olmesartan 20 mg + amlodipin 5 mg	Menarini
telmisartan + amlodipin	Twynsta 80 mg/5 mg	telmisartan 80 mg + amlodipin 5 mg	Boehringer Ingelheim
	Twynsta 80 mg/10 mg	telmisartan 80 mg + amlodipin 10 mg	Boehringer Ingelheim

ale zachovaný kaliuretický účinek. Fixní kombinace registrované v ČR ukazují tab. 1 a 2 [14].

Blokátory RAAS/blokátory kalciových kanálů

Kombinační terapie blokátory RAAS s blokátory kalciových kanálů se v poslední době ukazuje jako obzvláště výhodná [15]. Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům, které se ukázaly při srovnání s jinými dvojkombinacemi antihypertenziv. Blokátory RAAS tlumí aktivaci sympatiku a aktivaci RAAS, kterou vyvolávají blokátory kalciových kanálů. Negativní sodíková bilance způsobená blokátory kalciových kanálů přispívá k antihypertenznímu účinku blokátorů RAAS. Blokátory RAAS navíc snižují riziko periferních otoků, což jsou typické nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů (závislé na dávce). Na našem trhu jsou dostupné fixní kombinace

blokátorů kalciových kanálů (dihydropyridiny i verapamil) s ACEI i se sartany (tab. 3 a 4).

Přínosy kombinace ACEI s blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu se ukázaly v menších studiích FACET (fosinopril/amlodipin), CAMELOT (enalapril/amlodipin) a ANDI (quinapril/amlodipin) [16–18]. V obrovské mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumethazid; relativní riziko rozvoje diabetu bylo sníženo dokonce téměř o 1/3 [19,20]. Další významná randomizovaná studie AC-COMPLISH prokázala superioritu kombinace benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorothiazid u hypertoniků s vysokým kardiovaskulárním rizikem [21,22]. Byla ukončena předčasně po 3 letech, protože kombinace s amlodipinem byla sta-

tisticky významně účinnější v prevenci kardiovaskulárních příhod. Tato léčba rovněž výrazněji zpomalovala progresi nefropatie. U nás jsou dostupné fixní kombinace ACEI s felodipinem, amlodipinem, lercanidipinem a verapamilem a kombinace telmisartan, olmesartan + amlodipin.

Nejvíce dat, která ukazují výhody podávání ACEI s blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu, máme pro kombinace s verapamilem. Recentní metaanalýza 12 studií prokázala superioritu kombinace trandolapril/verapamil ve srovnání s oběma léčivy v monoterapii. Byl zjištěn nejen vyšší antihypertenzní účinek kombinace, ale také snížení albuminurie. Frekvence nežádoucích účinků byla obdobná jako při monoterapii verapamilem [23].

Uvedená zjištění činí z kombinace ACEI či sartanů s blokátory kalciových kanálů preferovanou alternativu,

Tab. 5. Beta-blokátory a blokátory vápníku.
Beta-blokátory + blokátory vápníku

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
bisoprolol + amlodipin	Concor Combi 5/5 MG	bisoprolol 5 mg + amlodipin 5 mg	Merck
	Concor Combi 10/5 MG	bisoprolol 10 mg + amlodipin 5 mg	Merck
	Concor Combi 5/10 MG	bisoprolol 5 mg + amlodipin 10 mg	Merck
	Concor Combi 10/10 MG	bisoprolol 10 mg + amlodipin 10 mg	Merck

Tab. 6. Beta-blokátory/inhibitory reninu a diuretika.
Beta-blokátory + diuretika

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
atenolol + chlortalidon	Tenoretic	atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg	Astra Zeneca
bisoprolol + hydrochlorothiazid	Lodoz 2,5 mg	bisoprolol 2,5 mg + HCHT 6,25 mg	Merck
	Lodoz 5 mg	bisoprolol 5 mg + HCHT 6,25 mg	Merck
	Lodoz 10 mg	bisoprolol 10 mg + HCHT 6,25 mg	Merck

Inhibitory reninu + diuretika

aliskiren + hydrochlorothiazid	Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg	aliskiren 150 mg + HCHT 12,5 mg	Novartis
	Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg	aliskiren 300 mg + HCHT 12,5 mg	Novartis

Tab. 7. Kombinace diuretik.
Kombinace diuretik

Kombinace	Firemní název	Obsah	Držitel registrace
hydrochlorothiazid + amilorid	Loradur	hydrochlorothiazid 50 mg + amilorid 5 mg	Apotex
	Loradur mitte	hydrochlorothiazid 25 mg + amilorid 2,5 mg	Ratiopharm
	Rhefluin	hydrochlorothiazid 50 mg + amilorid 5 mg	Zentiva
	Moduretic	hydrochlorothiazid 50 mg + amilorid 5 mg	MSD
chlortalidon + amilorid	Amicloton	chlortalidon 25 mg + amilorid 2,5 mg	Zentiva

a to zejména u pacientů s projevy aterosklerózy, u osob s přidruženými metabolickými poruchami (diabetes, prediabetes, metabolický syndrom) nebo s orgánovým poškozením (nefropatie). Pacienti se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí méně než 70/min by měli mít v kombinaci dihydropyridin, pacienti se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí nad 70/min nebo pacienti s fibrilací síní budou mít větší prospěch s verapamilem.

Blokátory kalciových kanálů/diuretika

Tato kombinace byla použita s dobrým efektem ve studiích FEVER, ELSA a VALUE. Ve studii SYSTEUR aktivní léčba hypertenze nitrendipinem (případně kombinací antihypertenziv – přidáván

enalapril nebo hydrochlorothiazid) snížila celkový počet cévních mozkových příhod o 42 %, nefatální cévní mozkové příhody byly dokonce sníženy o 44 %. Nově se doporučuje i kombinace vápníkový blokátor + indapamid. Fixní kombinace není v ČR registrována žádná.

**Blokátory kalciových kanálů/
/beta-blokátory**

Tuto kombinaci nezkoumala žádná velká studie, ve studii HOT byl beta-blokátor přidáván k různým antihypertenzivům. Nevhodná je kombinace beta-blokátorů s verapamilem, doporučena je s dihydropyridiny. První fixní kombinace bisoprolol a amlodipin je doporučena především nemocným s hypertenzí a anginou pectoris (tab. 5) [24].

ACEI/AII blokátory

Ve studii ONTARGET (pacienti s ischemickou chorobou srdeční) měla tato kombinace mírně větší efekt na snížení krevního tlaku než monoterapie, a přesto nesnížila kardiovaskulární ani renální příhody oproti monoterapii, a navíc měla vyšší výskyt vedlejších účinků, jako je vyšší hladina kalie a kreatininu [25]. Ve studiích VALIANT, Val-Heft a CHARM (studie u srdečního selhání) neměla tato kombinace vliv na mortalitu, mírně snižovala hospitalizace a výrazně zvyšovala nežádoucí účinky. Fixní kombinace není v ČR žádná.

Beta-blokátory/diuretika

Kombinace beta-blokátorů a diuretik se považuje za méně vhodnou s ohle-

dem na potenciální nežádoucí metabolické účinky (tab. 6).

Blokátory reninu/diuretika

V ČR je registrována fixní kombinace Rasilez HCT (tab. 6). Po předčasném ukončení studie ALTITUDE není tato kombinace doporučena.

Kombinace diuretik

Na našem trhu jsou dostupné kombinace thiazidových diuretik s kalium šetřícím diuretikem mifedidem, kompenzujícím ztrátu kalia (tab. 7).

Fixní kombinace

Veškeré poznatky ukazují, že použití fixních kombinací má četné výhody. Fixní kombinace mohou být první krok v léčbě hypertenze a/nebo navazují ihned na monoterapii, je-li tato nedostatečně účinná. Prokázané účinné fixní kombinace jsou: ACEI + diuretikum, AII blokátor + diuretikum, Ca blokátor + diuretikum, ACEI + Ca blokátor, AII blokátor + Ca blokátor a dihydropyridin + beta-blokátor [7,26,27].

Zajímavá data přinesla velká retrospektivní kohortová studie, která zahrnuje více než 7 000 pacientů s hypertenzí. Vyšší adherence byla zjištěna ve skupině pacientů léčených fixní kombinací antihypertenziv než u těch, kteří změnili léčebný režim na podávání obou léčiv samostatně. Pokračování v léčbě fixní kombinací bylo spojeno s lepší perzistencí (o 43 %; $p < 0,002$). Compliance byla rovněž zvýšena (o 22 %; $p < 0,001$). Tyto rozdíly se promítly do zdravotnických nákladů spojených s léčbou hypertenze. Autoři odhadují ovlivnění nákladů při použití fixní kombinace na 5% redukci ($p < 0,001$) [8,28].

Na našem trhu je dostupná řada fixních kombinací s obsahem 2 antihypertenziv s různým mechanismem účinku. Naprostá většina těchto přípravků je určena k podávání jednou denně. Buď to přímo umožňují farmakologické vlastnosti obsažených léčiv (častěji), nebo je toto dávkování zajištěno pomocí technologie řízeného uvolňování léčiv. Vhodné kombinace

a dostupné fixní kombinace antihypertenziv jsou schematicky znázorněny v tabulkách. Ve světě se zkouší i podávání fixní trojkombinace antihypertenziv [29].

Tento článek věnujeme našemu příteli a přednostovi II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně, prof. MUDr. Miroslavu Součkovému, CSc. O fixních kombinacích a kombinační léčbě hypertenze spolu často přednášíme, ale současně i jako přednostové (a zástupci) tří brněnských klinik představujeme tu nejlepší fixní kombinaci v interní medicíně.

Jindra a Lenka Špinarovi a Jiří Vítovce

Literatura

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–2369.
2. Widimský jr. J, Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Cor Vasa* 2008; 50: K3–K16.
3. Widimský J jr., Cifková R, Špinar J et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2008; 1: 101–118.
4. Cifková R, Škodová Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010; 28: 2196–2203.
5. Kettani FZ, Dragomir A, Côté R et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213–220.
6. Peters R, Beckett N, Forrester F et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the HYpertension in Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–689.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–2158.
8. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.
9. 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.

10. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration: Effect of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 238: 1121–1128.
11. Vítovce J, Špinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. *Remedia* 2007; 17: 247–257.
12. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B et al. 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; 370: 829–840.
13. Makita S, Abiko A, Naganuma Y et al. Efficacy of low-dose hydrochlorothiazide in combination with telmisartan on early morning blood pressure in uncontrolled hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31: 105–115.
14. Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2: 44.
15. Souček M, Řiháček I, Fraňa P et al. Léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu. *Kardiolog Rev* 2010; 12: 73–76.
16. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
17. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
18. Tobe S, Kawecka-Jaszcz K, Zannad F et al. Amlodipine added to quinapril vs quinapril alone for the treatment of hypertension in diabetes: the Amlodipine in Diabetes (ANDI) trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 120–127.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. 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: 895–906.
20. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.
21. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–1181.
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
23. Zou Z, Xu FY, Wang L et al. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril/

/verapamil combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 203–210.

24. Řiháček I, Řiháčková E. Kardioprotektivní kombinace v léčbě hypertenze – beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů typu dihydropyridinů. *Causa Subita* 2012; 15: 46–48.

25. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.

26. Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 343–349.

27. Špinar J, Vítovec J. Kombinační léčba hypertenze. *Causa Subita* 2012; 15: 10–13.

28. Hess G, Hill J, Lau H et al. Medication Utilization Patterns and Hypertension-Related Expenditures among Patients Who Were Switched from Fixed-Dose To Free-Combination Antihypertensive Therapy. *PT* 2008; 33: 652–666.

29. Deeks ED. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide: fixed-dose combination in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9: 411–418.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

www.fnbrno.cz

e-mail: jspinar@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 22. 5. 2012