

Kombinační léčba hypertenze 2015

Jindřich Špinar¹, Jiří Vítovec², Lenka Špinarová², Miroslava Bendová³

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

² I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, 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 2013. Mezi nejčastěji doporučované dvojkombinace patří blokátor renin-angiotenzinového systému (ACEI nebo sartan) a blokátor vápníku, dále blokátor renin-angiotenzinového systému a diuretikum a blokátor vápníku a diuretikum. V roce 2014 se na českém trhu objevila fixní kombinace ACE inhibitor (perindopril), blokátor vápníku (amlodipin) a diuretikum (indapamid). Ve studii the PIANIST u 4 731 nedostatečně kontrolovaných hypertoniků fixní trojkombinace perindopril, amlodipin a indapamid vedla ke snížení krevního tlaku o 28,3/13,8 mm Hg a k dostatečné kontrole hypertenze u 92 % nemocných. Výhoda fixních kombinací je především ve větší compliance nemocného, a tím v lepší kontrole hypertenze. Trojkombinaci k dobré kontrole tlaku potřebuje asi třetina hypertoniků.

Klíčová slova: fixní kombinace – hypertenze – trojkombinace

Combination treatment of hypertension in 2015

Summary

We present an overview of the present views on combination treatment and on fixed combinations in the treatment of hypertension according to guidelines of ESH/ESC and ČSH from 2013. The most frequently recommended dual combinations include a blocker of the renin-angiotensin system (ACEI or sartan) and a calcium channel blocker, and further a blocker of the renin-angiotensin system and a diuretic and a calcium channel blocker and a diuretic. In 2014 a fixed-dose combination of an ACE inhibitor (perindopril), a calcium channel blocker (amlodipine) and an diuretic (indapamide) appeared on the Czech market. Within the PIANIST study including 4 731 insufficiently controlled hypertensives, a fixed-dose triple combination of perindopril, amlodipine and indapamide led to a decrease in blood pressure by 28.3/13.8 mm Hg and to a sufficient control of hypertension in 92 % of patients. The advantage of fixed combinations primarily consists in greater compliance of patients and thereby in a better control of hypertension. About 1/3 of hypertensives need a triple combination for a satisfactory blood pressure control.

Key words: fixed-dose combination – hypertension – triple combination

Úvod

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém [1–3]. 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). Vztah mezi výškou krevního tlaku a výskytem kardiovaskulárních komplikací je téměř lineární [1,2].

Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje okolo 35 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Tyto údaje vycházejí ze screeningového vyšetření náhodně

vybraného reprezentativního vzorku populace. Průzkumy v letech 1997–2007 nárůst kombinační léčby hypertenze v České republice prokazují (graf 1) [4] a podobný trend je i ve světě [7] (graf. 2). **Trojkombinací k dosažení cílového tlaku dle těchto průzkumů potřebuje asi třetina hypertoniků**, což dokazují i data o použití trojkombinací z klinických studií (graf 3) [5–7].

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 [8,9]. V léčbě hypertenze využíváme jak léčby farmakologické, tak i léčby nefarmakologické. Léčbu vyžaduje i hypertenze starších osob ve věku nad 65 roků

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 [10].

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací 2 léků v nízké dávce či fixní kombinací [1,2]. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných. U ostatních dosahujeme normalizace TK kombinací 2 i více antihypertenziv. Nová evropská a česká doporučení taktéž udávají jasnou definici rezistentní hypertenze.

Rezistentní hypertenze je definována jako přetrvávající TK $\geq 140/90$ mm Hg navzdory podávání nejmenší trojkombinace antihypertenziv včetně diuretik v maximálních tolerovaných dávkách. Nejčastěji se jedná o pseudorezistenci při špatné adherenci nemocného k léčbě. Skutečná rezistence je často spojena s diabetem mellitus 2. typu a obezitou. Může se jednat o sekundární hypertenzi, nejčastěji při primárním hyperaldosteronismu nebo při obstrukční spánkové apnoe, může být také vyvolána současným podáváním léků zvyšujících TK, expanzí volumu při renální insuficienci nebo při vysokém přívodu soli. Při skutečné rezistenci klademe důraz na podávání diuretika v maximální tolerované dávce, neboť nemocný je často vynechává; další léky volíme podle konkrétní klinické situace. Optimální je minimalizovat počet užívaných tablet a používat fixní kombinace antihypertenziv [1].

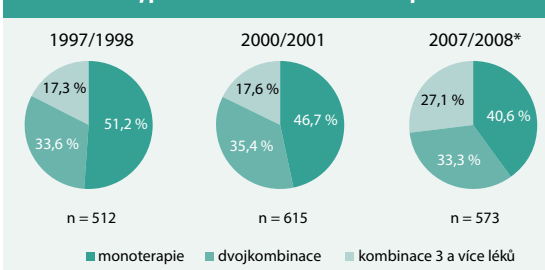
Základní skupiny antihypertenziv představují inhibitory ACE, antagonisté receptoru AT_1 pro angiotenzin II (sartany), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory. U těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení kardiiovaskulární a cerebrovaskulární mortality.

Kombinovaná léčba antihypertenzivy s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanismem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole hypertenze. Doporučené dvojkombo dle guidelines České společnosti pro hypertenzi ukazuje (schéma). Dle těchto doporučení za nejvýhodnější trojkombinaci je považována blokátor RAAS (ACE inhibitory či sartany), blokátor vápníku (především dihydropyridiny) a diuretikum (tiazidové či indapamid).

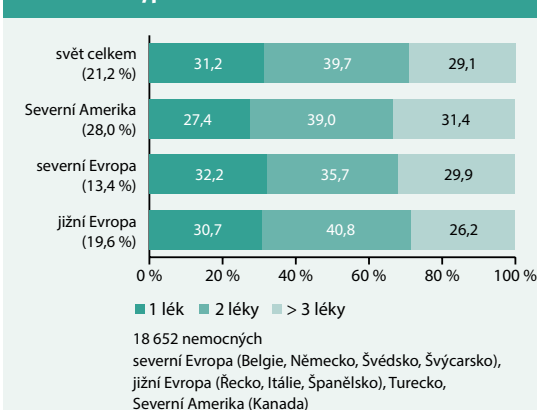
Díky aditivnímu antihypertenznímu efektu, který je provázen menším množstvím nežádoucích účinků, tuto strategii upřednostňujeme před podáváním jednoho léčiva ve vysoké dávce. V důkladné metaanalýze 42 studií bylo dokonce prokázáno, že léčba dvojkombo antihypertenziv základních skupin je přibližně 5krát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva [5]. Metaanalýza Bangaloreho pak prokázala, že podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5krát účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách [11].

Nejvíce preferovanou kombinací je současné podávání BKK a ACE inhibitorů. U kombinace sartanu s BKK nemáme

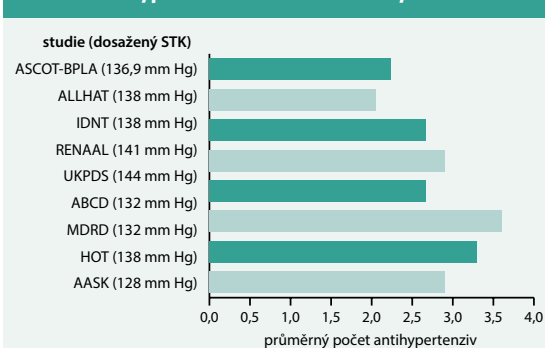
Graf 1. Antihypertenzní léčba v České republice



Graf 2. Antihypertenzní léčba ve světě

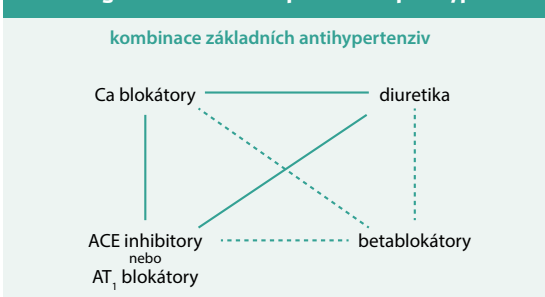


Graf 3. Antihypertenzní léčba v klinických studiích



STK – systolický tlak krve

Schéma. Doporučené dvojkombo podle guidelines České společnosti pro hypertenzi



data z prospektivní studie, ale předpokládá se podobný efekt. Kombinace ACE inhibitoru/sartanu s diuretikem je vysoce účinná a lze ji použít např. u hypertenze ve stáří nebo u diabetiků (zde volíme indapamid). BKK a diuretika jsou lékové skupiny s příbuznými vlastnostmi, takže jejich aditivní antihypertenzní účinek nebyl předpokládán, ale tato kombinace byla úspěšně použita v několika velkých studiích.

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adhezenci k léčbě – zejména u starších osob s četnými komorbiditami. Jelikož byla v léčbě hypertenze jasně prokázána 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. Při nutnosti užívat 3 léky je udávána compliance okolo 60 %, při užívání jednoho léku kolem 80 %. Jestliže tedy budeme užívat fixní kombinaci 3 léků v jedné tabletě, zvýšíme complianci asi o 20 % [12,13].

Kombinační léčbu 2 antihypertenziv v nižších dávkách nebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud iniciační hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mm Hg.

Vhodné a doporučené dvojkombinace jsou (ČSH a ESC guidelines):

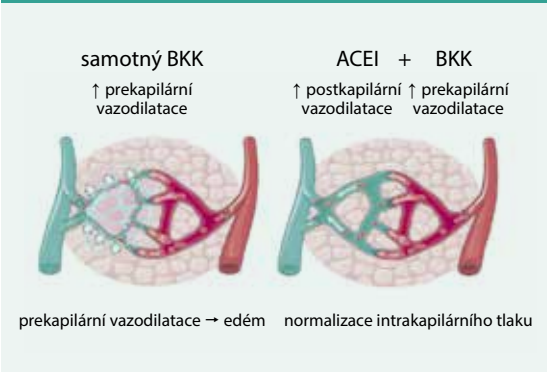
- blokátor RAAS (ACEI nebo sartan) a dlouhodobě působící kalciový blokátor ze skupiny dihydropyridinů
- blokátor RAAS (ACEI nebo sartan) a diuretikum tiazidového typu nebo indapamid
- kalciový blokátor a diuretikum

Blokátory RAAS/blokátory kalciových kanálů

Kombinační terapie blokátory RAAS s blokátory kalciových kanálů se v poslední době ukazuje jako obzvláště výhodná [14]. Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům a metabolické neutralitě, které se ukázaly při srovnání s jinými dvojkombinacemi antihypertenziv. Blokátory RAAS tlumí aktivaci sympatiky a aktivaci RAAS, kterou vyvolávají blokátory kalciových kanálů. Blokátory RAAS (především ACEI) navíc snižují riziko periferních otoků, což jsou typické nežádoucí účinky blokátorů kalciových kanálů (závislé na dávce). Toto snížení otoků je snadno vysvětlitelné tak, že dihydropyridin dělá prekapilární vazodilataci, z čehož mohou vzniknout otoky neodstranitelné diuretiky. ACEI způsobuje postkapilární vazodilataci, což usnadní odtok krve a minimalizuje otoky (obr.).

Přínosy kombinace inhibitorů ACE s blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu se ukázaly v menších studiích FACET (fosinopril/amlodipin), CAMELOT (enalapril/amlodipin) a ANDI (quinapril/amlodipin) [15–17]. Ve velké mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumethazid; relativní riziko rozvoje

Obr. Mechanismus účinku ACE inhibitorů na snížení otoků po kalciových blokátorech



diabetu bylo sníženo dokonce téměř o třetinu [18,19]. Další významná randomizovaná studie ACCOMPLISH prokázala superioritu kombinační léčby benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorotiazid u hypertoniků s vysokým KV rizikem [20]. Byla ukončena předčasně po 3 letech, protože kombinace s amlodipinem byla statisticky významně účinnější v prevenci kardiovaskulárních příhod. Tato léčba rovněž výrazněji zpomalovala progresi nefropatie [21]. U nás jsou dostupné fixní kombinace inhibitorů ACE s felodipinem a amlodipinem (tab. 1) a kombinace telmisartan + amlodipin (Twynsta 80/5 mg a 80/10 mg).

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. Blokátory 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 inhibitory ACE, tak sartany (tab. 2 a 3). Diuretickou složkou bývá hydrochlorotiazid nebo indapamid.

V roce 2011 Laura Vark publikovala metaanalýzu studií u hypertenze, ze které vyplynulo, že pouze léčba založená na ACE inhibitech (konkrétně na perindoprilu) snižuje mortalitu, a to pokud je v kombinaci s indapamidem, nebo s amlodipinem (graf 4) [22,23].

Perindopril + indapamid byl použit např. ve studiích PROGRESS, ADVANCE a HYVET vždy perindopril + indapamid. Podávání kombinace perindopril/indapamid populaci diabetiků s vysokým KV rizikem se ukázalo velmi výhodné ve velké randomizované studii ADVANCE [24]. V této studii byl snížen výskyt primárního cíle (závažných makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod) o 9 % ($p = 0,041$). KV mortalita byla snížena dokonce o 18 % ($p = 0,027$).

Sartan a hydrochlorotiazid byly použity např. ve studiích LIFE a SCOPE, v nichž byl prokázán jejich dobrý efekt.

Tab. 1. Fixní kombinace ACE inhibitorů a dihydropyridinů dostupné na českém trhu

kombinace ACEI + diuretikum	obchodní název	obsažené účinné látky	držitel registrace
enalapril + lerkandipin	ELERNAP 10 MG/10 MG	enalapril 10 mg + lerkandipin 10 mg	Krka
lisinopril + amlodipin	AMESOS 10 MG/5 MG	lisinopril 10 mg + amlodipin 5 mg	Gedeon Richter
	AMESOS 20 MG/5 MG	lisinopril 20 mg + amlodipin 5 mg	Gedeon Richter
	AMESOS 20 MG/10 MG	lisinopril 20 mg + amlodipin 10 mg	Gedeon Richter
perindopril + amlodipin	AMLESSA 4 MG/5 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 5 mg	Krka
	AMLESSA 8 MG/5 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 5 mg	Krka
	AMLESSA 8 MG/10 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 10 mg	Krka
	PERINDOPRIL/AMLODIPIN TEVA 5/5 MG	perindopril 5 mg + amlodipin 5 mg	Teva
	PERINDOPRIL/AMLODIPIN TEVA 5/10 MG	perindopril 5 mg + amlodipin 10 mg	Teva
	PERINDOPRIL/AMLODIPIN TEVA 10/5 MG	perindopril 10 mg + amlodipin 10 mg	Teva
	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
	TONARSSA 4 MG/5 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 5 mg	Krka
	TONARSSA 4 MG/10 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg	Krka
	TONARSSA 8 MG/5 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 5 mg	Krka
	TONARSSA 8 MG/10 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 10 mg	Krka
	VIDONORM 4 MG/5 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 5 mg	Gedeon Richter
	VIDONORM 4 MG/10 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg	Gedeon Richter
	VIDONORM 8 MG/5 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 5 mg	Gedeon Richter
	VIDONORM 8 MG/10 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 10 mg	Gedeon Richter
ramipril + amlodipin	EGIRAMLON 5 MG/5 MG	ramipril 5 mg + amlodipin 5 mg	Egis
	EGIRAMLON 5 MG/10 MG	ramipril 5 mg + amlodipin 10 mg	Egis
	EGIRAMLON 10 MG/5 MG	ramipril 10 mg + amlodipin 5 mg	Egis
	EGIRAMLON 10 MG/10 MG	ramipril 10 mg + amlodipin 10 mg	Egis
	PIRAMIL COMBI 5 MG/5 MG	ramipril 5 mg + amlodipin 5 mg	Sandoz
	PIRAMIL COMBI 5 MG/10 MG	ramipril 5 mg + amlodipin 10 mg	Sandoz
	PIRAMIL COMBI 10 MG/5 MG	ramipril 10 mg + amlodipin 5 mg	Sandoz
	PIRAMIL COMBI 10 MG/10 MG	ramipril 10 mg + amlodipin 10 mg	Sandoz
	RAMOMARK 5 MG/5 MG	ramipril 5 mg + amlodipin 5 mg	Adamed
	RAMOMARK 5 MG/10 MG	ramipril 5 mg + amlodipin 10 mg	Adamed
	RAMOMARK 10 MG/5 MG	ramipril 10 mg + amlodipin 5 mg	Adamed
	RAMOMARK 10 MG/10 MG	ramipril 10 mg + amlodipin 10 mg	Adamed
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

Ve studii LIFE byla kombinace losartan + hydrochlorotiazid významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorotiazid.

Blokátory kalciových kanálů/diuretika

Tato kombinace byla použita s dobrým efektem ve studiích FEVER, ELSA a VALUE. Ve studii SYST EUR aktivní léčba hypertenze nitrendipinem (případně kombinací antihypertenziv – přidáván enalapril nebo hydrochlorotiazid) snížila celkový počet cévních mozkových příhod o 42 %, nefatální cévní mozkové příhody byly dokonce sníženy o 44 %. Nově se doporučuje i kombinace Ca blokátor + indapamid. Fixní kombinace není v ČR registrována žádná.

Fixní dvojkombinace

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 dvojkombinace jsou: ACEI + diuretikum, All

blokátor + diuretikum, Ca blokátor + diuretikum, ACEI + Ca blokátor, All blokátor + Ca blokátor a dihydropyridin + betablokátor [25,26].

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 dvojkombinací 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 %, $p < 0,002$). Kompliance 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% redukcii ($p < 0,001$) [11,27].

Na našem trhu je dostupná řada fixních kombinací s obsahem 2 antihypertenziv s různým mechanismem účinku, z nichž většina obsahuje diuretikum. 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. Do-

Tab. 2. Fixní kombinace ACE inhibitorů a diuretik

kombinace ACEi + diuretikum	fremní 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	MONACE COMBI 20 MG/12,5 MG	fosinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg	PharmaSwiss
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
perindopril + indapamid	GLEPERIL COMBI 4 MG/1,25 MG	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Glenmark
	PERINALON 4 MG/1,25 MG COMBI	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Sandoz
	PERINDOPRIL/INDAPAMID MYLAN 4 MG/1,25 MG	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Generics
	PERINPA 4 MG/1,25 MG	perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg	Ratiopharm
	PERINPA 8 MG/2,5 MG	perindopril 8 mg + indapamid 2,5 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
	PRENEWEL 8 MG/2,5 MG	perindopril 8 mg + indapamid 2,5 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
	ACCUZIDE 10	quinapril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Pfizer
	ACCUZIDE 20	quinapril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Pfizer
	QUINAPRIL/HYDROCHLOROTH. AUROBINDO 10 MG/12,5 MG	quinapril 10 mg + HCHT 12,5 mg	Aurobindo Pharma
quinapril + hydrochlorothiazid	QUINAPRIL/HYDROCHLOROTH. AUROBINDO 20 MG/12,5 MG	quinapril 20 mg + HCHT 12,5 mg	Aurobindo Pharma
	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
	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
	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

stupně fixní kombinace antihypertenziv jsou schematicky znázorněny v tabulkách.

Trojkombinace antihypertenziv

Evropská, česká i americká doporučení uvádějí jako vhodnou trojkombinaci antihypertenziv blokátor RAAS, dihydropyridin a diuretikum [1,2,28].

Česká doporučení udávají: „U těžké hypertenze je nutné podávat nejméně **trojkombinaci**, mnohdy i kombinaci **4 až 7 antihypertenziv**. Tuto léčbu vyžaduje minimálně 20 % hypertoniků. Měla by být vyloučena sekundární hypertenze. Vždy má být zastoupeno diuretikum. Za trojkombinaci s nejširším použitím je považováno podávání ACEI/AT₁ blokátoru, BKK a diuretika“ [1].

Americká doporučení z roku 2014 udávají: „Pokud není dosaženo kontroly TK se 2 léky, přidejte a titrujte třetí lék (chybějící ze seznamu: diuretikum tiazidového typu, blokátor kalciových kanálů, ACEI nebo ARB)“.

Fixní trojkombinace není tak zcela novinkou, jak by se zdálo. Již v roce 1981 uvedla společnost Spofa na trh v teh-

dejší ČSSR Neocrystepin – fixní kombinaci chlortalidonu, dihydroergokristinu a reserpinu a v roce 1994 Trimecryn, což byla fixní kombinace dihydrokristinu, chlortalidonu a metipranolu, která se několik let s úspěchem užívala. První moderní fixní trojkombinace se objevily před 6 lety, kdy v roce 2009 byl ve Spojených státech amerických uveden na trh Exforge HCT – kombinace valsartanu, amlodipinu a hydrochlorotiazidu, a to hned ve 4 různých silách [29]. V České republice první moderní fixní kombinace byla uvedena na podzim roku 2014 společností Servier pod názvem **Triplixam** a jedná se o kombinaci perindoprilu, indapamidu a amlodipinu [30–32]. Krátce na to uvedla podobnou trojkombinaci i společnost Krka pod názvem **Tonanda**. Jediný malý rozdíl je v soli perindoprilu – Servier užívá arginovou sůl s dávkováním 2,5 mg, 5 mg a 10 mg, zatímco Krka erbuminovou sůl o síle 4 a 8 mg, což v účinnosti odpovídá 5 a 10 mg argininové. Triplixam je k dispozici ve 4 silách (perindopril : indapamid : amlodipin):

- 5 mg : 1,25 mg : 5 mg,
- 5 mg : 1,25 mg : 10 mg,

Tab. 3.

antagonisté AT ₁ -receptorů + diuretika			
kombinace	obchodní název	obsažené účinné látky	držitel registrace
kandesartan + hydrochlorotiazid	CANCOMBINO 16 MG/12,5 MG	kandesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	CANCOMBINO 32 MG/12,5 MG	kandesartan 32 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	CARZAP HCT 16 MG/12,5 MG	kandesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	CARZAP HCT 32 MG/12,5 MG	kandesartan 32 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	XALEEC COMBI 8 MG/12,5 MG	kandesartan 8 mg + HCHT 12,5 mg	Sandoz
	XALEEC COMBI 16 MG/12,5 MG	kandesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg	Sandoz
irbesartan + hydrochlorotiazid	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/HYDROCHLOROTH.MYLAN 150 MG/12,5 MG	irbesartan 150 mg + HCHT 12,5 mg	Generics
	IRBESARTAN/HYDROCHLOROTH.MYLAN 300 MG/12,5 MG	irbesartan 300 mg + HCHT 12,5 mg	Generics
losartan + hydrochlorotiazid	LORISTA H 50 MG/12,5 MG	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	LORISTA H 100 MG/12,5 MG	losartan 100 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	LORISTA H 100 MG/25 MG	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Krka
	LOSAGEN COMBI 50 MG/12,5 MG	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Generics
	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 50 MG/12,5 MG	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Orion
	LOSCOMB 100 MG/25 MG	losartan 100 mg + HCHT 25 mg	Orion
	LOZAP H	losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	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
	MICARDISPLUS 80/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Boehringer Ingelheim
telmisartan + hydrochlorotiazid	MICARDISPLUS 80/25 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg	Boehringer Ingelheim
	TELMARK PLUS 80 MG/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Glenmark
	TELMISARTAN/HYDROCHLOROTH. EGIS 40 MG/12,5 MG	telmisartan 40 mg + HCHT 12,5 mg	Egis
	TELMISARTAN/HYDROCHLOROTH. EGIS 80 MG/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Egis
	TELMISARTAN/HYDROCHLOROTH. EGIS 80 MG/25 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg	Egis
	TELMISARTAN/HYDROCHLOROTH. SANDOZ 80 mg/12,5 mg	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Sandoz
	TELMISARTAN/HYDROCHLOROTH. SANDOZ 80 MG/25 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg	Sandoz
	TELMISARTAN HCTZ RATIO 80/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Teva
	TELMIZEK COMBI 80/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Adamed
	TELMIZEK COMBI 80/25 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg	Adamed
	TEZEO HCT 40 MG/12,5 MG	telmisartan 40 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	TEZEO HCT 80 MG/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Zentiva
	TEZEO HCT 80 MG/25 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg	Zentiva
	TOLUCOMBI 40 MG/12,5 MG	telmisartan 40 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	TOLUCOMBI 80 MG/12,5 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
	TOLUCOMBI 80 MG/25 MG	telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	Krka
valsartan + hydrochlorotiazid	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
	VALSACOMBI 320 MG/12,5 MG	valsartan 320 mg + HCHT 12,5 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
	VANATEX HCT 80 MG/12,5 MG	valsartan 80 mg + HCHT 12,5 mg	PWPolharma
	VANATEX HCT 160 MG/12,5 MG	valsartan 160 mg + HCHT 12,5 mg	PWPolharma
	VANATEX HCT 160 MG/25 MG	valsartan 160 mg + HCHT 25 mg	PWPolharma

- 10 mg : 2,5 mg : 5 mg,
- 10 mg : 2,5 mg : 10 mg.

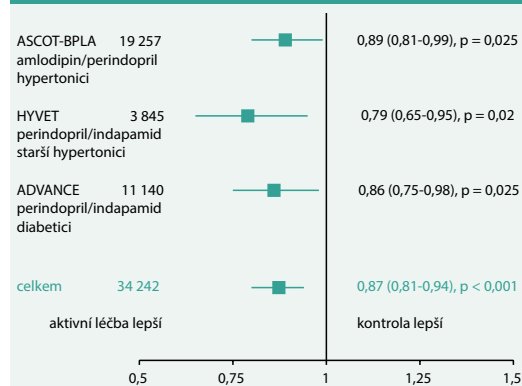
Tonanda je ve stejných silách (resp. rozdíl v soli perindoprilu), ale síly jsou udány v jiném pořadí a to perindopril : amlodipin : indapamid.

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) s dlouhým trváním účinku. Jeho

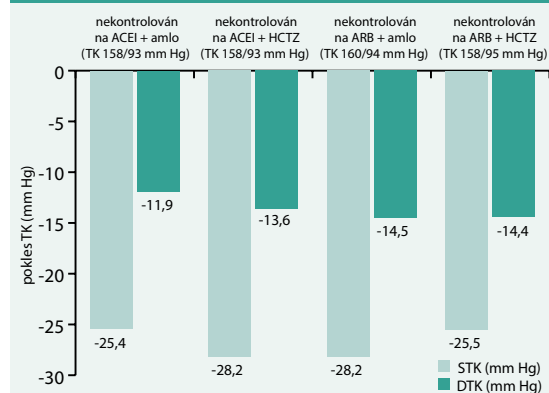
působením dochází k inhibici konverze neúčinného angiotenzinu I na angiotenzin II (s významným vazokonstrikčním účinkem), ke zpomalení degradace bradykininu (s vazodilatačním účinkem) a k poklesu sekrece aldosteronu. Snížením plazmatické hladiny angiotenzinu II a inhibicí degradace bradykininu dochází k významnému poklesu periferní cévní rezistence, snížení

sekrece aldosteronu brání retenci natria a vody. Perindopril je sám neúčinná látka (prodrug) a přeměňuje

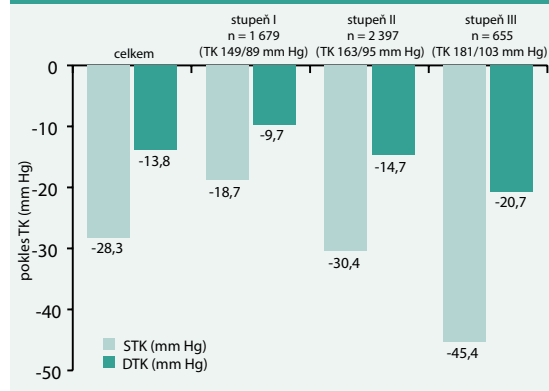
Graf 4. Snížení mortality v klinických studiích u hypertenze



Graf 5. Změny krevního tlaku v průběhu studie PIANIST v závislosti na předchozí antihypertenzní medikaci



Graf 6. Změny krevního tlaku v průběhu studie PIANIST v závislosti na výšce vstupního krevního tlaku



se v organismu hydrolyzou na aktivní perindoprilát. Ostatní metabolity jsou inaktivní. Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4–6 hod po podání a přetrvává nejméně 24 hod. Plného účinku se dosahuje asi v průběhu 4 týdnů. Při dlouhodobém podávání se prokázal vliv perindoprilu na snížení hypertrofie jak srdeční stěny, tak i stěn velkých cév, spolu se zvýšením jejich elasticity.

Amlodipin je antagonist kalcia (blokátor pomalého kalciového kanálu) dihydropyridinového typu s výraznou vazodilatační aktivitou a s velmi dlouhodobým účinkem. Základním účinkem je relaxace hladké svaloviny zejména na úrovni epikardiální části koronárního řečiště (aterosklerózou postiženém i intaktním). Vzhledem k výrazné relaxaci i na úrovni arteriol je vhodný k léčbě arteriální hypertenze, k snížení afterloadu při námahové angině pectoris a při srdečním selhání. Výhodný je minimální efekt na kontraktilitu myokardu, převodní systém a AV uzel. Po perorálním podání je amlodipin pomalu resorbován (maximální hladiny v plazmě je dosaženo za 6–12 hod). Biologická dostupnost je asi 60–80%, metabolizován je v játrech na inaktivní metabolity. V plazmě je převážně vázán na proteiny, eliminační poločas je velmi dlouhý, 35–50 hod.

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky podobný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku v dilučním segmentu kůry. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem vytvořené moči. Krevní tlak snižuje především relaxací arteriol, diuretický účinek je spíše menší. Indapamid se po perorálním podání dobře absorbuje, biologická dostupnost je vysoká (93 %), maximální koncentrace v plazmě se dosahuje během 1–2 hod. Více než 75 % se váže na proteiny v plazmě. Poločas plazmatické eliminace je 14–24 hod. Opakované podávání zvyšuje ustálený stav plazmatické koncentrace v porovnání s jednorázově podanou dávkou.

Všechny 3 preparáty v uvedené fixní kombinaci mají tedy spíše pomalejší nástup účinku s minimálně 24hodinovým působením, a jsou tedy vhodné k dlouhodobé léčbě hypertenze a splňují JNC, ESC i ČKS doporučení na kombinaci ACE inhibitor, dihydropyridin a diuretikum [1,2,28].

Ve studii the PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) byla hodnocena antihypertenzní účinnost trojkombinace perindopril/indapamid plus amlodipin u rizikových hypertenzí [32]. Studie PIANIST byla observační, 4měsíční, otevřená studie, do které bylo zařazeno celkem 4 731 pacientů s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem a hypertenzí, která nebyla dostatečně kontrolována navzdory antihypertenzní léčbě (mono i kombinační terapií). Pacienti byli převedeni na fixní kombinaci perindopril 10 mg/indapamid 2,5 mg při současném podávání amlodipinu (v dávce 2,5 mg, 5,0 mg nebo 10 mg). Průměrný vstupní krevní tlak (TK) v ordinaci lékaře byl 160,5 ± 13,3/93,8 ± 8,7 mm Hg. Po 4 měsících léčby klesl TK o 28,3 ± 13,5/13,8 ± 9,4 mm Hg na 132,2 ± 8,6/80,0 ± 6,6 mm Hg (p < 0,0001). Pokles TK

ve studii the PIANIST nezávisel na výchozí dvojkombinaci (graf 5) ani na stupni hypertenze (graf 6).

Závěr

Kombinační léčba hypertenze je dnes základem pro dobrou kontrolu krevního tlaku. Více než 20 % hypertoniků potřebuje kombinaci minimálně 3 antihypertenziv, za vhodnou je považována především kombinace ACE inhibitor + dihydropyridin + diuretikum. Použití fixních kombinací výrazně zlepšuje adherenci a compliance k léčbě, což vede k účinnější kontrole krevního tlaku. Na podzim roku 2014 byla v České republice registrována první fixní trojkombinace kombinace antihypertenziv a to perindopril + indapamid + amlodipin.

Literatura

- Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze, verze 2012: Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2012; 58(10): 785–801.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2013; 31(7): 1281–1357.
- 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(18): 2363–2369.
- 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(11): 2196–2203.
- 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 Medicine 2009; 122(3): 290–300.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. 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(9489): 895–906.
- Bramlage P, Bohm M, Volpe M et al. A Global Perspective on Blood Pressure Treatment and Control in a Referred Cohort of Hypertensive Patients. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010; 12(9): 666–677.
- 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(1): 213–220.
- Peters R, Beckett N, Forrester F et al. HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7(8): 683–689.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27(11): 2121–2158.
- 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.
- Vítovec J, Špinar J. Kombinační léčba hypertenze s přihlédnutím k fixním kombinacím. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16(6): 444–446.
- Špinar J, Vítovec J. Kombinační léčba hypertenze. Causa Subita 2012; 15(1): 10–13.
- Souček M, Říhářek I, P. Fráňa et al. Léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu. Kardiolog Rev Int Med 2010; 12(2): 73–76.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. 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(18): 2217–2225.
- 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(4): 597–603.
- 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(2): 120–127.
- 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.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B et al. 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(9489): 907–913.
- 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(23): 2417–2428.
- Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. 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(9721): 1173–1181.
- Vítovec J, Špinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. Remedica 2007; 17(3): 247–257.
- Vark LC, Bertrand M, Akkenthuis 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 2011; 33(16): 2088–2097.
- Patel A. 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; 370(9590): 829–840.
- Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use of combination therapy in hypertension. Curr Hypertens Rep 2002; 4(5): 343–349.
- Špinar J, Vítovec J. Kombinační léčba hypertenze. Causa Subita 2012; 15(1): 10–13.
- 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. P T 2008; 33(11): 652–666.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311(5): 507–520.
- Deeks ED. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide: fixed-dose combination in hypertension. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9(6): 411–418.
- Widimský J Jr. První fixní trojkombinace perindopril arginin-indapamid-amlodipin: nový přístup v kombinační léčbě hypertenze. Vnitř Lék 2014; 60(9): 801–807.
- Widimský J Jr. Trojkombinace v léčbě hypertenze. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16(6): 449–453.
- Widimský J Jr. Na český trh přichází vůbec první fixní antihypertenzní trojkombinace. Practicus 2014; 13(8): 29.
- Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients. Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14(2): 137–145. Erratum in Am J Cardiovasc Drug. 2014; 14(3): 239.

prof. MUDr Jindřich Špinar, CSc, FESC

✉ jspinar@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 17. 2. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015