

Fixní kombinace v léčbě arteriální hypertenze

MUDr. Jan Přeček, MUDr. František Kováčik

I. interní klinika kardiologická FN a LF UP Olomouc

Arteriální hypertenze je významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Monoterapie nevede u většiny pacientů k očekávanému efektu v léčbě. K dosažení cílových hodnot krevního tlaku je u cca 2/3 pacientů nutné použít kombinovanou léčbu. S rostoucím počtem léků však klesá také compliance k léčbě. Fixní kombinace vede podle provedených studií ke zlepšení adherence i compliance pacientů. Podle současných doporučení pro léčbu arteriální hypertenze má použití fixních kombinací své místo již při zahajování léčby.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, kombinační léčba, fixní kombinace.

Fixed combinations in the management of arterial hypertension

Arterial hypertension is a significant cardiovascular risk factor. Monotherapy fails to result in the expected therapeutic effect in the majority of patients. To achieve target blood pressure levels, about two thirds of patients require the use of combination therapy. However, compliance with treatment decreases with the increasing number of medications. The studies performed suggest that fixed combinations lead to improved patient adherence and compliance. According to the current guidelines for the management of arterial hypertension, the use of fixed combinations has its role as early as initiation of treatment.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, fixed combination.

Interní Med. 2013; 15(8–9): 245–247

Arteriální hypertenze představuje závažný kardiovaskulární rizikový faktor s významným dopadem na morbiditu i mortalitu pacientů. Správná kontrola krevního tlaku vede k významné redukci řady kardiovaskulárních onemocnění, především cévních mozkových příhod, akutních koronárních syndromů, ale také srdečního selhání, selhání ledvin a dalších.

Prevalence arteriální hypertenze se v České republice pohybuje v současné době kolem 40 %, s rostoucím věkem se prevalence dále zvyšuje. Ve věkové skupině 65–75 let se art. hypertenze vyskytuje ve více než 60 % případů. Navzdory široké paletě antihypertenčních léků, které jsou stále efektivnější a také lépe tolerované, je úspěšné kontroly krevního tlaku (TK) dosaženo pouze u cca 30 % pacientů (1).

Příčiny nedostatečně kontrolované arteriální hypertenze můžeme hledat v řadě faktorů. Na straně lékařů může jít mimo jiné o nedostatečnou znalost aktuálních doporučení pro kontrolu art. hypertenze, dále o špatnou úroveň komunikace mezi lékařem a pacientem, která je zásadní pro motivaci pacientů. Dalším faktorem na straně lékařů může být „terapeutická lhostejnost“, definovaná jako neochota lékařů k navýšení terapie, pokud není dosaženo cílů léčby. V kanadské retrospektivní studii zahrnující 7 253 pacientů léčených pro art. hypertenzi došlo k navýšení antihypertenční terapie pouze v 13,1 % případů ambulantních kontrol, při kterých byl zaznamenán nedostatečně kontrolovaný krevní tlak (2). Na straně pacientů se na malém efektu léčby art. hypertenze podílí především omezená compliance, která má původ pravdě-

podobně mj. v asymptomatickém průběhu hypertenze a také podcenění prospěchu správné kontroly TK. Dalším faktorem je špatná kontrola některých dalších okolností, jako jsou režimová opatření, kouření, obezita, nedostatek pohybu nebo kompenzace diabetu.

Základní skupiny antihypertenčních léků představují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), inhibitory receptoru AT₁ pro angiotenzin II (sartany), blokátory kalciových kanálů (BKK), diuretika a beta-blokátory (BB) (3).

Kombinační léčba arteriální hypertenze

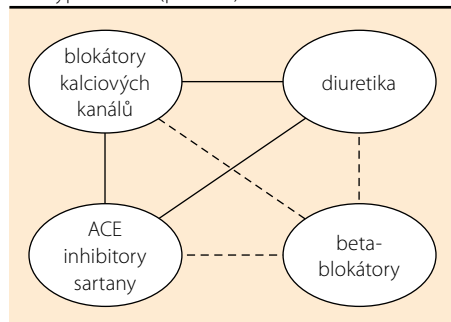
Podle nových doporučených postupů České společnosti pro hypertenzi z roku 2012 lze farmakologickou léčbu arteriální hypertenze zahájit monoterapií nebo kombinací 2 léků v nízké dávce. Kombinační léčbu 2 antihypertenziv v nízké dávce anebo fixní kombinaci je doporučeno upřednostnit již při zahájení léčby, pokud jsou iniciační hodnoty TK 160 a/nebo 100 mm Hg a více, anebo pokud jsou cílové hodnoty TK kolem 130/80 mm Hg (3).

Celá řada klinických studií ukazuje, že u velké části pacientů je k dosažení a udržení cílových hodnot TK potřeba více antihypertenziv. Průměrný počet antihypertenziv se obvykle pohybuje mezi 2 a 4 v závislosti na komorbiditách. Například v klinické studii HOT (Hypertension Optimal Treatment) bylo potřeba v průměru 3,3 léků k dosažení cílového diastolického TK 80 mm Hg (4). Ve studii ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination

Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) byli pacienti léčení fixní dvojkombinací antihypertenziv. Na konci studie však 32,3 % pacientů vyžadovalo k dosažení optimální kontroly TK přidání dalšího preparátu k maximální dávce léků použitých v testované dvojkombinaci (5). I přes rozdílné populace a odlišný design klinických studií lze v obecné rovině uvést, že zhruba jedna třetina neselektované populace hypertoniků dosáhne optimální kontroly TK již monoterapií, pro další třetinu je nutné použití 2 antihypertenziv a zbývající jedna třetina bude vyžadovat medikaci 3 a více lékovými skupinami k dosažení kompenzace hypertenze.

Zásadní výhodou kombinační léčby je poskytnutí většího antihypertenčního efektu. Metaanalýza zahrnující 11 000 pacientů publikovaná Waldem prokázala, že léčba hypertenze dvojkombinací základních antihypertenčních léků je přibližně 5x účinnější, než zdvojnásobení dávky preparátu použitého v monoterapii (6). Přitom použití vyšších dávek léků vede k rozvoji vyššího počtu nežádoucích účinků. Na dávce závislý výskyt nežádoucích účinků pozorujeme u thiazidových diuretik, beta-blokátorů i blokátorů kalciových kanálů. Jediným nežádoucím účinkem, který pravděpodobně není závislý na dávce, je kašel při podávání ACE inhibitorů. Pro kombinační léčbu je nutné použití antihypertenziv s odlišnými a vzájemně se doplňujícími účinky (7).

Dalším příznivým účinkem použití kombinační léčby je lepší orgánová protekce. Použití více lékových skupin základních antihypertenziv je schopno komplementárního působení

Obrázek 1. Doporučené kombinace základních antihypertenziv (podle 1)

plná čára – preferované kombinace

přerušovaná čára – kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem (ACEi/sartany + betablokátory) nebo vyšším výskytem nežádoucích metabolických účinků (diuretika + betablokátory) nebo s omezenou evidencí z prospektivních studií (blokátory kalciových kanálů + betablokátory)

na řadu procesů účastnících se v patofyziologii hypertenze, jako je antagonizace retence natria, vazokonstrikce, aktivace systému renin-angiotenzin a sympatiku.

Kombinační léčba také přispívá k redukci výskytu nežádoucích účinků nejen snížením dávky jednotlivých komponent léků, ale také vzájemnou inhibicí nežádoucích účinků jednotlivých léčebných skupin. Příkladem je redukce výskytu periferních otoků při léčbě dihydropyridinovými kalciovými blokátory v kombinaci s blokádou systému renin-angiotenzin – otoky vznikají v důsledku vazodilatace arteriol, kterou působí kalciové blokátory, a jsou mírněny vazodilatací ve venózní části řečiště a tím i snížením hydrostatického tlaku v krevních kapilárách při použití ACE inhibitorů či sartanů (8).

Doporučené kombinace v léčbě arteriální hypertenze uvádí obrázek 1. Vhodnou kombinací jsou ACE inhibitory + blokátory kalciových kanálů, event. sartany a BKK. Dalšími vhodnými kombinacemi je spojení ACE inhibitorů či sartanů s diuretiky, event. kombinace blokátorů kalciových kanálů s diuretiky.

Kombinace blokády systému renin-angiotenzin (ACEi/sartany) + blokátory kalciových kanálů

Preferovanou kombinací antihypertenzní léčby jsou v současné době blokátory systému renin-angiotenzin (ACE inhibitory, event. sartany) a blokátory kalciových kanálů. Tato kombinace se vyznačuje výhodným kardioprotektivním a renoprotektivním působením oproti jiným kombinacím antihypertenziv. Blokátory systému renin-angiotenzin (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. Výhodná je také již zmíněná redukce periferních otoků, jako typického nežádoucího účinku BKK. Sartany jsou ze všech skupin antihypertenziv spojeny s nejnižším výskytem nežádoucích účinků a také nejlepší dlouhodobou perzistencí pacientů (3). Např. klinická studie ONTARGET srovnávající ramipril a telmisartan prokázala rovnocennost obou těchto preparátů ve všech ukazatelích vč. mortalitních. Ve skupině telmisartanem léčených pacientů byl přitom zaznamenán nižší výskyt kašle a angioedému (9).

Rozsáhlá randomizovaná klinická studie ASCOT-BPLA provedená na téměř 20 000 pacientech porovnávala kombinační léčbu perindopril + amlodipin s kombinací atenolol + bendroflumethazid. Ve skupině pacientů léčených kombinací perindopril + amlodipin bylo dosaženo signifikantní redukce všech kardiovaskulárních příhod i celkové mortality, navíc bylo dosaženo snížení relativního rizika rozvoje diabetu téměř o třetinu (10). Další významnou klinickou studií dokazující výhodu kombinace ACE inhibitoru a BKK je studie ACCOMPLISH. V této studii se jako superiorní ukázala kombinace benazepril + amlodipin oproti kombinaci benazepril + hydrochlorothiazid u pacientů s art. hypertenzí a významným kardiovaskulárním (KV) rizikem. Kromě významné redukce KV příhod bylo prokázáno také zpomalení progresu nefropatie (5).

Přehled fixních kombinací ACE inhibitorů/ sartanů a blokátorů kalciových kanálů, které jsou dostupné v ČR, podávají tabulky 1 a 2.

Tabulka 3. Fixní kombinace ACE inhibitoru a diuretika dostupné v ČR

kombinace	firemní název
enalapril + hydrochlorothiazid	Enap-H, Enap-HL
cilazapril + hydrochlorothiazid	Cazacombi, Inhibace plus
fosinopril + hydrochlorothiazid	Monace kombi
lisinopril + hydrochlorothiazid	Diroton plus H, Lisinopril/Hydrochlorothiazid
perindopril + indapamid	Gleperil combi, Noliprel Neo, Perinpa, Prenewel, Prestarium Neo Combi, Pricoron Combi
quinapril + hydrochlorothiazid	Accuzide, Stadapress
ramipril + hydrochlorothiazid	Amprilan H, Hartil H, Medoram plus H, Miril plus H, Ramil H, Ramil H forte, Ramipril H, Tritazide

Tabulka 4. Fixní kombinace sartanu a diuretika dostupné v ČR

kombinace	firemní název
losartan + hydrochlorothiazid	Apo-combilos, Arionex, Giovan plus H, Lorista H, Losagen combi, Losartan plus H, Losartan/Hydrochlorothiazid Stada, Lozap H, Sangona combi
eprosartan + hydrochlorothiazid	Teveten plus H
irbesartan + hydrochlorothiazid	Ifirmacombi, Irbesartan Hydrochlorothiazid
kandesartan + hydrochlorothiazid	Cancombino
telmisartan + hydrochlorothiazid	Micardis plus
valsartan + hydrochlorothiazid	Blessin plus H, Kylotan plus H, Valsacombi, Valsap combi

Kombinace blokády systému renin-angiotenzin (ACEi/sartany) + diuretika

Další výhodnou kombinací jsou ACE inhibitory + diuretika (tabulka 3) a sartany s diuretiky (tabulka 4). 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 (především hypokalemii) a kompenzují metabolická rizika (hyperglykémii) (8).

Příznivý efekt kombinace perindopril + indapamid prokázaly klinické studie PROGRESS, ADVANCE, HYVET. Placebem kontrolovaná kli-

Tabulka 1. Fixní kombinace ACE inhibitoru a blokátoru kalciových kanálů dostupné v ČR

kombinace	firemní název
enalapril + lercanidipin	Lercaprel
lisinopril + amlodipin	Amesos
perindopril + amlodipin	Amlessa, Prestance, Tonarssa
ramipril + amlodipin	Egiramlon, Piramil combi
ramipril + felodipin	Triasyn
trandolapril + verapamil	Tarka

Tabulka 2. Fixní kombinace sartanu a blokátoru kalciových kanálů dostupné v ČR

kombinace	firemní název
olmesartan + amlodipin	Sintonyn
telmisartan + amlodipin	Twynsta

nická studie PROGRESS provedená na populaci pacientů s anamnézou CMP prokázala redukcí recidivy CMP, ale i dalších kardiovaskulárních příhod (11). U diabetiků s vysokým kardiovaskulárním rizikem vedlo podání kombinace perindopril + indapamid oproti placebo k významnému snížení makrovaskulárních i mikrovaskulárních příhod a také k redukcí mortality o 18 % (12).

Dostatek důkazů máme také pro kombinaci sartanu a diuretika. Kombinace temisartanu s hydrochlorothiazidem oproti standardní zavedené léčbě (včetně monoterapie sartanem) se ukázala jako efektivní v dlouhodobé kontrole TK, a to bez nežádoucích metabolických účinků (13). Kombinace losartan + hydrochlorothiazid byla oproti kombinaci atenolol + hydrochlorothiazid účinnější v redukcí kardiovaskulární mortality i morbidity a také snižovala výskyt nově zjištěného diabetu (14).

Kombinace blokátory kalciových kanálů + diuretika

Přestože nebyl předpokládán u těchto dvou skupin aditivní hypertenzní účinek pro příbuzné vlastnosti BKK a diuretik, byl efekt této kombinace úspěšně ověřen v několika klinických studiích (3). V klinické studii COPE byla kombinace BKK a thiazidového diuretika stejně účinná v dosažení cílových hodnot TK a v prevenci kardiovaskulárních příhod, jako kombinace BKK + sartanu (15). Na našem trhu není v současné době k dispozici žádná fixní kombinace BKK s diuretikem.

Kombinace beta-blokátory + blokátory kalciových kanálů

Kombinaci betablokátoru a diuretik nezkoumala samostatně žádná velká klinická studie. Zcela nevhodná je kombinace betablokátoru a non-dihydropyridinových blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem) pro riziko potenciace negativně chronotropního, inotropního a dromotropního efektu. V ČR je dostupná fixní kombinace amlodipinu a bisoprololu, která je vhodná pro hypertoniky se současnou anginou pectoris.

Kombinace beta-blokátory + diuretika

Kombinace diuretika a betablokátoru není v současné době doporučována pro vyšší riziko nežádoucích metabolických účinků, nižší adheenci pacientů k léčbě a také pro menší efektivitu oproti jiným kombinacím (3).

Kombinace ACE inhibitory + sartany

Recentně publikovaná meta-analýza 33 randomizovaných studií srovnávající duální blokádu systému renin angiotenzin s monoterapií, i přes

benefit v dosažení některých dílčích cílů, neprokázala redukcí mortality a byla spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků, především hyperkalemie, hypotenze a selhání ledvin (16). Tato kombinace tedy není rutinně doporučována.

Fixní nebo volné kombinace

Fixní kombinace antihypertenziv přináší do léčby celou řadu výhod. Zásadní výhodou použití fixních kombinací je zjednodušení léčebného režimu a zvýšení compliance a adherence pacientů k léčbě. Pokud jsou pacienti nuceni užívat více než 2–3 léky/den, obvykle to vede ke zhoršení compliance. Několik klinických studií prokázalo zlepšení compliance pacientů při použití fixní kombinace, které vyústilo v lepší kontrolu TK, ale také v redukcí hospitalizací a návštěv lékaře (17, 18).

První meta-analýza prokazující signifikantní snížení non-compliance při medikaci fixních kombinací oproti volným kombinacím byla publikována Bangalorem. Tato meta-analýza nezahrnovala pouze klinické studie s antihypertenzními léky, ale také fixní kombinace používané v léčbě diabetu, tuberkulózy, HIV infekce (19). Další meta-analýza publikována Gupta v r. 2010 byla zaměřena pouze na antihypertenzní léčbu. Opět byla potvrzena signifikantně lepší compliance při použití fixních kombinací, efektivita fixních kombinací v dosažení cílových hodnot TK vykazovala pozitivní trend, ovšem nebylo dosaženo hladiny statistické významnosti (20).

Fixní kombinace mohou mít i své limity. Nejčastěji je zmiňována menší flexibilita v individuální titraci dávků.

Závěrem lze konstatovat, že použití fixních kombinací v léčbě arteriální hypertenze v souladu s českými i mezinárodními doporučeními vede ke zlepšení compliance a adherence pacientů k léčbě. Při zlepšení compliance lze předpokládat také větší efektivitu v dosažení cílů léčby a především v prevenci kardiovaskulárních onemocnění.

Literatura

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa 2011; 53: 220–229.
2. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010 blood pressure control goals. Hypertension. 2006; 47: 345–351.
3. Filipovský J, Widimský J, 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.
4. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med. 2004; 116: 305–385.
5. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hyd-

rochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008; 359: 2417–2428.

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. Park CG. Recent Update on Fixed Combinations of Antihypertensive Agents. Korean Circ J 2008; 38: 237–243.
8. Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. Diabetol Metab Syndr 2010; 2: 44.
9. ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–1155.
10. 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: 895–906.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–1041.
12. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, 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. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
15. Matsuzaki M, Ogiwara T, Umemoto S, et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. J Hypertens 2011; 29: 1649–1659.
16. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2013; 346: f360 doi: 10.1136/bmj.f360
17. Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 1279–1283.
18. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care 2005; 43: 521–530.
19. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713–719.
20. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2013
Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2013

MUDr. Jan Preček

I. interní klinika kardiologická
FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
jan.precek@fnol.cz