

Kombinovaná terapie hypertenze – fixní kombinace

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC²

¹II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Doporučení ESH/ESC z roku 2007 zdůrazňují, že monoterapie ve většině případů nevede ke kontrole krevního tlaku, a to bez ohledu na vybranou skupinu antihypertenziv. Převážná část pacientů k dosažení cílových hodnot vyžaduje kombinovanou léčbu, která je úspěšnější než samotné zvýšení dávky. Je však potřeba si uvědomit i riziko nižší adherence pacienta při nutnosti užívat více tablet. K dispozici je řada fixních kombinací, jejichž výhodou je jednodušší užívání, a tedy vyšší pravděpodobnost adherence pacienta s léčbou. Adherence je jistě problémem u hyperteniků, neboť onemocnění je chronické, často bez subjektivních obtíží a dosažení cílového tlaku vyžaduje většinou kombinovanou léčbu. V posledních letech byly publikovány nové studie týkající se kombinované léčby hypertenze, které mají důležitý dopad na každodenní praxi a mohou pozitivně ovlivnit léčbu našich pacientů.

Klíčová slova: hypertenze, kombinační léčba, fixní kombinace.

Interní Med. 2010; 12(5): 288–294

Terapie arteriální hypertenze je kombinací nefarmakologické a farmakologické léčby. Pokud nefarmakologickou léčbou nedosáhneme normalizace krevního tlaku (TK), pak je třeba zahájit léčbu farmakologickou. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze z roku 2007 zdůraznila nutnost dosažení cílových hodnot TK, a to většinou s využitím kombinace antihypertenziv (1). Ve velkých klinických studiích bylo monoterapií kontroly hypertenze dosaženo u 20% nemocných (2). Nedosáhneme-li normalizace TK monoterapií, je vhodnější kombinovat lék s antihypertenzivem jiné třídy než zvyšováním dávky monoterapie. Nedávná metaanalýza 42 studií ukázala, že kom-

binace jakýchkoliv dvou lékových skupin vede k účinnější kontrole TK než zdvojnásobení dávky jediného preparátu (3). Zvýšení dávky může vést častěji ke vzniku výraznějších nežádoucích účinků léku (4). Proto je vhodné využít pro léčbu také fixní kombinace (5).

V kombinované léčbě hypertenze využíváme léky s 24hodinovým působením z následujících důvodů:

- adherence nemocných k léčbě je lepší při dávkování 1x denně
- kontrola hypertenze je kontinuální
- riziko koronární příhody i cévní mozkové příhody (CMP) je nejvíce vyjádřeno v ranních

hodinách, proto chceme, aby léčba zabránila rannímu vzestupu TK (4)

Indikace ke kombinované léčbě

Podle směrnic diagnostiky a léčby hypertenze Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti 2007 je kombinovaná léčba indikována u těchto skupin hypertoniků: u nichž systolický TK přesahuje cílové hodnoty systolického TK o 20 mm Hg nebo diastolický TK přesahuje cílové hodnoty diastolického TK o 10 mm Hg a dále u nemocných, jejichž cílové hodnoty TK jsou < 130/80 mm Hg:

- nemocní s diabetes mellitus
- nemocní s metabolickým syndromem
- nemocní s poškozením cílových orgánů
- nemocní s ledvinným nebo kardiovaskulárním onemocněním (pacienti s ischemickou chorobou srdeční, pacienti po CMP)
- pacienti s rizikem podle SCORE $\geq 5\%$ (4)

V uplynulých dvou letech byly uveřejněny výsledky několika studií, které by mohly změnit pohled na léčbu hypertenze. Proto bylo zveřejněno přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, které se také věnuje kombinované léčbě. Přehodnocení evropských doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze z roku 2009 uvádí následující souhrn kombinované léčby (6):

- Narůstající množství důkazů prokazuje, že u většiny hypertenzních pacientů je k dosažení cílových hodnot TK nutná kombinace alespoň dvou léků.
- Doporučenou léčebnou strategií při nedostatečném účinku úvodní monoterapie je přidání látky z jiné lékové skupiny, výjimku představuje situace, kdy úvodní lék je na snížení TK zcela neúčinný či způsobuje významné nežádoucí účinky.
- Kombinace dvou antihypertenziv může být vhodná i jako léčebná strategie, zejména u pacientů ve vyšším kardiovaskulárním riziku, u kterých je žádoucí včasná kontrola TK.
- Pokud je to možné, měla by být vždy zvážena fixní kombinace, neboť zjednodušení léčby přináší i zlepšení compliance.
- Dle doporučení ESH/ESC z roku 2007 je vhodných několik kombinací antihypertenziv, avšak jen pro některé jsou dostupná pozitivní data z velkých studií. Jedná se zejména o kombinaci diuretika s inhibitorem ACE (ACEi) či AT1-blokátorem nebo blokátorem kalciového kanálu (BKK) a v nedávných velkých studiích o kombinaci ACEi/BKK. Rovněž kombinace AT1-blokátor/BKK se zdá být účinná. Tyto kombinace by tedy měly být preferovány.
- Přestože jsou dostupná pozitivní data o přínosu kombinace betablokátor/diure-

tikum, není tato kombinace běžně doporučována vzhledem k vlivu na vznik nově diagnostikovaného diabetu. Ve specifických

situacích však může být přínosem. Použití kombinace ACEi/AT1-blokátor přináší sporné zvýšení přínosu při zvýšení závažných nežádoucích účinků. Specifický přínos pro pacienty s onemocněním ledvin a proteinurií vyžaduje potvrzení velkými studiemi.

Tabulka 1. Fixní kombinace inhibitoru ACE a diuretika registrované v ČR

Ramipril + hydrochlorothiazid (HCTZ)

- Amprilan H (2,5 mg ramiprilu + 12,5 mg HCTZ)
- Amprilan H 5 mg/25 mg
- Hartil-H 2,5/12,5 mg
- Hartil-H 5/25 mg
- Medoram Plus H 2,5/12,5 mg
- Medoram Plus H 5/25 mg
- Miril Plus H 2,5 mg/12,5 mg
- Miril Plus H 5 mg/25 mg
- Ramil H 2,5 mg/12,5 mg
- Ramil H forte 5 mg/25 mg
- Ramipril H 2,5 mg/12,5 mg
- Ramipril H 5 mg/25 mg
- Tritazide 2,5 mg/12,5 mg
- Tritazide 5 mg/25 mg

Perindopril + indapamid

- Prestarium Combi (4 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu)
- Prestarium Neo Combi (5 mg perindoprilu + 1,25 mg indapamidu)
- Prenewel 2/0,625 mg
- Prenewel 4 mg/1,25 mg

Cilazapril + hydrochlorothiazid

- Inhibace plus tbl. (5 mg cilazaprilu + 12,5 mg HCTZ)

Quinalapril

- Accuzide (10 mg chinaprilu + 12,5 mg HCTZ)
- Accuzide 20 (20 mg chinaprilu + 12,5 mg HCTZ)
- Stadapress 10/12,5 mg
- Stadapress 20/12,5 mg

Fosinopril + hydrochlorothiazid

- Foprin Plus H 20/12,5 mg tbl.

Enalapril + hydrochlorothiazid

- ENAP-H (10 mg enalaprilu + 25 mg HCTZ)
- ENAP-HL (10 mg enalaprilu + 12,5 mg HCTZ)
- Berlipril H 10 mg/25 mg

- U nejméně 15–20 % hypertenzních pacientů nepostačuje kombinace dvou preparátů k dosažení cílových hodnot. Pokud jsou indikovány tři lékové skupiny, je vhodná kombinace blokátor renin-angiotenzin/BKK + diuretikum v účinných dávkách.

Fixní kombinace

Fixní kombinace mají výhodu v tom, že snižují počet tablet užívaných nemocnými, ale jejich hlavní výhodou je skutečnost, že obsahují často nižší dávky jednotlivých anti-hypertenziv.

Jak by měla vypadat ideální fixní kombinace:

- kombinace 2 léků s dlouhodobým účinkem
- dávkování obou složek 1x denně
- přídatný antihypertenzní účinek, ovlivňující různé patogenetické mechanismy

Indikace fixní kombinace:

- je indikována u mírné a středně těžké hypertenze
- nevýhoda: obtížná titrace dávek jednotlivých léků

Výhodné kombinace:

- ACE inhibitor s diuretikem
- AT1-blokátor s diuretikem

- ACE inhibitor s blokátorem kalciového kanálu
- AT1-blokátor s blokátorem kalciového kanálu

Výhody terapie fixní kombinací:

- zlepšení odpovědi na terapii
- větší účinnost
- lepší snášenlivost
- modifikace ve farmakokinetice
- zlepšení compliance
- nižší náklady

Oproti USA je u nás využití fixní kombinace nižší. Mají na to vliv některé dříve vzniklé kombinace, které nebyly ideální. Není vhodné kombinovat lék s krátkým a s dlouhým poločasem působení (3).

Je žádoucí, aby většina hypertoniků byla léčena kombinační léčbou. Velmi výhodná je kombinace inhibitorů osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) s diuretiky thiazidové řady nebo s indapamidem. Léčba diuretiky navodí volumovou depleci a sníží koncentraci natria, což vede k aktivaci systému RAA. ACEi působí synergicky a lze tak dosáhnout výrazného snížení hypertenze, které je více než aditivní.

Význam intenzivní léčby hypertenze u diabetiků kombinací ACE inhibitoru a indapamidu

Studie HOT prokázala u hypertoniků s diabetem, že snížení diastolického tlaku na hodnoty 80 mm Hg vedlo k polovičnímu výskytu velkých kardiovaskulárních příhod v porovnání se skupinou, u níž byl diastolický tlak snížen jen na hodnoty 90 mm Hg (7). Tento nález je

i v souladu se studií UKPDS, která rovněž prokázala menší výskyt makro- i mikrovaskulárních komplikací u diabetiků s agresivněji léčenou hypertenzí (8). Intenzivní léčba hypertenze u diabetiků snížila výskyt fatálních CMP a srdečního selhání o více než polovinu. Léčba hypertenze u diabetiků dokáže významně snížit výskyt aterosklerotických komplikací diabetu. Otázkou zůstalo, zda další snižování TK povede k dalším příznivým účinkům. Na to měla odpovědět studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamiconN-MR

Tabulka 2. Fixní kombinace AT1-blokátoru a diuretika registrované v ČR

Losartan + hydrochlorothiazid
■ APO-Combilos 50/12,5 mg (50 mg losartanu + 12,5 mg HCTZ) ■ Giovax Plus H 50 mg/12,5 mg ■ Giovax Plus H 100 mg/25 mg ■ Lorista H 50 mg/12,5 mg ■ Lorista H 100 mg/25 mg ■ Losagen Combi 50 mg/12,5 mg ■ Losaratio Plus H 50/12,5 mg ■ Lozap H (50 mg losartanu + 12,5 mg HCTZ) ■ Nopretens Plus H 50/12,5 mg ■ Prelow 50/12,5 mg ■ Prelow 100/25 mg
Kandesartan + hydrochlorothiazid
■ Atacand plus (16 mg kandesartanu + 12,5 mg HCTZ)
Olmesartan + hydrochlorothiazid
■ Olmetec Plus H 20/12,5 mg (20 mg olmesartanu + 12,5 mg HCTZ) ■ Olmetec Plus H 20/25 mg
Telmisartan + hydrochlorothiazid
■ MicardisPlus 80/12,5 mg tbl. (80 mg telmisartanu + 12,5 mg HCTZ) ■ PritorPlus 40/12,5 mg ■ PritorPlus 80/12,5 mg

Controlled Evaluation trial). Studie ADVANCE představuje největší studii u diabetiků 2. typu (9). Primární kombinovaný parametr (vznik makro- a mikrovaskulárních komplikací) byl léčbou významně snížen o 9%. Studie ADVANCE přinesla důkazy o významu snížení TK na nižší hodnoty u diabetiků (10).

Kombinační léčba u velmi starých osob

Dosud jsme neměli doklady o účinnosti a bezpečnosti léčby hypertenze u osob ve věkové skupině nad 80 let. Do studie SYST-EUR byli zařazeni pacienti ve věkové skupině 60 let a více a nebyl nalezen jasný vztah mezi věkem a účinkem léčby na fatální a nefatální kardiovaskulární komplikace (11). Existovala však shoda, že pokud je hypertenze zjištěna před dosažením 80 let a je léčena, že se v léčbě pokračuje a nevysazuje se. Naprosto nejasná však byla otázka, zda u nemocných s hypertenzí zjištěnou ve věku nad 80 let máme zahájit antihypertenzní terapii. Byla proto zahájena studie, která měla zhodnotit možný význam léčby hypertenze u velmi starých osob. Ve studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) se řešila otázka léčby hypertenze osob ve věku nad 80 let. Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze indapamidem, ke kterému byl u více než 70% pacientů přidán perindopril, přináší výrazný příznivý účinek u velmi starých hypertoniků a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a ke snížení incidence srdečního selhání (12).

Výhodou fixní kombinace ACEi/ATI-blokátor + diuretikum je zachování komplexních příznivých účinků ACEi (kardioprotektivita, nefro-

Tabulka 3. Fixní kombinace inhibitoru ACE s blokátory kalciového kanálu registrované v ČR

Trandolapril + verapamil

- Tarka 180/2 mg tbl. (180 mg verapamilu + 2 mg trandolaprilu)
- Tarka 240/4 mg tbl.

Ramipril + felodipin

- Triasyn 2,5/2,5 mg (2,5 mg ramiprilu + 2,5 mg felodipinu)
- Triasyn 5/5 mg

Perindopril + amlodipin

- Prestance 5 mg/5 mg (5 mg perindoprilu + 5 mg amlodipinu)
- Prestance 10 mg/5 mg
- Prestance 5 mg/10 mg
- Prestance 10 mg/10 mg

Lisinopril + amlodipin

- Amesos 10 mg/5 mg (10 mg lisinopril + 5 mg amlodipin)

protektivita, příznivé metabolické působení) a potenciace antihypertenzního účinku.

Další vhodnou kombinací je ACEi/BKK. Zde se uplatní převážně vazodilatační účinek obou skupin, což je nejvýhodnější u starších hypertoniků se zvýšenou periferní rezistencí s endoteliální dysfunkcí, s aterosklerotickým poškozením a sníženou cévní poddajností. Tento typ hypertoniků je v praxi nejčastější. Kombinace ACEi/BKK byla v klinické studii výhodnější než kombinace klasických antihypertenziv, tj. betablokátor/diuretikum. Pro preferenci kombinace ACEi/BKK svědčí výsledky studie ASCOT, kombinace perindoprilu (ACEi) s amlodipinem (BKK) vedla k významnému snížení mortality a morbidit ve srovnání s kombinací betablokátor/thiazidové diuretikum (13). Studie prokázala, že monoterapií amlodipinem (BKK) bylo možné dosáhnout cílových hodnot TK jen u 14% pacientů, a mo-

Tabulka 4. Kombinace thiazidového diuretika s kalium šetřícím diuretikem registrované v ČR

Kombinace 50 mg hydrochlorothiazidu + 5 mg amiloridu

- Amilorid/HCT AL
- APO-Amilzide 5/50 mg
- Loradur
- Rhefluin
- Moduretic

Kombinace 25 mg hydrochlorothiazidu + 2,5 mg amiloridu

- Loradur mite

Kombinace 25 mg chlortalidonu + 2,5 mg amiloridu

- Amicloton

Nevhodné jsou kombinace používající dávky thiazidových diuretik vyšší než 25 mg hydrochlorothiazidu.

Tabulka 5. Kombinace betablokátoru s thiazidy registrované v ČR

Atenolol + thiazidy

- Tenoretic (100 mg atenololu + 25 mg chlortalidonu)

Bisoprolol + thiazidy

- Lodoz 2,5 mg (2,5 mg bisoprololu + 6,25 mg hydrochlorothiazidu)
- Lodoz 5 mg (5 mg bisoprololu + 6,25 mg hydrochlorothiazidu)
- Lodoz 10 mg (10 mg bisoprololu + 6,25 mg hydrochlorothiazidu)
- Tebis plus H 5 mg/12,5 mg
- Tebis plus H 10 mg/25 mg

noterapií atenolem (betablokátor) dokonce jen u 8 % pacientů.

Studie ACCOMPLISH

V této studii ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Lliving with Systolic Hypertension)

(14) byli sledováni vysoce rizikovní nemocní, mezi nimiž bylo 60 % diabetiků. Při známém negativním metabolickém působení thiazidových diuretik na inzulinovou senzitivitu by právě vysoký podíl nemocných s diabetem ve studii mohl vysvětlit překvapivě velký rozdíl mezi studii osvědčenou léčbou kombinací ACEi/diuretikum na jedné straně a kombinací ACEi/BKK na straně druhé. Jinými vysvětleními jsou relativně nižší dávka diuretika použita ve studii a také volba hydrochlorothiazidu, který nebyl ve studiích prokazujících kardiovaskulární benefity léčby thiazidy používán.

Studie ACCOMPLISH přináší důležitou informaci. Vysoce rizikovní nemocní (zejména diabetici) mají významný profit z léčby hypertenze založené na kombinaci ACEi/BKK.

Novou je kombinace perindoprilu (ACEi) s amlodipinem (BKK), která je v současné době již uvedena na náš trh. Obě účinné látky jsou široce využívány v léčbě nejen hypertenze, ale i stabilní ischemické choroby srdeční. O účelnosti této fixní kombinace jsme se měli možnost přesvědčit v řadě studií, přičemž pravděpodobně nejvýznamnější jsou studie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) (11) a EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) (15).

Výhodou fixní terapie ACEi/AT1-blokátor + BKK je příznivé metabolické působení, vyšší nefroprotektivita a příznivé ovlivnění kardiovaskulární morbidita a mortality ve srovnání s kombinací betablokátor/diuretikum (studie ASCOT).

Kombinace betablokátor/thiazidové diuretikum lze použít i nadále, ale nikoliv u pacientů s metabolickým syndromem a pacientů s vysokým rizikem diabetes mellitus. Při použití této

kombinace stoupá výskyt nově vzniklého diabetu, jak to např. prokázala studie ASCOT-LLA.

Vyloučené jsou kombinace 2 antihypertenziv téže třídy.

Velmi účinná se jeví také kombinace antihypertenzní a hypolipidemické léčby.

Atorvastatin + amlodipin

- Caduet 5 mg/10 mg (5 mg amlodipinu + 10 mg atorvastatinu)
- Caduet 10 mg/10 mg

Závěr

Je třeba zdůraznit, že rozsáhlejší používání kombinované léčby povede k lepší kontrole hypertenze a tím i ke snížení koronárních a cévních příhod. Pro praxi vyplývá, že v léčbě hypertenze musíme používat kombinovanou léčbu mnohem častěji než dosud.

Literatura

1. Widimský J jr, Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Vnitř Lék 2008; 54(1): 101–118.
2. 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 Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–1158.
3. 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 Med 2009; 122: 290–300.
4. Widimský J, et al. Hypertenze. Praha, Triton 2008; 705 s.
5. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. Curr Med Res Opin 2008; 24: 3543–3557.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–2154.
7. Hannon L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized Trial. Lancet 1998; 351: 1755–1762.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703–713.
9. Patel A and ADVANCE Collaborating Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–840.
10. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. N Engl J Med 2008; 358: 2630–2633.
11. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. for the Systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Lancet 1997; 360: 757–764.
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.
13. 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: 907–913.
14. Jamerson KA, on behalf of the ACCOPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
15. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–788.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN
u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
miroslav.soucek@fnusa.cz

