

Kombinační léčba jednou tabletou – budoucnost léčby hypertenze?

doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická, LF UP a FN Olomouc

V článku jsou shrnuty stávající postupy kombinační léčby hypertenze, hlavní principy kombinační terapie a doporučované kombinace antihypertenziv. Dále jsou diskutovány příčiny nedostatečné kontroly hypertenze jak na straně lékařů, tak i pacientů.

Rostoucí paleta dostupných fixních dvojkombinací a nově i fixní trojkombinace nám otevírá nové horizonty v léčbě. V článku je představen nový koncept léčby hypertenze – jedná se o léčbu hypertenze jednou tabletou. Tento koncept by mohl být vhodný a aplikovatelný u většiny hyperteniků, se kterými se setkáváme v každodenní praxi.

Klíčová slova: hypertenze, léčba, fixní kombinace, nový koncept, léčba jednou tabletou.

Single pill combination therapy – the future of antihypertensive treatment?

This article reviews the current principles of antihypertensive combination therapy and recommended drug combinations. Causes of inadequate hypertension control both on patient and physician side are discussed. A growing palette of fixed combinations of two antihypertensive drugs and now also a fixed combination of three drugs in one pill opens new horizons in the antihypertensive therapy. A new concept of antihypertensive treatment is presented – treatment of hypertension by a single pill. This concept seems to be suitable and applicable to the majority of hypertensive patients encountered in daily practice.

Key words: hypertension, treatment, fixed combination, new concept – single pill treatment.

Interní Med. 2014; 16(6): 228–230

Kombinační léčba hypertenze v současnosti

V současnosti platná doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) z roku 2013 říkají, že u pacienta s mírně zvýšeným krevním tlakem (TK) a v nízkém až středním kardiovaskulárním (KV) riziku farmakoterapii začínáme zpravidla monoterapií některým z hlavních tříd antihypertenziv (1). Monoterapií se nám bohužel podaří dosáhnout cílových hodnot TK jen u 39% hyperteniků, a proto je u většiny pacientů nutné léčbu dále posílit (2). Můžeme jednak zvýšit dávku stávajícího léčiva na plnou, zaměnit je za jiný preparát, anebo můžeme přidat do kombinace další antihypertenzivum.

Záměna za jiný lék může být u menší části pacientů efektivnější, u části ale také méně efektiv-

ní a u většiny je účinnost jiné třídy antihypertenziv s původní srovnatelná (3). Pokud zdvojnásobíme dávku antihypertenziva, pak se jeho léčebný efekt zvýší jen mírně, výrazně ale narůstá výskyt toxických a nežádoucích účinků (4). Metaanalýzy ukázaly, že aditivní efekt po přidání dalšího léku do kombinace je oproti zdvojnásobení dávky léčiva v monoterapii asi pětinásobný. V běžné klinické praxi je proto většinou monoterapie při nedostatečném efektu nahrazována lékovou kombinací.

V praxi zatím lékaři poměrně málo reflektují doporučení, že pokud má pacient výrazně zvýšený TK (s hodnotami nad 160/100 mmHg, kdy monoterapie pravděpodobně nebude dostatečná k normalizaci TK), nebo je ve vysokém či velmi vysokém KV riziku, můžeme léčbu již od

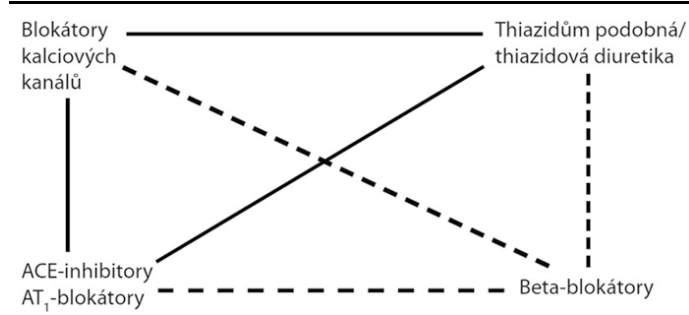
začátku zahájit kombinací dvou antihypertenzivních přípravků (1).

Co s čím kombinovat?

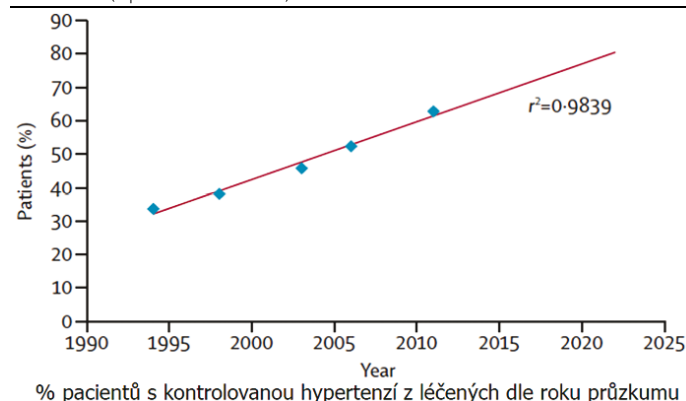
V současnosti existuje několik vhodných dvojkombinací vycházejících z pěti základních tříd antihypertenziv. Velmi oblíbená a guidelines nejvíce doporučovaná je kombinace inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) či sartanů (antagonistů receptorů AT₁ pro angiotenzin II) s kalciovými blokátory nebo diuretiky. Ohledně „kombinačního potenciálu“ stojí beta blokátory již trochu stranou a naprosto nevhodná a nedoporučovaná je kombinace ACE-I a sartanů (obrázek 1) (1).

V poslední době bylo ve velkých antihypertenzních klinických studiích potřeba k dosa-

Obrázek 1. Vhodné kombinace základních antihypertenziv. Plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace, přerušovanou čarou kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem, vyšším rizikem nežádoucích metabolických účinků nebo s nedostatečnými důkazy z prospektivních studií. (Upraveno dle ref. 6)



Obrázek 2. Zlepšující se kontrola hypertenze ve Velké Británii v letech 1994–2011 (Upraveno dle ref. 8)



žení optimálních hodnot TK kombinace dvou, tří, někdy i více antihypertenziv (7). V případě kombinování více než dvou léčiv se terapeutické možnosti dále rozšiřují – k optimalizaci TK je možné nejen přidat ještě další přípravky do kombinace, ale také navýšit dávky jednotlivých léčivých látek (1).

Antihypertenziva fungují, ale...

Prevalence hypertenze v České republice je kolem 40%, 72% pacientů o své nemoci ví, 60% je léčeno, ale pouze asi u 30% je vysoký tlak kontrolován. Nedávno publikovaná data z Velké Británie ukázala, že v průběhu 5 velkých průzkumů z let 1994–2011, týkajících se hypertenze, se její kontrola zlepšila z 33 na 63% (obrázek 2) (8). Podle odhadů bude vysoký krevní tlak ve Spojeném království v roce 2022 kontrolován v 80% případů.

Je tedy zřejmé, že **antihypertenziva fungují** (9). Pokud jsou nemocnému předepsána správná léčiva v optimálních kombinacích, pak se výrazně zlepšuje kontrola jeho hypertenze. Proč je tedy kontrola vysokého TK v naší populaci stále nedostatečná?

Příčin tohoto stavu je několik. Částečné se na něm podílí jistá „netečnost“ lékařů. Podle údajů ze Spojených států je stále většina pacientů s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí léčena monoterapií či duální kombinací (10). Bohužel jen velmi pozvolna narůstají počty jedinců, léčených troj- nebo vícečetnou kombinací antihypertenziv. Mezinárodní průzkum ukázal, že k dosažení cílových hodnot TK potřebuje právě tento typ farmakoterapie asi třetina hypertoniků (11). I česká data jsou v tomto smyslu obdobná, 27% nemocných v ČR užívá kombinace tří a více léčiv (obrázek 3) (12).

Další důležitou příčinou stále nedostatečné úspěšnosti terapie hypertenze je **non-compliance pacientů**. Často si totiž ani nevyzvednou recept, pokud ano, pak užívají nesprávnou dávku, v nesprávnou dobu, sami si upravují frekvenci užívání, samovolně si „dávají lékové prázdniny“, někdy terapii částečně přerušují, zane-

bdávají kontroly a leckdy užívají léky jen těsně před návštěvou lékaře (13). Špatná compliance má samozřejmě velmi negativní prognostický dopad: o 41% více nemocných nemá kontrolovaný TK, dochází k 15% nárůstu výskytu akutních infarktů myokardu a 28% nárůstu cévních mozkových příhod.

Nejrizikovější bývá první rok léčby, během něhož nově předepsané přípravky vysazuje až 40% léčených. Ukázalo se, že jen asi pětina nemocných ve stávající terapii pokračuje i po prvním roce, 15% změnilo léčbu, 22% je přidán další lék do kombinace a více než 42% terapii vysadí (14). Kalciové blokátory a blokátory systému renin angiotenzin (ACE-I a sartany) mají výrazně vyšší podíl „pokračujících“, nasazení vhodné farmakoterapie již od počátku tedy může zlepšovat compliance.

Fixní kombinace – jednoznačný trend

Na dlouhodobou adheřenci nemocných k farmakoterapii má negativní dopad např. častější dávkování léčiv, nutnost dlouhodobého (většinou doživotního) trvání léčby, výskyt nežádoucích účinků, nízká účinnost či dokonce špatná chuť vlastní medikace (13). Z těchto důvodů výrazně stoupá oblíbenost fixních kombinací, které jsou v poslední době v léčbě preferovány.

Použití fixních kombinací **zlepšuje adheřenci** pacientů k antihypertenzi léčbě asi o 24% a daří se s nimi hypertenzi lépe kontrolovat (15). V nedávno publikované americké studii bylo zjištěno, že pokud byla nemocným nejprve nasazena fixní kombinace, mělo po roce terapie hypertenzi kontrolovanou významně více pacientů oproti skupině, kde byla léčba zahájena monoterapií či volnou kombinací dvou antihypertenziv (16). Fixní kombinace si rovněž pacienti výrazně častěji vyzvedávají v lékárnách (88% vyzvednutých receptů za rok oproti 69% u „volných“ dvojkombinací) (17). Z těchto důvodů také poslední evropská guidelines upřednostňují podávání fixních kombinací, jež kromě lepší adherence **zlepšují i kontrolu TK** (1).

První fixní trojkombinace v ČR

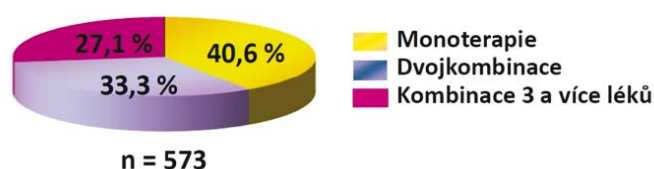
Od začátku října je v ČR dostupná moderní **fixní trojkombinace perindopril arginin–amlodipin–indapamid** (pod názvem Triplixam®), a to ve čtyřech kombinacích různých sil jednotlivých léčivých přípravků, pro dostatečnou flexibilitu léčby touto trojkombinací. Její vývoj byl logickým krokem – všechna tři antihypertenziva vykazují navzájem pozitivní synergický efekt, při ovlivnění TK se vhodně doplňují. Perindopril arginin navíc redukuje otoky dolních končetin vyvolané kalciovými antagonisty a dokonce se ukazuje, že amlodipin dokáže snížit výskyt kašle spojeného s užíváním ACE-I. Užívání jedné tablety denně navíc výrazně zlepší adheřenci k terapii.

Vynikající účinnost Triplixamu potvrdily i výsledky studie PIANIST, která čtyři měsíce sledovala 4 731 nemocných s nekontrolovanou hypertenzí (vstupní tlak 160/94 mmHg; průměrný věk 63,8 roku), převedených z volných antihypertenčních dvojkombinací na Triplixam v silách 10/2,5/5 a 10/2,5/10 (18). Systolický TK poklesl o 28, diastolický o 14 mmHg, tato redukce TK přitom nebyla závislá na druhu antihypertenziv užívaných ve vstupní dvojkombinaci.

Pro praxi je velmi důležité si uvědomit, že **pokles TK po zahájení antihypertenční léčby** je přímo **úměrný jeho vstupní hodnotě**. To se potvrdilo i ve studii PIANIST: pacienti s mírnou (průměrně 149/89 mmHg) hypertenzí vykazovali ve studii PIANIST také lehčí pokles TK (-18,7/-9,7 mmHg), u středně těžké hypertenze (průměrně 163/95 mmHg) došlo k výraznější redukci TK (-30/-15 mmHg) a u těžké hypertenze (průměr 181/103 mmHg) poklesly jeho hodnoty nejvýrazněji (-45/-21 mmHg) (18). Nemusíme se tedy při nasazení trojkombinace místo dvojkombinace obávat následné hypotenze.

Kombinace účinných látek obsažených v přípravku Triplixam mají k dispozici i velmi silná morbi-mortalitní data. Například ve studii ADVANCE vedla kombinace perindopril/indapamid k 18% redukci KV mortality a ve studii ASCOT vykazoval perindopril spolu s amlodipinem

Obrázek 3. Podíly monoterapie a kombinační léčby v terapii hypertoniků v ČR v letech 2007/2008



Obrázek 4. Nový koncept: léčba hypertenze jednou tabletou



dokonce 24 % snížení tohoto epidemiologického ukazatele.

Léčba hypertenze jednou tabletou?

Rostoucí paleta fixních dvojkombinací a zejména nově i dostupnost fixních trojkombinací (přípravek Triplixam) nám otevírá zcela nové horizonty v léčbě. Dovolte mi, abych navrhl nový koncept léčby hypertenze, o kterém jsem přesvědčen, že se brzké době rozšíří a najde široké uplatnění. Jedná se o **léčbu hypertenze jednou tabletou**.

Při mírně zvýšeném krevním tlaku je léčba stejně jako dosud zahajována monoterapií. Není-li monoterapie dostatečná, nebo pokud je výrazně zvýšený vstupní TK (> 160/100 mmHg), nasadí se fixní kombinace dvou léků v nižších dávkách (obrázek 4). Přetrvává-li stále zvýšený krevní tlak, použije se silnější varianta fixní 2-kombinace s vyššími, případně plnými dávkami obou antihypertenziv, alternativně se zamění za jinou fixní 2-kombinaci. Pokud se stále nedaří hypertenzi kontrolovat, přejde se dále na fixní 3-kombinaci, nejprve v nižších dávkách, poté v plných. Pacient tedy bude stále léčen jednou tabletou na hypertenzi.

Tento koncept se zdá mohl být vhodný a aplikovatelný u velké části pacientů s hypertenzí, se kterými se setkáváme v každodenní praxi. Jsem přesvědčen, že s využitím tohoto algoritmu podaří dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku u drtivě většiny léčených hypertenzí.

Literatura

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE,

Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–357.

2. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet*. 1999; 353(9169): 2008–2013.

3. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock SF, Foo RS, Brown MJ. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2002; 20(4): 771–777.

4. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med*. 1996; 156(17): 1969–1978.

5. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; 122(3): 290–300.

6. Filipovský J, Widimský J Jr, Ceral J, Cifková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M, Špinar J, Vitovec J, Widimský J; Czech Hypertension Society. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. 2012 Guidelines of the Czech Hypertension Society. *Vnitr Lek*. 2012; 58(10): 785–801.

7. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am J Med*. 2004; 116(Suppl 5A): 30S–38S.

8. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014; 383(9932): 1912–1919.

9. McManus RJ, Mant J. The drugs do work: blood pressure improvement in England. *Lancet*. 2014; 383(9932): 1868–1869.

10. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011; 124(9): 1046–1058.

11. Bramlage P, Böhm M, Volpe M, Khan BV, Paar WD, Tebbe U, Thoenes M. 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.

12. Cifková R, Skodová Z, Bruthans J, Adámková V, Jozifová M,

Galovcová M, Wohlfahrt P, Krajcoviechová A, Poledne R, Stávek P, Lánská V. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. *Czech MONICA and Czech post-MONICA. Atherosclerosis*. 2010; 211(2): 676–681.

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

14. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 2005; 23(11): 2093–2100.

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

16. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012; 59(6): 1124–1131.

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(12): 1279–1283.

18. Tóth 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. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2. Erratum in: *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014; 14(3): 239.

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 30. 11. 2014

doc. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.

I. interní klinika – kardiologická,

LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

vaclavik.j@centrum.cz

