

# Fixní kombinace v léčbě hypertenze – přehled současných možností

MUDr. Eva Kociánová, MUDr. Jan Václavík, MUDr. Miloš Táborský

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Hypertenze se svou prevalencí kolem 40 % v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích patří spolu s diabetem, obezitou, hyperlipidemií a kouřením k nejvýznamnějším rizikovým faktorům kardiovaskulární mortality. Dosažení cílových hodnot krevního tlaku adekvátní léčbou a režimovými opatřeními toto riziko významně snižuje. Problémem stále zůstává nízký podíl hypertenzí dosahujících těchto cílových tlaků. U většiny z nich toho nelze dosáhnout monoterapií a kombinační léčba je metodou volby. Fixní lékové kombinace jsou pro pacienta komfortnější, zlepšují jeho vztah k dlouhodobé léčbě, jsou účinnější a prognosticky výhodnější. Měly by být proto v léčbě hypertenze zvažovány a preferovány. Orientace v dostupné nabídce fixních lékových kombinací je nutná k výběru ideální léčby konkrétního pacienta s ohledem na jeho přidružená onemocnění.

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

## Fixed combination: a new trend in hypertension management

Due to its prevalence of 20–50 % in the adult population in industrialized countries, hypertension along with diabetes, obesity, hyperlipidaemia, and smoking is among the major risk factors for cardiovascular mortality. This risk is significantly reduced by achieving target blood pressure levels with adequate treatment and lifestyle measures. The low proportion of hypertensive patients who achieve these target levels remains a problem. In the majority of them, it cannot be achieved by using monotherapy, and combination therapy is the method of choice. Fixed drug combinations are more comfortable for the patient, improve their relationship to long-term treatment, and are more effective and prognostically more suitable; therefore, they should be considered and preferred in the management of hypertension. Being acquainted with currently available fixed double combinations and selecting an ideal one to treat a particular patient with respect to comorbidities has become a new must in the modern management of hypertension.

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

Med. praxi 2013; 10(1): 8–11

## Úspěšnost léčby hypertenze

Velké klinické studie shodně prokázaly významné snížení rizika kardiovaskulárních příhod vlivem antihypertenzní medikace, a to v celém spektru od lehké po těžkou hypertenzi, včetně hypertenze starších osob i izolované systolické hypertenze. Cílem je snížení krevního tlaku pod 140/90 u všech osob, přičemž některé skupiny pacientů (diabetici 2. typu, diabetici 1. typu s mikroalbuminurií, pacienti s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním a pacienti s poruchou funkce ledvin) profitují z ještě přísnější kontroly krevního tlaku s předpokládanou ideální hodnotou kolem 130/80 (1).

Podíl hypertenzí dosahujících cílových hodnot krevního tlaku je stále nízký, přestože je nabídka antihypertenziv na trhu široká, lékaři jsou dobře obeznámeni s doporučenými postupy léčby hypertenze a edukace pacientské populace roste. Ve velkých populačních studiích cílového tlaku dosahuje jen 20–30 % všech pacientů (2, 3). Důvodem může být polymorbidita stárnoucí populace s vyšším podílem rezistentních hypertenzí, nepoznaná sekundární příčina hypertenze, nevhodně zvolená a nedostatečně intenzivní léčba a hlavně nízká compliance a adherence pacientů k léčbě.

## Problém nespolupráce pacienta

Pod pojmem compliance rozumíme dodržování předepsaného léčebného postupu, tedy podíl skutečně užitých dávek k dávkám předepsaným. Adherence je potom věrnost pacienta z dlouhodobějšího pohledu, jeho ochota předepsaný lék užívat a v léčbě setrvat. Základními kameny zvýšení compliance i adherence jsou edukace pacienta, zamezení nedorozuměním, analýza příčin odklonu od předepsané léčby, umožnění přiměřeného spolurozhodování o léčbě, výběr optimálního preparátu a zvláště zjednodušení dávkovacího schématu (4). Snížení počtu podávaných tablet podáním fixní kombinace je přímo úměrně provázáno zvýšením compliance i adherence k léčbě (5).

## Zahájení léčby hypertenze kombinační léčbou

V současné době máme při zahájení antihypertenzní léčby k dispozici pět základních skupin léčiv – diuretika, betablokátory (BB), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisty receptorů AT1 pro angiotenzin II (AT1-blokátory, AT1-B, sartany) a blokátory kalciových kanálů (BKK). K dosažení účinné kontroly hypertenze je ovšem třeba až u 80 %

pacientů podávat dva a více hypertenzních léků. V rozsáhlé metaanalýze 42 klinických studií bylo prokázáno, že zdvojnásobení dávky léku užitého v monoterapii je až 5x méně účinné a vede častěji k výskytu nežádoucích účinků než přidání dalšího léku jiné skupiny (6). Tento poznatek je poměrně logický, uvědomíme-li si složitost regulačních mechanismů krevního tlaku a odlišné cesty působení jednotlivých kategorií antihypertenziv. V souladu s těmito poznatky již lze podle platných doporučení České společnosti pro hypertenzi zahájit léčbu kombinací léčiv nejen u těžké hypertenze a rizikových pacientů s žádoucí rychlou korekcí krevního tlaku, ale dvojkombinace léků v nízkých dávkách je doporučena i jako vhodná zahajovací strategie léčby jakéhokoliv stupně hypertenze (1).

## Výhody fixní kombinace

Léky ideální do kombinace jsou z různých lékových skupin, mají podobnou dobu účinku s obvyklým dávkováním 1x denně a nepůsobí pouze aditivně, ale i synergicky – vzájemně se potencují. Příkladem je použití kombinace diuretika, jež snižuje intravaskulární volem a aktivuje renin-angiotensin-aldosteronovou (RAA) osu a inhibitoru ACE nebo AT1 blokátoru, které ji naopak tlumí.

Podobně u blokátoru kalciového kanálu, který zvyšuje reninovou aktivitu, je logickou kombinací blokátor RAA systému. Od fixní kombinace léčiv očekáváme v první řadě snížení počtu užitých tablet, což prokazatelně zvyšuje adherenci pacienta k léčbě, a to až o 25 % (7). Nicméně kombinace léčiv přináší i další výhody, jako utlumení nežádoucích účinků jednotlivých látek, např. deplece kaliumu u diuretik nebo otoků u amlodipinu. Velká populační studie s 210 000 nově léčenými pacienty prokázala dokonce významné snížení kardiovaskulárního rizika při započetí léčby kombinací léčbou proti léčbě dvěma samostatnými preparáty, a to o 11 % (8). Nevýhodou je naopak omezená nabídka širší palety organoprotektivních dvojkombinací a obecně obtížnější titrace léčby, proto jsou na trhu vítány kombinace s různými variantami síly jednotlivých složek.

### Výběr konkrétní lékové dvojkombinace

#### Kombinace inhibitoru RAAS (renin-angiotensin-aldosteronového systému) a diuretika

Kombinace inhibitoru ACE a diuretika je velmi účinná a její použití je podpořeno několika velkými klinickými studiemi. Léky působí synergicky, blokátory RAAS mírní metabolické změny a brání aktivaci RAA osy navozené diuretikem. Z léčby profitují zvláště starší pacienti, pacienti s izolovanou systolickou hypertenzí a pacienti se srdečním selháním. Prokázáno bylo významné snížení rizika nové cévní mozkové příhody až o 28 % (PROGRESS), u pacientů s diabetem snížení mikro a makrovaskulárních komplikací, rizika koronárních a renálních příhod, kardiovaskulární i celkové mortality (ADVANCE – perindopril/amlodipin) (9). Kombinace se osvědčila z hlediska snížení rizika fatálních mozkových příhod a úmrtí ze všech příčin také u pacientů vyššího věku (10). Většina nabízených fixních lékových kombinací obsahuje jako diuretikum hydrochlorothiazid, který byl v nedávných metaanalýzách podroben kritice z pohledu nepříznivého metabolického účinku na hladinu lipidů a inzulinovou rezistenci. Nežádoucí účinky hydrochlorothiazidu (HCTZ) jsou závislé na dávce, je proto třeba preferovat nižší dávku (12,5 mg), která se při respektování kontraindikací jeví jako efektivní a bezpečná. Fixní kombinace AT1 blokátoru a HCTZ v nízké dávce je ověřená léčba a prodiabetogenní účinek nebyl prokázán (11). Kombinace s hydrochlorothiazidem zvláště ve vyšší dávce bychom neměli používat u pacientů s lačnou hyperglykemií, u pacientů s poruchou glukózové tolerance a diabetem mel-

litem a u pacientů s hyperurikemií. Fixních kombinací ACE inhibitoru a metabolicky neutrálnějšího indapamidu je na výběr dostatek, bohužel není nabízena léková kombinace sartanu a indapamidu, musíme je tedy podávat odděleně.

#### Fixní kombinace blokátoru RAAS s blokátorem kalciových kanálů

Kombinace ACE-inhibitorů nebo AT1 blokátorů a blokátorů kalciových kanálů je oproti předchozí skupině fixních kombinací metabolicky neutrální, a je tedy vhodná i pro pacienty s diabetem mellitem, manifestní aterosklerózou, dyslipidemií a metabolickým syndromem. Studie ASCOT-BPLA prokázala lepší efekt této kombinace a významně nižší riziko vzniku diabetu proti kombinaci thiazidového diuretika a atenololu (12). Publikované analýzy poukazují i na snížení individuální variability krevního tlaku mezi jednotlivými kontrolami ve větvi léčené kombinací amlodipinu a perindoprilu a následně snížené riziko cévních mozkových příhod (13). Ve srovnávací studii ACOMPLISH byla fixní kombinace benazeprilu a amlodipinu až o 20 % účinnější ve snížení počtu kardiovaskulárních příhod, než kombinace benazeprilu s hydrochlorothiazidem (14). Účelné a ověřené jsou i další kombinace ACEI/BKK, např. perindopril/amlodipin (ASCOT-BPLA). AT1-blokátory (sartany) se využívají ve stejných indikacích jako ACE inhibitory s výhodou nižšího výskytu nežádoucích účinků a zlepšené dlouhodobé adherence k léčbě a u jejich kombinace s blokátory kalciových kanálů se předpokládá stejný efekt, např. pro telmisartan/amlodipin (ONTARGET) (1, 15, 16). Tyto důkazy posouvají dvojkombinaci AT1 blokátor/blokátor kalciového kanálu nebo ACE – inhibitor/blokátor kalciového kanálu (BKK) na pozici nejpreferovanější kombinace, vhodné i pro pacienty s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Pro průkaznou renoprotektivitu ji volíme při léčbě pacientů s nefropatií, pro dominantně vazodilatační působení obou složek je výhodná pro pacienty s endoteliální dysfunkcí a rozvinutou aterosklerózou a dále u pacientů se zvýšenou periferní cévní rezistencí. Dostupnou kombinaci trandolaprilu s verapamilem můžeme s výhodou použít u hypertenzních pacientů s potřebou zpomalení převodu AV uzlem při sínových tachyarytmiích, např. fibrilaci síní. Kalciový blokátor bývá ve vyšších dávkách v klinické praxi hůře tolerovaný s frekventním výskytem perimaleolárních otoků, zarudnutí v obličeji a bolestí hlavy. Ve fixní kombinaci dochází k jeho lepší toleranci a při synergickém působení obou složek často stačí použití nižší dávky.

#### Fixní kombinace betablokátorů s blokátory kalciových kanálů

Tato kombinace se dobře uplatní při potřebě zlepšit spolupráci nemocného s ICHS a hypertenzí a dále u pacientů s rezistentní hypertenzí léčenou multikombinací a velkým množstvím podávaných tablet, kde můžeme uplatnit strategii 2x2 v efektivní dvojetabletové čtyřkombinaci (blokátor RAAS+diuretikum a BB+BKK).

#### Fixní kombinace betablokátoru s diuretikem

V současné době jsou na trhu k dispozici dvě kombinace betablokátoru s diuretikem. Tato kombinace je zvláště z důvodu použitého hydrochlorothiazidu s betablokátory nižší generace problematická z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích metabolických účinků a může být příčinou poruchy metabolismu lipidů a inzulinové senzitivity, například při kombinaci atenololu s thiazidy. Podle současných guidelines není doporučována zvláště pro léčbu pacientů s metabolickým syndromem, zvýšenou lačnou glykemií a poruchou tolerance glukózy. Přesto existuje nezanedbatelná populace pacientů, kteří z dlouhodobého podávání betablokátoru profitují – např. pacienti po infarktu myokardu, pacienti s ischemickou chorobou srdeční a pacienti s potřebou regulace převodu AV uzlem při arytmiích v kombinaci s rezistentní hypertenzí. V zájmu zvýšení adherence této populace k léčbě bychom jistě uvítali racionální dvojkombinaci metabolicky neutrálního betablokátoru třetí generace a vhodného diuretika. Fixní kombinace nebivololu/hydrochlorothiazidu je již u nás registrovaná, nicméně zatím na trhu nedostupná. V klinických studiích byla prokázána její dobrá účinnost a neutrální metabolický efekt (17, 18).

#### Fixní kombinace thiazidového diuretika s kalium šetřícím diuretikem

Kombinace dvou diuretik – kalium šetřícího a kalium deplečního je výhodná u pacientů s tendencí k elektrolytové dysbalanci a u pacientů s arytmiemi. Nevýhodou je často příliš vysoká dávka hydrochlorothiazidu ve fixních kombinacích a následné negativní ovlivnění tolerance glukózy.

#### Jakých nejčastějších chyb se v kombinační léčbě hypertenze dopouštíme?

Nejčastější chybou v kombinační léčbě hypertenze je použití léků stejné skupiny, dosud jsou často společně předepisovány ACE inhibitory a AT1 blokátory, jejichž souběžné použití

nevede k dalšímu významnému snížení krevního tlaku a neprokázal se ani pozitivní vliv na kardiovaskulární a renální příhody. Naopak bylo odhaleno zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako je hyperkalemie a zvýšení kreatininu, proto již není tato kombinální terapie doporučována (studie ONTARGET). Nesprávně kombinována bývají i dvě centrální antihypertenziva. Výjimkou je souběžné použití kombinace diuretik – kalium deplečních a šetřících, které je zvláště u jedinců se sklonem k hypokalemii výhodné. Nelogickou volbou v terapii bývá použití fixní kombinace ve výsledku nesnižující počet užitých tablet (například LoristaH 1-0-0/Lorista0-0-1). S nástupem fixních kombinací se objevují i jiné skupinové duplicity, které pramení z přehlédnutí a preskripce složky již obsažené v kombinovaném preparátu.

### Budoucnost lékových kombinací

Podíl rezistentních hypertenzí a potřeba předepisovat kombinovanou léčbu je vysoká, zatímco ochota pacientů spolupracovat klesá s počtem podávaných tablet. Snaha o dosažení cílového tlaku je pro prognózu pacienta zásadní. Vítána je snaha o vytvoření fixních lékových trojkombinací, které na světovém farmaceutickém trhu již existují, ale v ČR ještě dostupné nejsou. Ideální trojkombinací z pohledu medicíny založené na důkazech je ACE-inhibitor nebo sartan + blokátor kalciového kanálu + diuretikum. Podle posledních klinických studií přibývá kritického pohledu na hydrochlorothiazidovou složku zvláště ve vyšších dávkách, která ve fixních kombinacích s diuretikem převažuje. Z hlediska požadavku metabolické neutrality by bylo jistě vhodnější jiné diuretikum, např. indapamid. Kombinací ACE-inhibitoru a indapamidu je na trhu dostatek, bohužel není dostupná kombinace AT1 blokátoru a indapamidu, proto musíme u pacientů s intolerancí ACE-I podávat oba léky zvlášť. V tomto případě lze s výhodou použít fixní kombinaci AT1 blokátoru/BKK s indapamidem v nízké dávce. Zajímavá z hlediska metabolické neutrality by byla jistě i kombinace betablokátoru třetí generace a indapamidu.

### Závěr

Kombinační terapie hypertenze je potřebná až u 80% léčené populace. Vzhledem k jednoznačnému prognostickému významu je nutné trvat na dosažení cílových hodnot krevního tlaku i za cenu preskripce dvoj, tří i vícekombinační léčby. V těchto případech je užití fixních kombinací racionální volbou nejen pro zlepšení spolupráce pacienta, ale i pro důkazy o lepší účinnosti na podkladě synergie obou složek a o prognostickém výtěžku pro pacienta. V současné době je předpis fixních kombinací doporučován již na začátku léčby bez ohledu na stupeň hypertenze či na hodnoty tzv. cílového krevního tlaku. Preferované fixní kombinace jsou organoprotektivní, metabolicky neutrální, vzájemně tlumící možné nežádoucí účinky, jsou použitelné u širokého spektra pacientů a nabízejí k usnadnění titrace na výběr několik dávkových variant obou složek. S přihlédnutím k přidruženým onemocněním je možno vybrat fixní kombinaci pacientovi na míru, nejvíce preferovanou kombinací na základě evidence založené na důkazech je kombinace blokátoru RAAS a blokátoru kalciového kanálu.

V připojené tabulce je přehled fixních kombinací aktuálně dostupný na českém trhu, jejich dávek a vhodných indikací.

### Literatura

1. Filipovský J, Widimský jr. J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2012; 3: 1–16.
2. Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States 1988–2000. JAMA. 2003; 298: 199–206.
3. 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.
4. Atreya A, Bellam N, Levy S. Strategies to enhance patient adherence: Making it simple. Med-scape General Medicine 2005; 7(1): 4.
5. 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: 652–666.
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(3): 290–300.

7. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713–719.

8. Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. Hypertension 2011; 58(5): 566–572.

9. 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): Lancet 2007; 370: 829–840.

10. 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.

11. Yamamoto M, Yamamoto K, Kan H, et al. Effects of a Fixed Combination of Losartan With Hydrochlorothiazide on Glucose Tolerance in Hypertensive Patients Uncontrolled with Angiotensin II Receptor Blockers Alone. J Atheroscler Thromb. 2012 Nov 16.

12. 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 in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.

13. Rothwell P, Howard S, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375(9718): 895–905.

14. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417–2428.

15. Nadar S, Lim HS, Beevers DG, et al. Lipid lowering in hypertension and heart protection: observation from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) and the Heart Protection Study. J Hum Hypertens 2002; 16: 815–817.

16. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events, N Engl J Med 2008; 358: 1547–1559.

17. Malacco E. Nebivolol/hydrochlorothiazide (HCTZ) combination in patients with essential hypertension: a pooled analysis from five non-interventional studies with a focus on diabetic and elderly patients. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2010; 14(5): 427–434.

18. Marazzi G, Volterrani M, Caminiti G, et al. Effectiveness of nebivolol and hydrochlorothiazide association on blood pressure, glucose, and lipid metabolism in hypertensive patients. Adv Ther 2010; 27(9): 655–664.

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2013

### MUDr. Eva Kociánová

I. interní klinika – kardiologická  
Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc  
eva.kocianova@tiscali.cz

