

Kombinační léčba hypertenze v roce 2012

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

²I. interní kardioangiologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

V roce 2007 byla vydána nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze, na která navazují v roce 2008 česká a britská doporučení a v roce 2009 tzv. „Přehodnocení evropských doporučení.“ V roce 2011 jsou vydána nová NICE (britská) doporučení a v roce 2012 jsou připravena nová doporučení České společnosti pro hypertenzi. Jednotlivá doporučení jsou si velmi podobná, přesto však existují rozdíly. Česká společnost pro hypertenzi přijala evropskou klasifikaci se třemi předstupni hypertenze (optimální, normální a vysoký normální krevní tlak), třemi stupni hypertenze a izolovanou systolickou hypertenzí jako samostatnou jednotkou. V léčbě hypertenze je kladen důraz na normalizaci krevního tlaku a na kombinační léčbu podle přidružených onemocnění. Základem je dobrá kontrola systolického krevního tlaku se současnou kontrolou dalších rizikových parametrů.

Mezi nejčastěji doporučované dvojkombinace patří blokátor renin angiotenzinového systému (RAAS) –ACE-I nebo sartan a blokátor vápníku, dále blokátor renin angiotenzinového systému a diuretikum a blokátor vápníku a diuretikum. Nově se objevila fixní kombinace blokátoru vápníku a betablokátoru. Z diuretik je doporučen především indapamid, případně chlorthalidon, naopak kritický pohled je na hydrochlorothiazid.

Výhoda fixních kombinací je především ve větší complianci nemocného a tím v lepší kontrole hypertenze. Uvádíme přehled fixních kombinací blokátorů RAAS a blokátorů vápníku registrovaných v České republice do května 2012.

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

Combination treatment for hypertension in the year 2012

In the year 2007, new European guidelines on the diagnosis and treatment of hypertension were issued, followed by both Czech and British guidelines in 2008 and by the Reappraisal of European Guidelines in 2009. In 2011, new NICE (British) guidelines were released and new Czech Society of Hypertension guidelines are prepared in 2012. The individual guidelines are very similar, still some differences exist. The Czech Society of Hypertension has adopted the European classification with three prehypertension grades (optimal, normal, and high-normal blood pressure), three grades of hypertension, and isolated systolic hypertension as an independent entity. The management of hypertension mainly consists in achievement of normotension and use of combination treatment according to comorbid conditions. Good control of systolic blood pressure as well as control for additional risk parameters is essential.

The most commonly recommended double combinations include a renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blocker – an ACEI or a sartan plus a calcium blocker, followed by a renin-angiotensin-aldosterone system blocker plus a diuretic, and a calcium blocker plus a diuretic. Recently, a fixed combination of a calcium blocker plus a beta blocker has emerged. Recommended diuretics include primarily indapamide, secondly chlorthalidone; by contrast, hydrochlorothiazide is viewed critically.

The main advantage of fixed combinations is increased patient compliance and, thus, better control of hypertension. We present an overview of fixed combinations of RAAS blockers plus calcium blockers registered in the Czech Republic as of May 2012.

Key words: hypertension, guidelines, combination treatment, fixed combination.

Med. praxi 2012; 9(8, 9): 319–324

Arteriální hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50%) představuje závažný zdravotní problém. Zároveň je spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejména abdominální) i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (IHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin (ICHDK). Metaanalýzy populačních studií ukázaly jednoznačnou závislost cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbiditu a mortality na výši krevního tlaku (TK) (1–3).

Od roku 2003 již všechna mezinárodně respektovaná doporučení uznávají za hypertenzi krevní tlak $\geq 140/90$ mmHg (1, 3–6) a neplatné jsou tedy údaje o výskytu hypertenze s krité-

riem 160/95 mmHg a více, což je většina epidemiologických i intervenčních studií a průzkumů z 20. století, včetně dat Framinghamských. Hodnoty 140/90 mmHg a více platí pro všechny osoby starší 18 let a pro diagnózu je dostačující jedna zvýšená hodnota (systolický nebo diastolický krevní tlak) zjištěná minimálně při dvou návštěvách při opakovaném měření. Pro osoby mladší 18 let je za hypertenzi považována hodnota větší jak 95. percentil pro daný věk. Za použití těchto kritérií můžeme hypertenzi nalézt asi u 5% osob 20–30 let, asi u 30–40% osob kolem 50 let, u > 60% osob ve věku 65–75 let a u 80% osob ve věku kolem 80 let. Celkově to znamená asi 1 500 000 až 2 000 000 hypertoniků v České republice (7).

Vývoj klasifikace hypertenze ukazuje tabulka 1.

Doporučení ESH/ESC pro klasifikaci hypertenze z roku 2003 (platná v roce 2012), které převzala i Česká republika a pravděpodobně všechny země Evropské unie ukazuje tabulka 2 (3, 4, 8, 9).

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 devadesátých let 20. století i u hypertenze ve vyšším věku a izolované systolické hypertenze starších osob. V léčbě hypertenze využíváme jak léčby farmakologické, tak i léčby nefarmakologické. Léčbu vyžaduje i hypertenze starších osob 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 (4).

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací (1, 2, 4, 10). Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných. U ostatních dosahujeme normalizace TK kombinací dvou i více antihypertenziv. Základní skupiny antihypertenziv představují inhibitory ACE (ACE-I), antagonisté receptoru AT₁ pro angiotenzin II (sartany, AlIA), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory.

Strategii vedení léčby a doporučené a nedoporučené kombinace ukazují obrázky 1 a 2. V současné době máme tři strategie zahájení a vedení léčby hypertenze, kdy je stále více kladen důraz především na strategii **LOW DOSE COMBINATION** (kombinace malých dávek) (1, 4).

Strategie INCREASE (zvyšování) byla velmi populární v 70. a 80. letech a je založena na výběru vhodné lékové skupiny a konkrétní lék je nasazen v malé až střední dávce a podle hodnot krevního tlaku je titrován do dávky maximální, teprve potom je přidáván druhý lék, který je postupně titrován. Tato strategie může být u některých nemocných vhodná (např. titrace ACE-I u diabetiků či ischemiků). Jednoznačně odmítnout ji musíme u diuretik, kde zvyšování dávky vede především ke zvýšení nežádoucích účinků a jen minimálně ke zvýšení krevního tlaku. Podobně otoky po dihydropyridinech či bradykardický efekt betablokátorů a verapamilu vykazují jasnou závislost na dávce. Obecně se odhaduje, že pro většinu antihypertenziv je 50 % dávka zodpovědná za 80 % účinku.

Strategie SWITCH (záměny) byla populární především v Evropě v 90. letech. Pokud se malá či střední dávka jedné skupiny antihypertenziv neosvědčila, je zaměněna za jinou skupinu. Tato záměna se doporučuje 1–2x, pak přistupujeme k titraci dávek a teprve třetím krokem je kombinace antihypertenziv. Tato zdánlivě logická strategie má nevýhodu v tom, že se můžeme „ošidit“ o lékovou skupinu, kterou jsme primárně vybrali jako nejvhodnější. Především u těžších nemocných s ischemickou chorobou srdeční, srdečním selháním či diabetes mellitus by záměna blokátoru RAAS za jinou lékovou skupinu byla hrubou chybou.

Tabulka 1. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze

Doporučení	Rok	Klasifikace hypertenze
JNC I	1977	TKd ≥ 105 mmHg = hypertenze TKd 90–104 mmHg = zvažuj léčbu TKd < 90 mmHg = normotenze
JNC II	1980	TKd < 90 mmHg = normotenze
JNC III	1984	3 stupně hypertenze
JNC IV	1988	■ mírná ■ střední ■ těžká
JNC V	1993	3 stupně normotenze ■ vysoce normální ■ normální ■ optimální 4 stupně hypertenze ■ mírná ■ středně těžká ■ těžká ■ velmi těžká
WHO/ISH	1993	$< 140/90$ mmHg = normotenze 140–159/90–95 mmHg = hraniční hypertenze 140–179/90–105 mmHg = mírná hypertenze $\geq 180/105$ mmHg = středně těžká a těžká hypertenze ≥ 160 a < 90 mmHg = izolovaná systolická hypertenze
JNC VI	1997	3 stupně normotenze 3 stupně hypertenze
WHO/ISH	1999	3 stupně normotenze 3 stupně hypertenze ≥ 140 a < 90 mmHg = izolovaná systolická hypertenze 140–149/90–94 mmHg = hraniční hypertenze 140–149/ < 90 mmHg = hraniční izolovaná systolická hypertenze
ESH/ESC JNC VII	2003	Evropa: 3 st. normotenze, 3 st. hypertenze, izolovaná systolická hypertenze (tabulka 2) Amerika: 2 st. normotenze, 2 st. hypertenze
GB + ČR	2004	Přebírá evropskou klasifikaci
ESH/ESC ČSH	2007	Potvrzuje doporučení z roku 2003
ČSH	2012	Potvrzuje doporučení z roku 2003

ČR = Česká republika, ČSH = Česká společnost pro hypertenzi, GB = Velká Británie, ISH = Mezinárodní společnost pro hypertenzi, JNC = Joint National Committee, ESH = Evropská společnost pro hypertenzi, ESC = Evropská kardiologická společnost, WHO = Světová zdravotnická organizace

Tabulka 2. Klasifikace hypertenze dle doporučení ESH a ESC z roku 2003 (platná v roce 2012)

Kategorie	Krevní tlak v mmHg	
	Systolický	Diastolický
Optimální TK	< 120	< 80
Normální TK	120–129	80–84
Vyšší normální TK	130–139	85–89
Mírná HT – 1. stupeň	140–159	90–99
Střední HT – 2. stupeň	160–179	100–109
Těžká HT – 3. stupeň	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Strategie LOW DOSE COMBINATION (kombinace malých dávek) se objevuje nově na začátku 21. století. A má dvě základní varianty:

Varianta 1: léčbu zahajujeme malou až střední dávkou antihypertenziva, při nedostatečné kontrole přidáváme další lékovou skupinu. Není-li na dvojkombinaci dostatečná kontrola krevního tlaku, můžeme dávky titrovat, nebo přidat třetí lékovou skupinu. Základem kombinační

léčby by měla být malá až střední dávka blokátoru RAAS (ACE-I či sartan). Začínat diuretikem či betablokátozem se dnes nedoporučuje! Tato varianta je vhodná pro 1. stupeň hypertenze (TK $< 160/100$ mmHg).

Varianta 2: léčbu zahajujeme ihned dvojkombinací malých až středních dávek. V dvojkombinaci by neměl chybět blokátor RAAS, výhodné je použít kombinované pre-

Tabulka 3. ACE inhibitory a blokátory vápníku

ACE inhibitory + dihydropyridiny		
Kombinace	Firemní název	Obsah
enalapril + lercanidipin	LERCAPREL 10 MG/10 MG	enalapril 10 mg + lercanidipin 10 mg
	LERCAPREL 20 MG/10 MG	enalapril 20 mg + lercanidipin 10 mg
lisinopril + amlodipin	AMESOS 10 MG/5 MG	lisinopril 10 mg + amlodipin 5 mg
	AMESOS 20 MG/10 MG	lisinopril 20 mg + amlodipin 10 mg
perindopril + amlodipin	PRESTANCE 5 MG/5 MG	perindopril 5 mg + amlodipin 5 mg
	PRESTANCE 5 MG/10 MG	perindopril 5 mg + amlodipin 10 mg
	PRESTANCE 10 MG/5 MG	perindopril 10 mg + amlodipin 5 mg
	PRESTANCE 10 MG/10 MG	perindopril 10 mg + amlodipin 10 mg
perindopril + amlodipin	TONARSSA 4 MG/10 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg
	TONARSSA 8 MG/10 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 10 mg
	TONARSSA 4 MG/5 MG	perindopril 4 mg + amlodipin 5 mg
	TONARSSA 8 MG/5 MG	perindopril 8 mg + amlodipin 5 mg
ramipril + felodipin	TRIASYN 2,5 MG/2,5 MG	felodipin 2,5 mg + ramipril 2,5 mg
	TRIASYN 5 MG/5 MG	felodipin 5 mg + ramipril 5 mg
ACE inhibitory + non-dihydropyridiny		
Kombinace	Firemní název	Obsah
trandolapril + verapamil	TARKA 180 MG/2 MG	verapamil 180 mg + trandolapril 2 mg
	TARKA 240 MG/4 MG	verapamil 240 mg + trandolapril 4 mg

Tabulka 4. AT1 blokátory (AIIA) a blokátory vápníku

antagonisté AT1- receptorů + dihydropyridiny		
Kombinace	Firemní název	Obsah
olmesartan + amlodipin	SINTONYN 20 MG/5 MG	olmesartan 20 mg + amlodipin 5 mg
telmisartan + amlodipin	TWYNSTA 80 MG/5 MG	telmisartan 80 mg + amlodipin 5 mg
	TWYNSTA 80 MG/10 MG	telmisartan 80 mg + amlodipin 10 mg

paráty v jedné tabletce (zlepšení compliance). Tato varianta je vhodná pro 2. a 3. stupeň hypertenze (TK $\geq$ 160/100 mmHg) a je plně doporučena i v nových českých doporučeních z roku 2012.

Strategie LOW DOSE COMBINATION je podpořená především faktem, že k dosažení normalizace krevního tlaku je potřeba u 70–90 % hypertoniků kombinace dvou a více preparátů a že pokles krevního tlaku při střední dávce monoterapie činí asi 10 % výchozí hodnoty a tedy při vstupním TK $\geq$ 160/100 mmHg je pravděpodobnost normalizace monoterapií minimální. Obě varianty samozřejmě počítají s možností titrace obou léků v kombinaci.

Kombinovaná léčba antihypertenziiv s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanismem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole krevního tlaku (11). 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 prokázá-

no, že léčba dvojkombinací antihypertenziiv základních skupin je přibližně 5krát účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva (12, 13). Závislost výskytu nežádoucích účinků na dávce byla prokázána u tiazidových diuretik, betablokátorů a blokátorů kalciových kanálů (14). Jediným významným nežádoucím účinkem, jehož výskyt neovlivňuje výše dávky, se zdá být kašel při podávání inhibitorů ACE. Použitím kombinace dvou antihypertenziiv v nižších dávkách dosáhneme srovnatelného snížení krevního TK s menším počtem nežádoucích účinků. V některých případech může lék z jiné skupiny „neutralizovat“ nežádoucí účinky léku z druhé skupiny. Například výskyt periferních otoků při léčbě dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů v důsledku vazodilatace arteriol je zmírněn kombinací s ACE-inhibitory nebo sartany, které vedou k vazodilataci ve venózní části řečiště a tím snižují hydrostatický tlak v krevních kapilárách. Strategie založená na kombinaci antihypertenziiv může navíc poskytovat účinnější prevenci kardiovaskulárních příhod a orgánových poškození (15).

Které kombinace jsou vhodné a které patří mezi méně vhodné

Blokátory RAAS/blokátory kalciových kanálů

Kombinační terapie blokátory RAAS s blokátory kalciových kanálů se v poslední době ukazuje jako obzvláště výhodná (16). Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům, které se ukázaly při srovnání s jinými dvojkombinacemi antihypertenziiv. Blokátory 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. Blokátory RAAS navíc snižují riziko periferních otoků, což jsou typické nežádoucí účinky dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů (závislé na dávce). Na našem trhu jsou dostupné fixní kombinace blokátorů kalciových kanálů (dihydropyridiny i verapamil) s inhibitory ACE i se sartany (tabulky 3 a 4).

V obrovské mezinárodní randomizované studii ASCOT-BPLA byla zjištěna vyšší účinnost kombinace perindopril/amlodipin ve srovnání s léčbou kombinací atenolol/bendroflumethazid; relativní riziko rozvoje diabetu bylo sníženo dokonce téměř o třetinu (17, 18). Další významná randomizovaná studie ACCOMPLISH prokázala superioritu kombinační léčby benazepril/amlodipin nad kombinací benazepril/hydrochlorothiazid u hypertoniků s vysokým KV rizikem (19, 20). Recentní metaanalýza 12 studií prokázala superioritu kombinace trandolapril/verapamil ve srovnání s oběma léčivy v monoterapii. Byl zjištěn nejen vyšší antihypertenzní účinek kombinace, ale také snížení albuminurie. Frekvence nežádoucích účinků byla obdobná jako při monoterapii verapamilem (6).

Uvedená zjištění činí z kombinace inhibitorů ACE či sartanů s blokátory kalciových kanálů preferovanou alternativu, a to zejména u pacientů s projevy aterosklerózy, u osob s přidruženými metabolickými poruchami (diabetes, prediabetes, metabolický syndrom) nebo s orgánovým poškozením (nefropatie). Pacienti se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí méně jak 70/minutu by měli mít v kombinaci dihydropyridin, pacienti se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí nad 70/minutu nebo pacienti s fibrilací síní budou mít větší prospěch z verapamilu (21, 22).

Blokátory RAAS/diuretika

Mechanismy účinku těchto dvou lékových skupin se vhodně doplňují. Blokátory RAAS kom-

penzují 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) (23, 24). U nás jsou ve fixní kombinaci s diuretiky dostupné jak inhibitory ACE, tak sartany. Diuretickou složkou bývá nejčastěji hydrochlorotiazid, což je v poslední době velmi kritizováno, jako vhodnější se jeví jak indapamid, tak chlorthalidon.

Perindopril + indapamid byl použit např. ve studiích PROGRESS, ADVANCE a HYVET (vždy perindopril + indapamid) a metaanalýza ukazuje, že tato kombinace je účinná na snížení krevního tlaku, na oddálení kardiovaskulárních příhod a nezvyšuje výskyt nového diabetes mellitus (25, 26).

Sartan a hydrochlorotiazid byli použiti např. ve studiích LIFE a SCOPE, kde byl prokázán jejich dobrý efekt. Ve studii LIFE byla kombinace losartan + hydrochlorotiazid významně účinnější než kombinace atenolol + hydrochlorotiazid (23).

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.

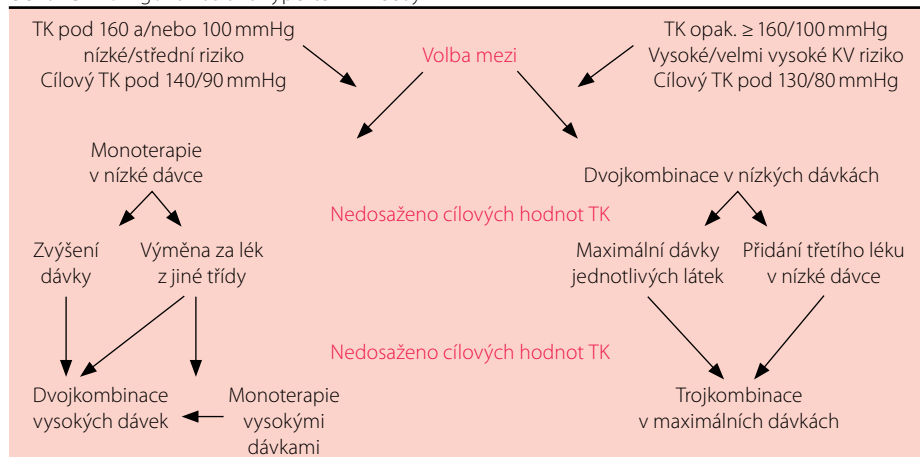
Blokátory kalciových kanálů/betablokátory

Tuto kombinaci nezkoumala žádná velká studie, ve studii HOT byl beta blokátor přidáván k různým antihypertenzivům. Nevhodná je kombinace betablokátorů s verapamilem, doporučená je s dihydropyridiny. První fixní kombinace bisoprolol a amlodipin je doporučena především nemocným s hypertenzí a anginou pectoris (27).

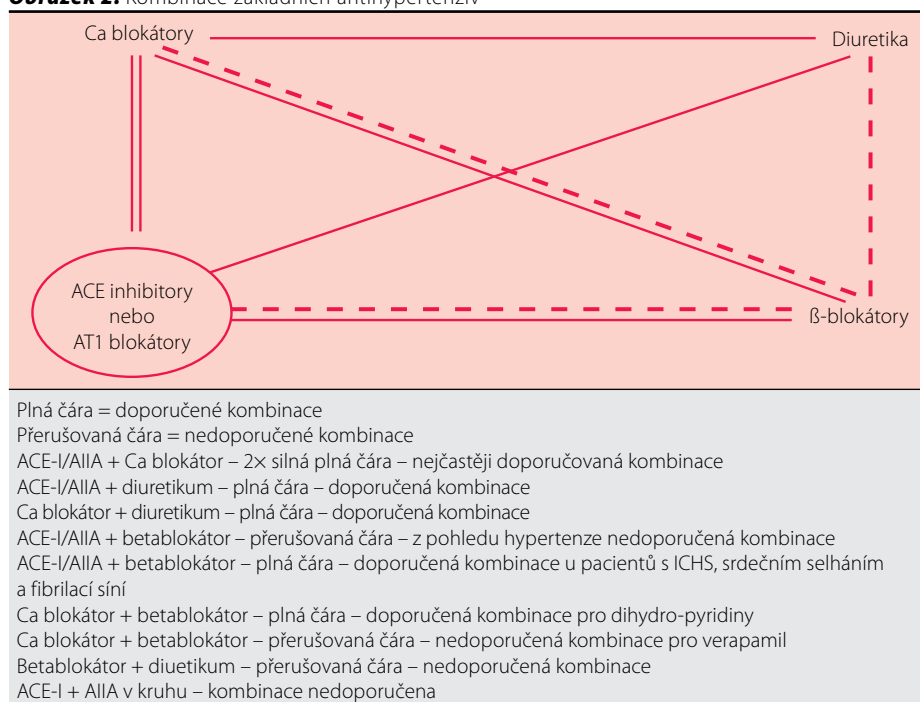
ACE-I/AII blokátory

Ve studii ONTARGET (pacienti s ischemickou chorobou srdeční) měla tato kombinace mírně větší efekt na snížení krevního tlaku než monoterapie a přesto nesnížila kardiovaskulární ani renální příhody oproti monoterapii a navíc měla vyšší výskyt vedlejších účinků jako je vyšší hladina kalie a kreatininu (27). Ve studiích VALIANT, Val-Heft a CHARM (studie u srdečního selhání)

Obrázek 1. Algoritmus antihypertenzní léčby



Obrázek 2. Kombinace základních antihypertenziv



neměla tato kombinace vliv na mortalitu, mírně snižovala hospitalizace a výrazně zvyšovala nežádoucí účinky. Fixní kombinace není v ČR žádná a obecně tato kombinace není doporučena.

Betablokátory/diuretika

Kombinace betablokátorů a diuretik se považuje za méně vhodnou s ohledem na potenciální nežádoucí metabolické účinky.

Blokátory reninu/diuretika

V ČR je registrována fixní kombinace Rasilez HCT. Po předčasném ukončení studie ALTITUDE není tato kombinace doporučena.

Kombinace diuretik

Na našem trhu jsou dostupné kombinace tiazidových diuretik s kalium šetřícím diuretikem amiloridem, kompenzujícím ztráty kalie.

Fixní kombinace

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adherenci k léčbě – zejména u starších osob s četnými komorbiditami. Jelikož byla v léčbě AH jasně prokázána pozitivní korelace mezi adherencí k léčbě a kontrolou onemocnění, je nutné do managementu tohoto onemocnění zahrnout všechny intervence, které adherenci zvyšují. Jednou z cest, jak lze adherenci 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. Ve velké kohortě pacientů z USA byla nejvyšší adherence pacientů užívajících 1 lék (77,2 %) a klesala při užívání režimu skládajícího se ze dvou (69,7 %), tří (62,9 %) a čtyř léků (55 %).

Jednou z možností, jak zlepšit adherenci pacientů k léčbě, je co nejvíce zjednodušit léčebný režim. K tomuto účelu je velmi výhodné použití fixních kombinací antihypertenziv. V metaanalýze devíti studií srovnávající fixní kombinace s podáváním jednotlivých komponent byla při užívání fixních kombinací zlepšena adherence pacientů o 26%.

Veškeré poznatky ukazují, že použití fixních kombinací má četné výhody, mezi které patří především:

- Snižují počet tablet užívaných pacienty
- Zlepšují compliance (počet určitých dávek) pacienta
- Zlepšují adherenci (vůli pacienta léky užívat) pacienta
- Zlepšují snášenlivost léčby
- Mohou snižovat výskyt nežádoucích účinků
- Obsahují často menší dávky antihypertenziv
- Měly by být levnější

Fixní kombinace mohou být prvním krokem v léčbě hypertenze a/nebo navazují ihned na monoterapii, je-li tato nedostatečně účinná. Prokázané účinné a v České republice dostupné fixní kombinace jsou: ACE-I + Ca blokátor, All blokátor + Ca blokátor, ACE-I + diuretikum, All blokátor + diuretikum, Ca blokátor + diuretikum a dihydropyridin + betablokátor. Velkým pokrokem bylo zavedení fixních kombinací s různými dávkami jednotlivých antihypertenziv, což umožňuje titraci dávek i v kombinovaném preparátu.

Tento přehled je především farmakologickým pohledem na základě validních studií, nicméně v souladu s těmito schématy je třeba uplatňovat i individuální přístup, zvláště v přítomnosti dalších komorbidit. Např. hypertonici po infarktu myokardu, kterých není málo, mají jednoznačně doporučeny betablokátory a v prevenci srdečního selhání i k léčbě hypertenze berou diuretika. Jestliže touto kombinovanou léčbou je současně kompenzována hypertenze, je to léčba optimální a nelze ji označit za méně vhodnou.

Literatura

1. Widimský J jr., Cífková R, Špinar J, et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Cor Vasa 2008; 50: K3–K16.
2. Widimský J, a kol. Hypertenze 2. vydání. Triton Praha 2004: 590.
3. Zanchetti A for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2003; 21: 1011–1023.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei L, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of hypertension Task Force dokument. Journal of Hypertension 2009; 27(11): 2121–2158.
5. Špinar J, Vítovec J, Zicha J. Hypertenze – diagnostika a léčba. Grada 1999: 228.
6. Špinar J, Vítovec J. Vývoj doporučení pro léčbu hypertenze. Vnitřní lékařství 2005; 51(3): 75–82.
7. Cífková 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: 2196–2203.
8. Cobanian AV, Bakris BL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
9. Williams B, Poulter NR, Brown JM, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ 2004; 328: 634–640.
10. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Grada 2004: 248.
11. Špinar J, Vítovec J. Kombinační léčba hypertenze. Causa Subita 2012; 15(1): 10–13.
12. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parker S, Messeri FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007; 120(8): 713–719.
13. 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.
14. Blood pressure lowering trialist collaboration: Effect of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 238: 1121–1128.
15. Kalra S, Kalra B, Agrawal N. Combination therapy in hypertension: An update. Diabetol Metab Syndr 2010; 2: 44.
16. Souček M, Řiháček I. Léčba hypertenze v rámci metabolického syndromu. Kardiologická revue 2010; 12(2): 73–76.
17. 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.

18. Poulter NR for the ASCOT investigators: Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rate noted in the the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005; 366: 907–913.

19. 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: 1173–1181.

20. 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.

21. Pepine CJ. for the INVEST investigators: INVEST: International Verapamil SR/Trandolapril Study. JAMA 2003; 290: 2805–2816.

22. Zou Z, Xu FY, Wang L, et al. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril/verapamil combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Hum Hypertens 2011; 25: 203–210.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Vítovec J, Špinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. Remedia 2007; 17: 247–257.

27. Řiháček I, Řiháčeková E. Kardioprotektivní kombinace v léčbě hypertenze – betablokátory a blokátory kalciových kanálů typu dihydropyridinů. Causa Subita 2012; 15(1): 46–48.

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2012

Článek přijat k publikaci: 20. 8. 2012

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika, FN Brno
a LF MU, Brno
Jihlavská 20, 602 00 Brno
jspinar@fnbrno.cz

