proLékaře.cz | 20.4.2024

# Nové fixní kombinace antihypertenziv

J. Vítovec[1], J. Špinar[2]
[1] I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2] Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

**Souhrn**

V článku je uveden současný přehled novějších fixních kombinací pro léčbu hypertenze, mezi něž patří fixní dvojkombinace candesartanu a amlodipinu, dále bisoprololu a amlodipinu či bisoprololu s perindoprilem. Jsou zde také dvě fixní trojkombinace, a to perindopril, amlodipin a indapamid nebo kombinace atorvastatinu s perindoprilem a amlodipinem. Tyto nové fixní kombinace rozšiřují naše možnosti k dosažení cílového krevního tlaku, zvláště u rizikových nemocných či nemocných s komorbiditami. Důležitou výhodou je především větší compliance nemocného.

**Klíčová slova**

amlodipin – atorvastatin – bisoprolol – candesartan – indapamid – perindopril – fixní kombinace – hypertenze

**New fixed antihypertensive combinations**

**Abstract**

The article presents an up-to-date overview of newer fixed combinations for the treatment of hypertension. These include the fixed double combination of candesartan and amlodipine, bisoprolol and amlodipine or bisoprolol with perindopril. There are also two fixed triple combinations, namely perindopril, amlodipine and indapamide, or a combination of atorvastatin with perindopril and amlodipine. These new fixed combinations increase our ability to reach target blood pressure, especially in high-risk patients or patients with comorbidities. Better patient compliance is an important advantage.

**Keywords**

amlodipine – atorvastatin – bisoprolol – candesartan – indapamide – perindopril – fixed combinations – hypertension

## Úvod

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, kombinací dvou léků v nízké dávce či fixní kombinací [1,2]. Monoterapie hypertenze bývá úspěšná maximálně u 30 % nemocných. U ostatních dosahujeme optimalizace krevního tlaku (TK) kombinací dvou i více antihypertenziv [2,3].

Kombinovaná léčba antihypertenzivy s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanizmem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole arteriální hypertenze. Díky přídatnému antihypertenznímu efektu, který je provázen menším množstvím nežádoucích účinků, tuto strategii upřednostňujeme před podáváním jednoho léčiva ve vysoké dávce. Nežádoucí účinky antihypertenziv jsou zpravidla závislé na dávce a projevují se častěji a výrazněji při užití vyšších dávek léku. Použitím kombinace dvou antihypertenziv v nižších dávkách dosáhneme srovnatelného snížení TK s menším počtem nežádoucích účinků. V některých případech může lék z jiné skupiny „neutralizovat" nežádoucí účinky léku z druhé skupiny [3,4].

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adherenci k léčbě – zejména u starších osob s četnými komorbiditami. Jednou z cest, jak lze adherenci k léčbě chronických onemocnění podpořit, je podávání fixních kombinací léčiv v jedné tabletě [5]. Další správnou cestou je jednoduché podávání léků, v oblasti antihypertenziv je dnes za optimální považováno podávání 1× denně v ranních hodinách.

## Kritéria pro optimální fixní kombinaci

Hlavními kritérii pro optimální fixní kombinaci jsou:

- Složky léku by měly mít různé a doplňkové mechanizmy účinku.
- Efekt snížení TK u kombinace je větší než u jednotlivých složek.
- Výskyt vedlejších účinků by měl být snížen nebo minimálně by neměl být vyšší.
- Kombinace by měla být účinná při podávání 1× denně.
- Kombinace by měla poskytnout ochranu proti orgánovému poškození.

Fixní kombinace dvou antihypertenziv je velmi vhodnou alternativou v léčbě hypertenze za předpokladu použití dvou či tří látek s déletrvajícím účinkem, které je možné podávat 1× denně. Fixní kombinaci antihypertenziv bychom měli zvažovat již při zahajování farmakologické léčby hypertenze při hodnotách nad 160/100 mm Hg či komorbiditách. Nové fixní dvojkombinace jsou candesartan s amlodipinem či bisoprolol s amlodipinem nebo perindopril s bisoprololem. V roce 2014 byla na český trh uvedena první fixní trojkombinace antihypertenziv – perindopril s amlodipinem a indapamidem a v roce 2016 dokonce kombinace antihypertenziv perindopril s amlodipinem a do trojkombinace je přidán atorvastatin jako účinné hypolipidemikum, jedná se tedy o preparát,

proLékaře.cz | 20.4.2024



který současně kontroluje dva rizikové faktory – hypertenzi a dyslipidemii. Všechny tyto fixní kombinace přinášejí nové možnosti léčby nemocných s hypertenzí a přidruženými onemocněními [5].

## Candesartan a amlodipin *(CARAMLO)*

Kombinační terapie blokátory systému renin-angiotenzin (RAS) s blokátory vápníkových kanálů se v poslední době ukazuje jako obzvlášť výhodná [4]. Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům, které se ukázaly při srovnání s jinými dvojkombinacemi antihypertenziv. Kombinace amlodipinu a candesartanu příznivě ovlivňuje přítomnost a rozsah mikroalbuminurie u nemocných s chronickým nediabetickým postižením ledvin. Z pohledu nefroprotekce je u amlodipinu významné zvýšení perfuze ledvin a podpora natriurézy. Sartany z povahy svého mechanizmu účinku snižují aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron, omezují natriurézu a proteinurii a zpomalují progresi renálního postižení. Současně tato kombinace též přináší snížení rizika rozvoje perimaleolárních otoků. Tato skutečnost je dnes obecně vysvětlována právě odlišným místem působení obou látek. Zatímco amlodipin působí především prekapilárně, candesartan ovlivňuje cévní průsvit zejména postkapilárně. Vzájemnou kombinací se tak eliminuje extravazace plazmy na prekapilární straně v důsledku odstranění objemového přepětí v porovnání s aplikací samotného dihydropyridinu.

Proto nová fixní kombinace candesartanu a amlodipinu, v dávkách 8/5 mg a 16/10 mg, která je na našem trhu, bude zcela jistě patřit k preferované fixní kombinaci v léčbě hypertenze. Mezi hlavní indikace bude patřit hůře kontrolovaná hypertenze na monoterapii, dále nemocní s metabolickým syndromem, s renálním postižením či výskytem kašle po inhibitorech ACE (ACEI) [6].

## Bisoprolol a amlodipin *(CONCOR COMBI, BIGITAL)*

Logika kombinace dlouhodobě působícího amlodipinu a vysoce kardioselektivního betablokátoru bisoprololu je založena na jejich farmakologické synergii a doplňující se farmakodynamice, což umožňuje podávání léků 1× denně, bez nutnosti „retardovat" jejich lékovou formu. Přitom se navzájem ve svých farmakodynamických vlastnostech nijak neovlivňují. Kombinace betablokátoru s dihydropyridiny, např. amlodipinem, je výhodná tam, kde betablokátor zmírňuje eventuální reflexní tachykardii po dihydropyridinu. Oba přípravky také mají synergický efekt na optimalizaci využití kyslíku myokardem v léčbě myokardiální ischemie.

Tato kombinace bisoprololu a amlodipinu v dávkách 5/5 mg a 5/10 mg, 10/5 mg a 10/10 mg je indikována u nemocných se stabilní anginou pectoris či zvýšenou sympatickou aktivitou a hypertenzí, kde monoterapií nedosáhneme cílových hodnot krevního tlaku [7].

## Bisoprolol a perindopril *(COSYREL)*

Blokátory renin angiotenzinového systému, především ACEI, jsou základem léčby mnoha kardiovaskulárních (KV) onemocnění především hypertenze, ischemické choroby srdeční a srdečního selhání (SS). Betablokátory patří mezi pět základních skupin antihypertenziv a jsou doporučovány všem nemocným v sekundární prevenci po koronární příhodě a všem nemocným s dysfunkcí levé komory, resp. SS.

V současnosti je na český trh uváděna nová fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu v dávkách 10/10 mg, 10/5 mg, 5/10 mg a 5/5 mg.

V roce 2016 byla publikována nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu SS. Tato doporučení jasně říkají, že cílem léčby SS je snížení mortality i snížení morbidity, ale také zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou ACEI a betablokátory, ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů. V případě intolerance ACEI jsou indikovány sartany. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika [9].

Bisoprolol patří do skupiny léků vysoce selektivních betablokátorů, který má bradykardizující účinek se zlepšením diastolického plnění srdečních komor a dále má antiarytmický účinek.

Perindopril jako inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu kromě hypotenzního účinku zabraňuje remodelaci cévní stěny a srdečních komor, zvláště u nemocných po infarktu myokardu. Tato fixní kombinace bude vhodná u hypertoniků ke snížení rizika srdečních příhod, jako je srdeční infarkt, u ischemické choroby srdeční či nemocných s chronickým SS [8].

## Perindopril, amlodipin, indapamid *(TRIPLIXAM, TONANDA)*

První fixní trojkombinace, kde jsou zastoupeny tři antihypertenziva. ACEI perindopril, blokátor vápníkového kanálu amlodipin a diuretikum indapamid. Tato fixní kombinace je indikována pro těžší formy hypertenze, kde je nutno do dvojkombinace přidat diuretikum, tak aby bylo docíleno cílového snížení TK, v ambulanci pod 140/90 [10,11]. Jiný pohled na účinnost léčby trojkombinací perindopril arginin, indapamid a amlodipin přináší post hoc analýza ADVANCE [15]. Vyplývá z ní, že tato trojkombinace zajišťuje nejen vysoce účinnou kontrolu hypertenze, ale vede zejména k významnému poklesu celkové mortality o 28 % a KV mortality o 24 % oproti léčbě založené na blokátoru kalciového kanálu bez ACEI a diuretika.

Kombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu je v dávkách 5/1,25/5 mg; 5/1,25/10 mg; 10/2,5/5 mg a 10/2,5/10 mg v potahovaných tabletách.

Lze tedy shrnout, že tato trojkombinace představuje inovativní variantu fixní kombinace pro léčbu hypertenze vhodnou v podstatě u všech pacientů s hypertenzí již léčených volnou trojkombinací antihypertenziv nebo pacientů, u nichž není při léčbě dvojkombinací antihypertenziv dosaženo kontroly TK. Tato fixní trojkombinace má dokumentovaný 24hodinový antihypertenzní účinek všech složek a má teoretické předpoklady i jasné důkazy pro to, že je účinná nejen v léčbě hypertenze, ale i v prevenci KV onemocnění a ovlivnění KV mortality. Fixní trojkombinaci se doporučuje podávat 1× denně, což výrazně zvyšuje adherenci pacienta k léčbě. Přípravek je dostupný ve čtyřech základních kombinacích sil jednotlivých složek pro dostatečnou flexibilitu při výběru dávek a pro možnost individuální titrace podle aktuálních hodnot TK pacientů [12–15].

## Atorvastatin, perindopril, amlodipin *(LIPERTANCE)*

Hypertenze a dyslipidemie jsou nejvýznamnější rizikové faktory KV onemocnění, které se vyskytují velmi často společně. Asi 70 % hypertoniků má současně dyslipidemii. Základem léčby hypertenze jsou ACEI a dihydropyridiny, základem léčby dyslipidemie jsou statiny. Kombinace perindopril + amlodipin byla účinnější v léčbě hypertenze než kombinace betablokátor + diuretikum ve studii ASCOT na snížení KV příhod a přidání atorvastatinu tuto

proLékaře.cz | 20.4.2024



účinnost ještě potencovalo. Tím je prokázán jasný pozitivní efekt kombinace atorvastatin, perindopril a amlodipin v primární prevenci. Perindopril prokázal jasně pozitivní efekt na KV příhody oproti placebu ve studii EUROPA a přidání amlodipinu tento pozitivní efekt ještě zvýraznilo. Léčba statiny u nemocných s ischemickou chorobou srdeční významně snižuje KV mortalitu bez ohledu na výšku cholesterolu. Tím je prokázán jasný pozitivní efekt kombinace atorvastatin, perindopril a amlodipin v sekundární prevenci. Fixní trojkombinace atorvastatin + perindopril arginin + amlodipin výrazně zvyšuje adherenci nemocných k léčbě a umožňuje účinnější kontrolu obou KV rizikových faktorů – hypertenze i dyslipidemie – jak v primární, tak sekundární prevenci. Přípravek je kombinován v těchto dávkách – atorvastatin 10; 20; 40 mg, perindopril 5 a 10 mg a amlodipin také 5 a 10 mg, celkem pět kombinací [16–19].

## Závěr

Nové fixní kombinace zcela jistě rozšíří naše léčebné možnosti u nemocných s hypertenzí a vyšším KV rizikem – ischemickou chorobou srdeční, stavy po infarktu myokardu, SS nebo hyperlipidemií. Také v neposlední řadě přispějí k větší adherenci nemocných k léčbě, a tím k lepší kontrole krevního tlaku a dalších rizikových KV faktorů.

## Literatura


**1.** Filipovský J, Widimský J jr., 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.
**2.** Rosolová H. Kombinovaná léčba arteriální hypertenze. Vnitř Lék 2013; 59(5): 366–369.
**3.** Vítovec J, Špinar J, Widimský J. Fixní kombinace u hypertenze – aktuality. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XIII. Praha: Triton 2015: 129–133.
**4.** Souček M. Kombinační léčba hypertenze blokátory osy renin-angiotenzin. Vnitř Lék 2009; 55(9): 719–723.
**5.** Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713–719.
**6.** Vítovec J, Špinar J. Co přináší fixní kombinace kandesartanu a amlodipinu? Vnitř Lék 2016; 62(4): 317–321.
**7.** Slíva J. Concor Combi (amlodipin + bisoprolol): nová fixní kombinace v léčbě hypertenze. První linie 2012; 2(3): 10–12.
**8.** Špinar J, Vítovec J. COSYREL – lék pro pacienty s ICHS a srdečním selháním. Kardiol Rev Int Med 2017; 19(1): 62–67.
**9.** Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa 2016; 58(5): e530–e568.
**10.** Widimský J jr. První fixní kombinace: perindopril arginin-indapamid-amlodipin. Vnitř Lék 2014; 60(9): 801–807.
**11.** Špinar J, Vítovec J. Bendová M. Kombinovaná léčba u obtížně kontrolované hypertenze. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy XIII. Praha: Triton 2015: 135–148.
**12.** Kociánová E. Fixní trojkombinace perindopril arginin/indapamid/amlodipin v léčbě arteriální hypertenze. Remedia 2014; 24(6): 516–519.
**13.** Vítovec J, Špinar J. Fixní kombinace v klinické praxi. Kardiol Rev Int Med 2016; 18(2): 84.
**14.** Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Fixní kombinační léčba hypertenze. Kardiol Rev Int Med 2016; 18(2): 85–93.
**15.** Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus. Hypertension 2014; 63(2): 259–264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
**16.** Rosolová H. Význam fixní kombinace atorvastatin, perindopril a amlodipin (Lipertance). Farmakoterapie 2016; 12(4): 484–489.
**17.** Widimský jr. Lipertance® – první fixní trojkombinace atorvastatinu, perindopril argininu a amlodipinu. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2016; 5(2): 63–66.
**18.** Špinar J, Vítovec J, Špinarová L. Lipertance – dva problémy, jedno řešení. Kardiol Rev Int Med 2016; 18(4): 287–292.
**19.** Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. Am J Cardiovasc Drugs 2016; 16(4): 241–253.


*Doručeno do redakce: 14. 5. 2017*
*Přijato po recenzi: 22. 5. 2017*

**prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC**
www.fnusa.cz
jiri.vitovec@fnusa.cz

www.csgh.info