proLékaře.cz | 31.7.2025

Kombinační léčba hypertenze s přihlédnutím k fixním kombinacím

J. Vítovec[1], J. Špinar[2,3]

[1] I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2] Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno
[3] Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

V článku je uveden současný přehled názorů na kombinační léčbu hypertenze. Mezi nejčastěji doporučované dvojkombinace patří blokátor renin-angiotenzinového systému (inhibitor ACE nebo sartan) a blokátor kalciového kanálu, dále blokátor renin-angiotenzinového systému a diuretikum. Další kombinace může být betablokátor a diuretikum či betablokátor s blokátorem kalciového kanálu pro zvláštní situace. Výhoda fixních kombinací je především ve větší „compliance" nemocného, a tím v lepší kontrole hypertenze.

Klíčová slova

hypertenze – inhibitory ACE – antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (sartany) – blokátory Ca kanálů – diuretika – betablokátory – fixní kombinace

Combinations in the treatment of hypertension, including fixed combinations

Abstract

We present an overview of current opinions on combinations in the treatment of hypertension. A renin-angiotensin system blocker (ACE-inhibitor or sartan) combined with a calcium channel blocker is the most frequently recommended combination, followed by the combination of a renin-angiotensin system blocker and a diuretic. The combination of a beta blocker and a diuretic or a calcium channel blocker with a beta blocker has now been recommended in special situations as well. Higher patient compliance enabling better control of hypertension is the main advantage of fixed combinations.

Keywords

hypertension – ACE inhibitor – angiotensin receptor blockers (sartans) – Ca channel blockers – diuretics – beta blockers – fixed combinations

Hypertenze svou vysokou prevalencí v dospělé populaci v průmyslově vyspělých zemích (20–50 %) představuje závažný zdravotní problém [1]. Zároveň je spolu s kouřením, diabetem, dyslipidemií a obezitou (zejm. abdominální) i jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů cévních mozkových příhod (CMP), ischemické choroby srdeční (ICHS) a ischemické choroby tepen dolních končetin. Prevalence hypertenze v ČR v dospělé populaci ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 35 % se zřetelným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. 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 90. 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 let a izolovaná systolická hypertenze [1].

Léčbu hypertenze lze zahájit monoterapií, obvykle v nízké dávce, nebo 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 kombinací dvou i více antihypertenziv [2,3].

Základní skupiny antihypertenziv představují inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), antagonisté receptoru AT1 pro angiotenzin II (sartany), dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů (BKK), diuretika a betablokátory. U těchto skupin léčiv byl prokázán nejen výborný antihypertenzní účinek, ale rovněž významné snížení kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality [1].

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 krevního TK s menším počtem nežádoucích účinků. V některých případech může lék z jiné skupiny „neutralizovat" nežádoucí účinky léku z druhé skupiny [1–3].

Potřeba užívat větší počet farmak může přispívat k nedostatečné adherenci k léčbě – zejm. 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. Kombinační léčbu dvěma antihypertenzivy v nižších dávkách anebo fixní kombinací upřednostňujeme při zahajování farmakologické léčby, pokud iniciální hodnoty TK jsou ≥ 160 a/nebo ≥ 100 mm Hg.

proLékaře.cz | 31.7.2025

Tab. 1. Fixní kombinace inhibitorů ACE + diuretik.

cilazapril 5 mg + HCHT 12,5 mg
enalapril 10 mg + HCHT 25 mg
enalapril 10 mg + HCHT 12,5 mg
fosinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg
lisinopril 10 mg + HCHT 12,5 mg
lisinopril 20 mg + HCHT 12,5 mg
perindopril 4 mg + indapamid 1,25 mg
perindopril 2 mg + indapamid 0,625 mg
perindopril 5 mg + indapamid 1,25 mg
perindopril 10 mg + indapamid 2,5 mg
quinapril 10 mg + HCHT 12,5 mg
quinapril 20 mg + HCHT 12,5 mg
ramipril 2,5 mg + HCHT 12,5 mg
ramipril 5 mg + HCHT 25 mg
HCHT – hydrochlorothiazid

Tab. 2. Fixní kombinace sartanů + diuretik.

candesartan 8 mg + HCHT 12,5 mg
candesartan 16 mg + HCHT 12,5 mg
candesartan 32 mg + HCHT 12,5 mg
irbesartan 150 mg + HCHT 12,5 mg
irbesartan 300 mg + HCHT 12,5 mg
losartan 50 mg + HCHT 12,5 mg
losartan 100 mg + HCHT 25 mg
telmisartan 80 mg + HCHT 12,5 mg
telmisartan 80 mg + HCHT 25 mg
valsartan 80 mg + HCHT 12,5 mg
valsartan 160 mg + HCHT 12,5 mg
valsartan 320 mg + HCHT 12,5 mg
valsartan 160 mg + HCHT 25 mg
valsartan 320 mg + HCHT 25 mg

Tab. 3. Fixní kombinace inhibitorů ACE + + blokátorů kalciových kanálů (BVK).

enalapril 20 mg + lercainidipin 10mg
lisinopril 10 mg + amlodipin 5 mg
lisinopril 20 mg + amlodipin 10 mg
lisinopril 20 mg + amlodipin 5 mg
perindopril 5 mg + amlodipin 5 mg
perindopril 5 mg + amlodipin 10 mg
perindopril 10 mg + amlodipin 5 mg
perindopril 10 mg + amlodipin 10 mg
perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg
perindopril 4 mg + amlodipin 10 mg
perindopril 4 mg + amlodipin 5 mg
perindopril 8 mg + amlodipin 5 mg
ramipril 2,5 mg + felodipin 2,5 mg
ramipril 5 mg + felodipin 5 mg
ramipril 5 mg + amlodipin 5 mg
ramipril 5 mg + amlodipin 10 mg
ramipril 10 mg + amlodipin 5 mg
ramipril 10 mg + amlodipin 10 mg
trandolapril 2 mg + verapamil 180 mg
trandolapril 4 mg + verapamil 240 mg

Většina hypertoniků bude potřebovat kombinaci přinejmenším dvou antihypertenziv. Doporučení z roku 2012 uvádí několik vhodných kombinací a zdá se, že kombinace inhibitoru ACE či blokátoru receptorů AT1 pro angiotenzin (sartanu) a blokátoru kalciového kanálu (BKK) má nejpříznivější metabolický efekt, mezi další výhodné kombinace patří inhibitor ACE/sartan + diuretikum a BKK + diuretikum, naopak kombinace betablokátor + diuretikum či betablokátor + BKK by se neměly používat u nekomplikované hypertenze a ponechat je pro nemocné s další kardiovaskulární diagnózou [1,4,7,8].

Blokátory systému renin-angiotenzin (RAS)/diuretika

Mechanizmy účinku těchto dvou lékových skupin se vhodně doplňují. Blokátory RAS kompenzují zvýšení plazmatické aktivity reninu, které je vyvoláno diuretiky. Vylučování solí způsobené diuretiky rovněž přispívá k antihypertenznímu působení blokátorů RAS. Blokátory RAS navíc tlumí nežádoucí účinky diuretik – upravují elektrolytovou nerovnováhu (zejm. hypokalemie) a kompenzují metabolická rizika (hyperglykemii). U nás jsou ve fixní kombinaci s diuretiky dostupné jak inhibitory ACE, tak sartany (tab. 1, 2). Diuretickou složkou bývá nejčastěji hydrochlorothiazid, event. indapamid [9].

Perindopril + indapamid byl použit např. v řadě studií a metaanalýza ukazuje, že tato kombinace je účinná na snížení krevního tlaku s oddálením kardiovaskulárních příhod a nezvyšuje výskyt nového diabetes mellitus [5].

Kombinační léčba sartan/diuretikum se rovněž opírá o poznatky medicíny založené na důkazech. Řada studií byla provedena s telmisartanem a candesartanem. Přidání diuretika (většinou hydrochlorothiazidu) se ukázalo užitečné také např. ve studii s pacienty, kteří nebyli dostatečně kompenzováni monoterapií sartany (tab. 1, 2) [6].

Blokátory RAS/blokátory kalciových kanálů

Kombinační terapie blokátory RAS s BKK se v poslední době ukazuje jako obzvlášť výhodná [1,7]. Je to především díky kardioprotektivním a renoprotektivním účinkům, které se ukázaly při srovnání s jinými dvojkombinacemi antihypertenziv. Blokátory RAS tlumí aktivaci sympatiku a aktivaci RAS, kterou vyvolávají BKK. Blokátory RAS navíc snižují riziko periferních otoků, což jsou typické nežádoucí účinky BKK (v závislosti na dávce). Na našem trhu jsou dostupné fixní kombinace BKK (dihydropyridiny i verapamil) s inhibitory ACE anebo se sartany (tab. 3, 4). Uvedená zjištění činí z kombinace inhibitorů ACE či sartanů s BKK preferovanou alternativu, a to zejm. u nemocných 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 než 70/min by měli mít v kombinaci dihydropyridin, pacienti se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí nad 70/min nebo pacienti s fibrilací síní budou mít větší prospěch s verapamilu (tab. 3, 4) [1,3].

Betablokátory/blokátory kalciových kanálů

Kombinace betablokátoru s dihydropyridiny, např. amlodipinem, kde betablokátor zmírňuje event. reflexní tachykardii po dihydropyridinu. Tuto kombinaci nezkoumala žádná velká studie, ale je zřejmé, že bude indikována u nemocných se stabilní anginou pectoris a hypertenzí. První fixní kombinaci bisoprololu a amlodipinu máme i na našem trhu (tab. 4) [8].

Betablokátory/diuretika

Kombinace betablokátorů a diuretik se považuje za méně vhodnou s ohledem na potenciální nežádoucí metabolické účinky. Je však samozřejmé, že kombinace bude vhodná u nemocných se srdečním selháním či u nemocných po infarktu myokardu se sníženou funkcí levé komory. Na našem trhu jsou dvě fixní kombinace, bisoprolol a hydrochlorothiazid nebo atenolol s chlorthalidonem (tab. 4).

proLékaře.cz | 31.7.2025

Kombinace diuretik

Na našem trhu jsou dostupné kombinace thiazidových diuretik s kalium šetřícím diuretikem amiloridem kompenzujícím ztráty kalia. Vhodné pro nemocné s tendencí k hypokalemii (tab. 4) [9].

Fixní kombinace mohou být prvním krokem v léčbě hypertenze a/nebo navazují ihned na monoterapii, je-li tato nedostatečně účinná. Prokázané účinné fixní kombinace jsou: inhibitory ACE + diuretikum, sartany + diuretikum, inhibitory ACE + BKK, sartan + BKK. Další fixní kombinace betablokátoru s BKK či diuretikem zůstávají pro nemocné s komplikovanou hypertenzí (angina pectoris, srdeční selhání, stavy po infarktu myokardu) [9].

Zajímavá data přinesla velká retrospektivní kohortová studie, která zahrnula více než 7 000 pacientů s hypertenzí. Vyšší adherence byla zjištěna ve skupině pacientů léčených fixní kombinací antihypertenziv než u těch, kteří změnili léčebný režim na podávání obou léčiv samostatně. Pokračování v léčbě fixní kombinací bylo spojeno s lepší perzistencí (o 43 %; $p < 0{,}002$). Adherence k léčbě byla rovněž zvýšena (o 22 %; $p < 0{,}001$). Tyto rozdíly se promítly do zdravotnických nákladů spojených s léčbou hypertenze. Autoři odhadují ovlivnění ekonomiky léčby hypertenze při použití fixní kombinace na 5% redukci celkových nákladů ($p < 0{,}001$) [10].

V letošním roce přišla na trh první fixní trojkombinace inhibitoru ACE (perindopril), diuretika (indapamid) a blokátoru kalciového kanálu (amlodipin), která jistě zvýší adherenci nemocných k léčbě těžších stupňů hypertenze, hlavně s orgánovým postižením (tab. 4) [11].

Závěr

Kombinace antihypertenzních léků jednoznačně přispívají k účinnější kontrole vysokého krevního tlaku, vyšší adherenci nemocného k léčbě a nižšímu výskytu nežádoucích účinků léků. Vzhledem k tomu, že na našem trhu je dostupná řada vhodných fixních kombinací, které umožňují podávání jednou denně, je používání v ordinacích praktických lékařů, internistů a kardiologů jednoznačně přínosné jak z medicínského, tak ekonomického hlediska.

Tab. 4. Fixní kombinace.

Fixní kombinace sartanů + BVK
telmisartan 80 mg + amlodipin 5 mg
telmisartan 80 mg + amlodipin 10 mg
candesartan 8 mg + amlodipin 5 mg
candesartan 16 mg + amlodipin 10 mg
Fixní kombinace betablokátorů + BVK
bisoprolol 5 mg + amlodipin 5 mg
bisoprolol 5 mg + amlodipin 10 mg
bisoprolol 10 mg + amlodipin 5 mg
Fixní kombinace betablokátorů + diuretik
atenolol 100 mg + chlortalidon 25 mg
bisoprolol 2,5 mg + HCHT 6,25 mg
bisoprolol 5 mg + HCHT 6,25 mg
bisoprolol 10 mg + HCHT 6,25 mg
Fixní kombinace diuretik
hydrochlorothiazid 25 mg + amilorid 2,5 mg
hydrochlorothiazid 50 mg + amilorid 5 mg
chlorthalidon 25 mg + amilorid 2,5 mg
Fixní trojkombinace inhibitor ACE + diuretikum + BVK
perindopril 5 mg + indapamid 1,25 mg + amlodipin 5 mg
perindopril 5 mg + indapamid 1,25 mg + amlodipin 10 mg
perindopril 10 mg + indapamid 2,5 mg + amlodipin 5 mg
perindopril 10 mg + indapamid 2,5 mg + amlodipin 10 mg

Literatura

1. Filipovský J, Widimský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze –verze 2012 Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2012; 58: 785–801.
2. Rosolová H. Kombinovaná léčba arteriální hypertenze. Vnitř Lék 2013; 59: 366–369.
3. Špinar J, Vítovec J, Špinarová L et al. Fixní kombinace v léčbě hypertenze. Vnitř Lék 2012; 58: 215–222.
4. Souček M. Kombinační léčba hypertenze blokátory osy renin-angiotenzin. Vnitř Lék 2009; 55: 719–723.
5. Vítovec J, Špinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. Remedia 2007; 17: 247–257.
6. Vítovec J, Slíva J. Fixní kombinace telmisartanu a thiazidového diuretika v léčbě hypertenze. Vnitř Lék 2013; 59: 397–401.
7. Widimský J. Kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů je optimální dvojkombinací léčby hypertenze. Vnitř Lék 2009; 55: 123–130.
8. Vítovec J, Špinar J. Nová fixní kombinace v léčbě hypertenze – Concor Combi. [online] Dostupné z: http://cis-intranet.cz/articles/225/parts/402.
9. Slíva J. Diuretika ve fixních kombinacích. Practicus 2013; 12: 20.
10. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713–719.
11. Widimský J jr. Perindopril arginin/indapamid/amlodopin. Prvá fixní trojkombinace v léčbě hypertenze. Hypertenze a KV prevence 2014; 2: 43–47.

Doručeno do redakce: 30. 10. 2014
Přijato po recenzi: 19. 11. 2014

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