

Strategy of combination antihypertensive therapy

Stratégia kombinovanej antihypertenzívnej liečby

Filipová S

Klinika kardiológie a angiológie, Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Filipova S. **Strategy of combination antihypertensive therapy.** Cardiology Lett. 2015;24(4):230–237

Abstract. High blood pressure (BP) as a symptom as well as a clinical disease is caused by multifactorial processes, e.g. on the basis of various pathophysiological “error” events in maintaining the physiological blood flow regulation. Treatment of hypertension may therefore be effective and long-term efficient only if it affects synchronously the many disturbed regulatory areas which maintain the normal function of the cardiovascular (CV) system (heart, central and peripheral arteries) and various other organs (especially kidneys and central nervous system). The vast majority of hypertensive patients require a combination of at least two antihypertensive agents to reach the target blood pressure.

Based on knowledge of the hypertension pathophysiology it is possible to stress 3 basic practical clinical conclusions: (1) It is necessary to diagnose hypertension correctly as soon as possible, stratify, and then start the treatment, while (2) in the hypertension treatment it is a pathophysiologically correct to intervene simultaneously in several potential aetiological positions responsible for the rise and maintenance of elevated BP, (3) this treatment should be at the same time act as preventive protection for systems and organs that are most vulnerable to the effects of high BP. The complex and combined pharmacological antihypertensive treatment is therefore *lege artis* procedure, on the basis of evidence-based medicine (EBM).

The aim of this overview is the drug antihypertensive therapy and the decision making process for monotherapy and combination therapy. It describes the principles of correct choice of drug therapy when combining two or more antihypertensive drugs based on EBM. The article specifically covers various aspects of fixed dual combinations and fixed triple combinations in clinical practice.

Since hypertension is the largest risk factor for the current overall mortality and CV mortality in the adult population, it is necessary to understand it scientifically at all levels and clinically and to support this in community and health programmes. Tab. 2, Ref. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: arterial hypertension – antihypertensive treatment goals – choice of combination therapy – free combinations – fixed dual combinations – fixed triple combinations

Filipová S. **Stratégia kombinovanej antihypertenzívnej liečby.** Cardiology Lett. 2015;24(4):230–237

Abstrakt. Vysoký krvný tlak (TK) ako symptóm aj ako klinické ochorenie je spôsobený multifaktorovým dejom, t. j. na podklade efektu množstva patofyziologických „pochybení“ v regulácii udržiavania fyziologického krvného prietoku. Liečba hypertenzie preto môže byť efektívna a dlhodobo účinná len ak zasiahne súčasne do viacerých porušených regulačných oblastí udržiavania normálnej funkcie KV systému (srdce, centrálna a periférna artéria) a jednotlivých ďalších orgánov (najmä obličiek a CNS). Absolútna väčšina hypertenzikov vyžaduje kombináciu aspoň dvoch antihypertenzívnych liekov na dosiahnutie cieľových hodnôt TK.

Na základe znalostí patofyziológie hypertenzie možno zdôrazniť tri základné praktické klinické závery: 1. hypertenziu je žiaduce čo najskôr správne diagnostikovať, stratifikovať a začať s liečbou, pričom 2. v liečbe hypertenzie je patofyziologicky správne zasahovať súčasne na viacerých potencionálne etiologických miestach

zodpovedných za vzostup a udržiavanie zvýšených hodnôt TK, 3. vybratá liečba má zároveň preventívne ochraňovať systémy a orgány, ktoré sú najviac zraniteľné účinkom vysokého TK. Komplexná a farmakologicky kombinovaná antihypertenzívna liečba je preto lege artis postupom, podloženým údajmi EBM.

Prehľad sa venuje cieľom antihypertenzívnej terapie a rozhodovaciemu procesu pre monoterapiu a kombinovanú terapiu. Opisuje zásady správneho výberu liečby pri kombinovaní dvoch a viacerých antihypertenzív na základe EBM. Osobitne sa venuje problematike fixných dvojkombinácií a fixných trojkombinácií v klinickej praxi.

Kedže hypertenzia predstavuje najväčší súčasný rizikový faktor celkovej mortality aj KV mortality dospelého obyvateľstva, všetky komunitné aj medicínske prístupy, ktoré racionálne zasiahnu do tohto „bludného kruhu“, je ich potrebné na všetkých úrovniach vedecky poznať a medicínsky aj celospoločensky podporovať. Tab. 2, Lit. 20, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: artériová hypertenzia – ciele antihypertenzívnej liečby – výber kombinovanej terapie – voľné kombinácie – fixné dvojkombinácie – fixné trojkombinácie

Kardiovaskulárny (KV) systém je schopný udržiavať a regulovať srdcové funkcie a krvný prietok vlastnými fyziologickými mechanizmami a tiež pomocou zásahov z centrálného nervového systému (CNS) tak v akútnom režime, ako aj dlhodobo. Determinujúcimi činiteľmi krvného tlaku (TK) sú stredný arteriálny tlak (MAP) a pulzový tlak (PP). Tieto dva parametre sú určované najmä ejekčnou vývrhovou silou ľavej komory, celkovou periférnou rezistenciou ciev a impedanciou aorty. Regulácia hodnôt výsledného TK v rovnovážnom stave je komplexným dejom, na ktorom sa zúčastňuje veľké množstvo primárne cirkulačných, primárne periférnych aj centrálnych nervových regulačných faktorov. Z toho vyplýva, že narušenie regulačnej rovnováhy TK môže nastať na viacerých úrovniach jednotlivo, postupne i súčasne. Vysoký TK ako symptóm a ako klinické ochorenie (pri hypertenzii) je preto spôsobený multifaktorovým dejom, t. j. na podklade efektu množstva patofyziologických „pochybení“ v regulácii udržiavania fyziologického krvného prietoku. Samotná liečba vysokého TK (ak vylúčime sekundárne formy hypertenzie) môže byť dostatočne kauzálna, efektívna a dlhodobo účinná, len ak zasiahne súčasne do viacerých narušených regulačných oblastí udržiavania normálnej funkcie KV systému (srdce, centrálna a periférna artéria) a jednotlivých orgánov (najmä obličiek a CNS). Na druhej strane, populácia hypertenikov je demograficky veľmi heterogénna (rasové a vekové rozdiely) a odlišuje sa aj vo svojom rizikovom profile (súčasne prítomné modifikovateľné a nemodifikovateľné rizikové faktory a komorbidity zistené v čase diagnostiky hypertenzie). Všetky tieto situácie je potrebné individuálne posúdiť v kontexte liečby každého jednotlivého pacienta („personalizovanie“ statusu hypertenika) a zároveň postupy „zovšeobecniť“ v súlade s aktuálnou úrovňou medicíny založenej na dôkazoch (EBM), aktuálnymi praktickými medzinárodnými odporúčaniami a sociálnymi a ekonomickými možnosťami v danej spoločnosti (1 – 4).

Hypertenzia predstavuje v súčasnosti najčastejší a najsilnejší rizikový faktor KV ochorení v dospeléj populácii a je najfrekventnejšou príčinou, pre ktorú dospelí jedinci vyhľadajú svojho lekára v prvom kontakte. Zo všetkých rizi-

kových faktorov a ochorení má hypertenzia podľa nezávislých epidemiologických údajov najvyšší dopad na KV aj celkovú mortalitu (5).

Z týchto úvah vyplývajú tri základné praktické klinické závery: 1. hypertenziu je žiaduce čo najskôr správne diagnostikovať, stratifikovať a začať s liečbou, pričom 2. v liečbe hypertenzie je patofyziologicky správne zasahovať súčasne na viacerých potencionálne etiologických miestach zodpovedných za vzostup a udržiavanie zvýšených hodnôt TK, 3. pričom vybratá liečba má tiež preventívne ochraňovať systémy a orgány, ktoré sú najviac zraniteľné účinkom vysokého TK. Komplexná a farmakologicky kombinovaná antihypertenzívna liečba sa tak stáva lege artis postupom, podloženým údajmi EBM.

Komplexnosť liečby hypertenzie

Terapiu hypertenzie nemožno zjednodušiť len na farmakologickú liečbu. Všetky európske medzinárodné aj národné odporúčacie dokumenty (1 – 4) upozorňujú na to, že „personalizovanie“ starostlivosti o hypertenika sa týka nielen použitých farmák, ale celého jeho manažmentu (diétny a pohybový režim, modifikácia životného štýlu, edukácia pacienta, vylúčenie a liečenie iných rizikových faktorov a komorbidít). S vysokou pravdepodobnosťou prvým lekárom, ktorý zachytí hypertenziu je všeobecný lekár (G. P., General Practitioner). Na ňom pochopiteľne zostáva primárna zodpovednosť za správnu iniciálnu diagnostiku a diferenciálnu diagnostiku, ako aj za rozhodnutie o začatí a voľbe prvej liečby. Problémom môže byť skutočnosť, že lekár prvého kontaktu z rôznych dôvodov často zachytí hypertenziu nie na jej začiatku, ale už v rozvinutom štádiu, respektíve aj so subklinickými a klinickými orgánovými zmenami a komplikáciami. Pomerne jednoduchý algoritmus, ako postupovať pri zachytení začínajúcej hypertenzie tu ale neplatí! Bonifikovanie lekára prvého kontaktu, napríklad poisťovňou, že všetko má riešiť čo najdlhšie sám a odložiť konzultáciu so špecialistom, je preto v takýchto prípadoch postupom non lege artis, potencionálne môže zhoršiť stav pacienta aj jeho prognózu. Prednedávnom medializovaná úvaha, že praktický

lekár má poslať hypertonika k špecialistovi, len ak nastane komplikácia, je medicínsky nekorektná. Od prvého vyšetrenia je v opisanej situácii praktický lekár povinný podľa odporúčaní spolupracovať so špecialistom (špecialistami), aby bolo o „novozisteného“ hypertonika (s komplikáciami alebo bez nich) *lege artis* komplexne postarané. Len tímovo možno odhaliť a správne zhodnotiť subklinické a klinicky zrejme orgánové poškodenia, oddiferencovať sekundárne formy hypertenzie, kompletne zrealizovať nevyhnutnú iniciálnu rizikovú stratifikáciu hypertonika. To, že praktický lekár odošle podľa vlastného posúdenia stavu hypertonika na špecializované vyšetrenia, nestráca zaňho zodpovednosť ako za pacienta.

Okrem fázy primárnej diagnostiky hypertenzie aj v ďalšom chronickom priebehu artériovej hypertenzie ako celoživotného ochorenia je pravidelná spolupráca praktického lekára so špecialistami nevyhnutná (sú to internista, kardiológ, nefrológ, diabetológ, oftalmológ, endokrinológ a iní). Hypertenzia by sa mohla stať medicínskym príkladom ako efektívne, v prospech pacienta, spolupracuje sféra prvého kontaktu so špecialistami. Ak praktický lekár, alebo špecialista, liečiaci hypertonika, má k dispozícii všetky potrebné údaje o diagnóze esenciálnej hypertenzie a na základe stratifikačného diagnostického procesu aj o celkovom rizikovom profile hypertonika, až potom disponuje znalosťami a argumentami, na základe ktorých vie kvalifikovane rozhodovať o načasovaní liečby a výbere liečby.

Ciele antihypertenzívnej liečby

Stratégiu antihypertenzívnej liečby si lekár stanovuje: 1. nielen podľa výšky hodnôt TK nameraných v ambulancii, respektíve pri domácom meraní a podľa 24-hodinového monitoringu TK, ale 2. ďalším, nie menej dôležitým rozhodovacím faktorom je stratifikáciu zistený rizikový status hypertonika, ktorý zahŕňa nielen rizikové faktory, ale aj dôležité komorbidity (diabetes mellitus, hyperlipoproteinémiu, koronárnu chorobu srdca, srdcové zlyhávanie, stav po náhlej mozgovej príhode, stupeň poškodenia obličkových funkcií, hypertenzného a aterosklerotického postihnutia periférneho artériového systému).

Na základe komplexu informácií si lekár stanoví u pacienta krátkodobé a dlhodobé úlohy:

1. cieľové hodnoty TK,
2. rýchlosť ako dosiahnuť cieľové hodnoty TK (kontrolovanú hypertenziu),
3. výber antihypertenzív,
4. kontrolu a liečbu ostatných rizikových faktorov a komorbidít,
5. frekvenciu ambulantných kontrol,
6. edukáciu pacienta so zameraním na úpravu životného štýlu a na čo najlepšiu adhérenciu k liečbe,
7. plán nevyhnutných špecializovaných vyšetrení.

Bariéry dostatočnej kontroly krvného tlaku

Hypertenzia ako typické ochorenie, ktoré dlhšiu dobu pacienta neobmedzuje a nebolí, je zdrojom nedostatočnej včasnej diagnostiky a u diagnostikovaných pacientov veľmi častou príčinou nedostatočnej spolupráce v liečbe. Dôsledkom toho je, že približne 50 percent hypertonikov v populácii nie je vôbec odhalených a diagnostikovaných. Aj u pacientov s už známou hypertenziou liečenou dvoma antihypertenzívami približne 60 % z nich nedosahuje cieľové, t. j. bezpečné hodnoty TK (6).

Najčastejšími príčinami nedostatočnej kontroly TK sú:

1. neefektívne lieky
2. vedľajšie a nežiaduce účinky liekov
3. rezistentná hypertenzia
4. nejasné odporúčania
5. cena liekov
6. zlá kompliance a adhérenca pacienta k liečbe
7. lekárova pasivita/nezáujem na úpravách terapie

Monoterapia vs. kombinovaná liečba hypertenzie

Rozhodovanie medzi liečbou jedným alebo súčasne viacerými antihypertenzívami prežilo zaujímavý historický vývoj, ktorý napokon ukázal, že len asi 20 – 30 % hypertonikov dosiahne monoterapiou dobre kontrolovaný TK. Známe metaanalýzy množstva klinických štúdií ukázali, že na dosiahnutie kontroly systolického TK menšina pacientov potrebovala dve antihypertenzíva, ale väčšina tri a viac antihypertenzív (7, 8). Boli to pritom klinické štúdie, kde pacienti aj lekári boli viac motivovaní a kontrolovaní na dosiahnutie kontroly TK oproti stavu, aký je v bežných „neštúdiových“ podmienkach. Monoterapia má stále svoje miesto v odporúčaní ako liečebná možnosť, ale s tým, že má veľkú pravdepodobnosť byť málo efektívna až neefektívna (1, 3). Účinok lieku závisí od dávky, preto je pri monoterapii potrebné rátať s vyšším percentom nežiaducich účinkov, ak použijeme postup zvyšovania monoterapie do maximálnej dávky. S týmto stavom je spojené riziko hľadania inej monoterapie, ktoré vedie k podobným problémom a k ďalšej kumulácii problémov s nekomplianciou pacienta.

Zásady použitia kombinácie dvoch a viac antihypertenzív sú založené najmä na týchto dôvodoch:

1. väčšie percento hypertonikov dosiahne cieľový TK oproti monoterapii,
2. kombinácia by sa mala použiť hneď, ak potrebujeme znížiť systolický TK o viac ako 20 mmHg a diastolický TK o viac ako 10 mmHg, vzhľadom na cieľové hodnoty,
3. kombinovaním liekov s rôznymi a komplementárnymi mechanizmami účinku sa zvyšuje efektívnosť terapie,
4. od dávky závislé nežiaduce účinky sa redukujú a celková znášanlivosť liečby sa tým zvyší,

5. kombinovanie liekov s rôznymi miestami účinku zasahuje viacnásobne do patofyziológie hypertenzie,
6. do kombinácie sa nemajú použiť lieky z jednej skupiny (s rovnakým, respektíve príbuzným miestom pôsobenia),
7. zjednodušením liečebného protokolu a možnosťou flexibilného titrovania dávok jednotlivých antihypertenzív sa zlepšuje kompliance aj adherencia pacienta k liečbe,
8. fixná forma kombinovanej antihypertenzívnej liečby zvyšuje benefit všetkých spomínaných výhod.

Ktoré sú najvhodnejšie lieky v kombinácii?

Teoreticky možno do kombinácií použiť všetky typy antihypertenzív. Niektoré kombinácie sú však významne výhodnejšie ako iné, niektoré kombinácie (voľné aj fixné) majú kvalitné údaje EBM, iným kombináciám medicína dôkazov úplne chýba. Niektoré kombinácie sú zriedkavé, respektíve sa neodporúčajú (na základe EBM a na základe prepojenia mechanizmov ich účinku).

Konkrétna výhodnosť kombinácií pre jednotlivých pacientov vyplýva z mechanizmu účinkov ich jednotlivých liekov, z komplementarity ich efektov a tiež z prítomnosti iných komorbidít (najmä koronárnej choroby srdca, srdcového zlyhávania, arytmií, diabetu a iných).

Inhibítory ACE sú základnými liekmi hypertenzie, preto aj predstavujú najfrekvencnejšie lieky v aktuálne používaných kombináciách. Kombinujú sa s diuretikami (najmä s hydrochlórtiazidom a indapamidom) alebo blokátormi kalciového kanála (BKK) dihydropyridínového typu (prevažne amlodipín).

Tiazidové diuretiká (hydrochlórtiazid) sú kombinovateľné s inhibítormi ACE, santonmi, betablokátormi a centrálnymi antihypertenzívami. Tiazidy v nízkych dávkach sú bezpečné, znižujú málo vyvinutú retenciu cirkulujúceho objemu, ktorá býva častým zdrojom zlyhania monoterapie. Kombinácia tiazidových diuretik s BKK má menší aditívny efekt, pretože oba lieky zvyšujú renálnu exkréciu sodíka a oba lieky účinkujú ako vazodilatátory.

Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) a hypokaliémia sú najdôležitejšími nežiaducimi účinkami tiazidov, čím sa zvyšuje pravdepodobnosť srdcových arytmií u náchylných jedincov. Existuje aj možnosť kombinácie tiazidového diuretika s kálium šetriacim diuretikom (spironolaktón, amilorid).

Indapamid – tiazidu podobné diuretikum, ktoré má tiež kálium šetriaci komponent, sa odporúča kombinovať s inhibítormi ACE, santonmi, BKK, centrálnymi pôsobiacimi antihypertenzívami (1, 3). Jeho benefit sa preukázal aj u diabetikov a pacientov po náhlej cievnnej mozgovej príhode (9, 10).

Blokátory aldosterónu a kálium šetriace diuretiká. *Spironolaktón* ako neselektívny blokátor aldosterónu má pevné miesto v kombinovanej terapii hypertenzie, najmä

jej rezistentnej formy. Pridanie spironolaktónu k inhibítoru ACE, santonu, tiazidovému diuretikum, sa odporúča ako tretí, respektíve štvrtý liek v poradí (1, 3). Spironolaktón blokujúci aldosterón má významný vplyv na aktivitu RAAS, a tým na zníženie KV rizika, na prevenciu orgánových poškodení spôsobených hypertenziou (spomaľuje kardiálny a cievny fibrotický proces) a na prejavy srdcového zlyhávania. Treba myslieť na potencionálne nežiaduci hyperkaliemický efekt spironolaktónu, najmä ak sa kombinuje s inhibítormi ACE alebo santonom, osobitne u pacientov s renálnou insuficienciou a s diabetom.

Antagonisty angiotenzínu II (santany) sa najčastejšie tiež kombinujú s tiazidovými diuretikami. Ďalším liekom do kombinácie je BKK.

Selektívne betablokátory (BB) sa najčastejšie kombinujú s tiazidovými diuretikami, pričom táto kombinácia je viac preferovaná u hypertonikov s koronárnou chorobou srdca a so srdcovým zlyháváním. BB zmierňujú aktiváciu RAAS, ktorá je navodená tiazidovým diuretikom (7).

Blokátory kalciového kanála dihydropyridínového typu (BKK) ako najpotentnejšie antihypertenzíva sú spolu s inhibítormi ACE základnou súčasťou liečby hypertenzie. Ich kombinácia s inhibítormi ACE má významný účinok nielen na hypertenziu, ale aj na KV mortalitu. Táto kombinácia sa uprednostňuje pred kombináciou BB + tiazidové diuretikum na základe sugestívnych výsledkov známej klinickej štúdie ASCOT-BPLA (8). Pridanie inhibítora ACE významne zvyšuje tolerabilitu BKK (znižuje srdcovú frekvenciu, zmierňuje edémy).

Inhibítory ACE + antagonisty angiotenzínu II inhibujú RAAS na dvoch odlišných miestach, z čoho sa pôvodne predpokladal prídavný efekt na zníženie TK. Štúdia ON-TARGET však nepreukázala výhodnosť tejto kombinácie (ramipril + telmisartan) pred monoterapiami oboma liekmi (11). Vo všeobecnej terapii hypertenzie sa táto kombinácia neodporúča. Použitie uvedenej kombinácie sa pripúšťa so zvýšeným dohľadom pri hypertenzii s renálnym ochorením sprevádzaným proteinúriou alebo v liečbe systolického srdcového zlyhávania (7).

Optimálne kombinácie sú uvedené veľmi názorným spôsobom v texte, tabuľkách a v schéme v dokumente aktuálnych európskych odporúčaní (1) aj v Metodickom liste (4). Tieto údaje sú pre lekárov na Slovensku široko dostupné v úplnej originálnej verzii, v skrátenej verzii v tlačenej aj elektronickej forme a tiež v populárnom vreckovom vydaní. V novom vydanom odbornom usmernení MZ SR, okrem iného, nepochopiteľne úplne chýba akákoľvek končízna zmienka o kombinovanej terapii hypertenzie tak v textovej, ako aj tabuľkovej časti (12).

Odporúčania preferujú kombinácie: inhibítor ACEI + BKK, inhibítor ACE + tiazidové diuretikum, santon + tiazidové diuretikum, santon + BKK, BKK + tiazidové diuretikum. Neodporúčajú kombináciu inhibítor ACE + santon.

Ostatné možné kombinácie sú odporúčané bez osobitných preferencií.

Štatistika v Anglicku v roku 2011 ukázala poradie a percentuálne zastúpenie najčastejšie užívaných dvojkombinácií: (13)

1. blokátor RAAS + BKK, 28 %,
2. blokátor RAAS + diuretikum, 27 %,
3. blokátor RAAS + BB, 16 %,
4. BKK + diuretikum, 11 %,
5. BKK + BB, 10 %,
6. iné kombinácie, 5 %,
7. BB + diuretikum, 3 %.

Máme v tomto smere publikované aj údaje zo Slovenska. Pšenková et al. (14) analyzujú spotrebu antihypertenzív na Slovensku. V tomto kontexte uvádzajú aj aktuálne čísla o preskripcii monoterapie a kombinovanej terapie hypertenzie (**tabuľka 1**). Kombinovanú terapiu dostáva výrazná väčšina pacientov (78 %), monoterapiou bolo liečených na Slovensku iba 22 % hypertonikov.

Pri analýze voľných kombinácií (dve a viac antihypertenzív) vedú podobne ako v Anglicku blokátory RAAS (27 %), druhé sú BB (24 %), tretie BKK (20 %). Pri použití voľných kombinácií významne stúpla podoba použitia diuretik (10 %) a iných antihypertenzív (12 %) (14).

Fixné dvojkombinácie

Podľa už uvedených metaanalýz (7, 8) je zjavné, že na uspokojivú kontrolu hypertenzie u väčšiny hypertonikov je potrebné použiť dve a viac antihypertenzív. Zvyšovanie počtu liekových skupín a zvyšovanie dennej frekvencie dávok vedie k nežiaducemu ďalšiemu zhoršovaniu už tak nedostatočnej kompliance pacienta s liečbou. Zistilo sa, že pri dlhodobej terapii hypertenzie dve tretiny hypertonikov nedosahujú hranicu dostačujúcej 70 % kompliance a adherencie (15). Ak pacienti prerušia z rôznych dôvodov liečbu, ako sa to zistilo pri šesťročnom sledovaní viac ako 249 tisíc hypertonikov, riziko koronárnej a cerebrovaskulárnej príhody sa zvýši o 37 % (16). Veľké prospektívne sledovanie adherencie k antihypertenzívnej liečbe, akou bola analýza vzniku veľkých náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP) u 165 tisíc fínskych hypertonikov počas 13 rokov hodnotenia zdravotného stavu a adherencie

ukázalo, že non-adherentní hypertonici mali trikrát vyššie riziko hospitalizácie pre NCMP a tri- až štyrikrát vyššie riziko úmrtia na NCMP (17).

Fixné kombinovanie dvoch antihypertenzív je jednou z racionálnych a efektívnych ciest ako zvýšiť spoluprácu pacienta s liečbou a dosiahnuť lepšiu kontrolu TK. Prvými liekmi vo fixnej kombinácii pre liečbu hypertenzie boli v 70. rokoch 20. storočia dve diuretiká – tiazidové a kálium šetriace diuretikum (amilorid + hydrochlórtiazid, ďalej triamteren + hydrochlórtiazid a spironolaktón + hydrochlórtiazid). Aktuálny výber fixných kombinácií pre klinickú prax je rozsiahly (**tabuľka 2**), a neustále sa rozširuje. Je pochopiteľné, že najčastejšie dostupné fixné dvojkombinácie kopírujú často používané voľné dvojkombinácie. Z vedecko-klinického hľadiska však len časť fixných dvojkombinácií má za sebou aj údaje EBM. Podľa **tabuľky 2** vidíme, že prísne kritériá spĺňa len malá časť dostupných fixných dvojkombinácií. Sú to: *perindopril + indapamid*, *losartan + hydrochlórtiazid*, *kandesartan + hydrochlórtiazid*, *perindopril + amlodipín*, *atenolol + chlortalidón*. Všetky ostatné dostupné fixné kombinácie sú založené na skúsenostných (empirických) predpokladoch vhodnosti danej kombinácie a na predpokladoch o skupinových efektoch, čo ale nespĺňa požiadavky EBM.

Ako v databázach vyspelých európskych krajín aj na Slovensku podľa štatistiky roku 2013 vo fixných kombináciách dominujú blokátory RAAS (44 %) a diuretiká tiazidového typu (38 %). Na treťom mieste sú BKK (13 %) a štvrté sú BB (5 %), pričom centrálné pôsobiace antihypertenzíva sa zatiaľ vo fixných kombináciách nevyskytujú (14).

Fixné trojkombinácie

Je nespochybniteľné, že podstatne viac ako polovica všetkých hypertonikov má dvoma liekmi nedostatočne kontrolovanú hypertenziu, a preto potrebuje minimálne tri rôzne antihypertenzíva. Sú to najmä hypertonici retinujúci tekutiny a diabetici. Zafixovanie troch vhodných antihypertenzív do jednej tablety sa vyvinul ako logický postup na základe skúseností a znalostí výsledkov veľkých klinických štúdií s dvojkombináciami a viackombináciami u pacientov s hypertenziou a tiež s ďalšími významnými rizikovými faktormi a komorbiditami (ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH,

Tabuľka 1 Počet predpisov antihypertenzív pri diagnóze esenciálna hypertenzia v roku 2013

Table 1 Number of prescriptions of antihypertensive drugs in diagnosis of essential hypertension in 2013

	Počet preskripcií (Number of prescriptions)	Podiel preskripcií (Distribution of prescriptions)
I11 Esenciálna hypertenzia (Essential hypertension)	6 506 258	100 %
Monoterapia (Monotherapy)	1 440 347	22 %
Voľné kombinácie (Free combinations)	3 715 831	57 %
Fixné kombinácie (Fixed combinations)	1 350 079	21 %

Zdroj: údaje IMS Medical Index (Source of data: calculated on the basis of IMS Medical Index) a upravené podľa (14)

Tabuľka 2 Fixné kombinácie antihypertenzív dostupné v SR (k 1.1.2014)Table 2 Fixed combinations of antihypertensive drugs available in Slovak Republic (1st January, 2014)

Kombinácia liekov	Štúdia (EBM)	Komparátor	Charakteristika pacientov	Pokles STK (mmHg)	Výsledok s kritériom EBM
<i>Inhibítory ACE a diuretiká</i>					
Perindopril/Indapamid	PROGRESS	Placebo	Predchádzajúca NCMP/TIA	-9	-28 % NCMP (p < 0,001)
Perindopril/Indapamid	ADVANCE	Placebo	Hypertonici vo veku ≥ 80 rokov	-5,6	-9 % mikro- a makrovaskulárne príhody (p = 0,04)
Perindopril/Indapamid	HYVET	Placebo	DM	-15	-34 % KV príhod (p < 0,001)
Enalapril/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Fosinopril/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Lizinopril/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Quinapril/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Ramipril/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Antagonisty angiotenzínu II (sartany) a diuretiká</i>					
Kandesartan/HCTZ	SCOPE	D + placebo	Hypertonici vo veku ≥ 70 rokov	-3,2	-28 % nefatálna NCMP (p = 0,04)
Losartan/HCTZ	LIFE	BB + D	Hypertonici s HEK	-1	-26 % NCMP (p < 0,001)
Irbesartan/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Telmisartan/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Valsartan/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála</i>					
Perindopril/Amlodipín	ASCOT	BB + D	Hypertonici s RF	-3	-16 % KV príhod (p < 0,001)
Lizinopril/Amlodipín	ND	ND	ND	ND	ND
Ramipril/Amlodipín	ND	ND	ND	ND	ND
Trandolapril/Verapamil	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Antagonisty angiotenzínu II a blokátory kalciového kanála</i>					
Telmisartan/Amlodipín	ND	ND	ND	ND	ND
Valsartan/Amlodipín	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Selektívne betablokátory a diuretiká</i>					
Atenolol/Chlórťalidón	SHEP	Placebo	Starší ľudia s izolovanou systolickou AH	-13	-36% NCMP (p < 0,001)
Bisoprolol/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
Nebivolol/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Selektívne betablokátory a blokátory kalciového kanála</i>					
Bisoprolol/Amlodipín	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Inhibítory renínu a blokátory kalciového kanála</i>					
Aliskirén/Amlodipín	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Inhibítory renínu a diuretiká</i>					
Aliskirén/HCTZ	ND	ND	ND	ND	ND

Zdroj: (4), ND – bez dát (not done)

ALLHAT, HYVET, PROGRESS, HOT, ADVANCE, SCOPE, LIFE, VALUE, KYOTO, ONTARGET).

Podľa anglického registra z roku 2011 sa vo voľnej trojkombinácii najčastejšie využívajú (13):

1. diuretikum + blokátor RAAS + BKK (32 %)
2. diuretikum + blokátor RAAS + BB (22 %)
3. blokátor RAAS + BB + BKK (13 %)
4. diuretikum + BB + BKK (6 %)
5. iné voľné trojkombinácie (27 %)

Na podklade EBM najväčšími favoritmi na zaradenie do trojkombinácie sú: inhibítor ACE (perindopril), sartan (losartan, kandesartan), BKK (amlodipín), tiazidové diuretikum (hydrochlórtiazid, bendroflumetiazid, chlórťalidón), tiazidu

podobné diuretikum (indapamid) a betablokátor (atenolol). Nepochybne najrozsiahlejšiu kvalitu dôkazov EBM spomedzi inhibítorov ACE má perindopril, medzi blokátormi kalciového kanála je to amlodipín. Z diuretík prichádza do úvahy viac molekúl, najmä indapamid, hydrochlórtiazid a bendroflumetiazid (ten nie je v Európe dostupný napriek úspešnej štúdii ASCOT-BPLA). Je prekvapujúce, že okrem atenololu žiadny ďalší betablokátor nebol testovaný u hypertonikov v multicentrickej klinickej štúdii v kombinácii s iným antihypertenzívom.

Na kombinácii A + C + D, t. j. inhibítor ACE (A), blokátor kalciového kanála (C) a diuretikum (D) – ako optimálnej trojkombinácii – sa zhodujú európske (ESH/ESC), americké

(ACC/AHA) odborné odporúčania a rovnako aj uznávané britské odporúčania (NICE).

Pre klinickú prax je z teoreticky možných perspektívnych fixných trojkombinácií v súčasnosti k dispozícii zatiaľ iba jedna alternatíva, a to zodpovedajúca širokému konsenzu $A + C + D$ aj spĺňajúca kritériá EBM: *perindopril + amlodipín + indapamid*. Dostupná fixná trojkombinácia pritom umožňuje široký výber rôznej sily dávok jednotlivých troch komponentov.

Ako ďalšie alternatívy do fixných trojkombinácií budúcnosti sa núkajú na základe EBM alfa-blokátory (*doxazosín*), antagonisty aldosterónu (*spironolaktón*), prípadne *atenolol*. V súčasnej klinickej praxi sa „protokol“ *piatich stupňov – A + C + D + alfa-blokátor + spironolaktón* – pokladá za najvhodnejší pri kontrole závažných foriem hypertenzie, aj keď tento model terapie je potrebný relatívne zriedkavo u kompliantných pacientov s esenciálnou hypertenziou (1, 3, 18). Extrémny počet antihypertenzív vyžadovaný pri liečbe nekontrolovanej hypertenzie, napríklad štyri až osem antihypertenzív v liečbe jedného hypertonika, je vysoko suspektný buď 1. pre nerozpoznanú sekundárnu hypertenziu, alebo 2. príčinou je neodhalená ťažká nekompliantnosť pacienta s liečebným režimom (15, 17).

Záver

Keďže hypertenzia predstavuje najväčší súčasný rizikový faktor celkovej mortality aj KV mortality dospelého obyvateľstva, všetky komunitné aj medicínske prístupy, ktoré sa snažia racionálne zasiahnuť do tohto „bludného kruhu“, je potrebné na všetkých úrovniach poznať a podporovať. Pravidelne oživovaná „idealistická“ predstava, že zmenou životného štýlu možno zvládnuť epidémiu hypertenzie a následnej KV morbidita a mortality, je neopodstatnená a medicínska mylnosť tejto premisy sa viacsobne potvrdila. Bez medikamentózneho liečby, ktorá je kontinuálne aktualizovaná údajmi EBM, nie je možné znížiť vysokú incidenciu arteriovej hypertenzie ani jej závažných komplikácií. Ovplynenie multifaktorového ochorenia spôsobom zásahu do viacerých jeho patogenetických mechanizmov je perspektívna cesta. Tento postup podporujú nielen klinické výsledky multicentrických štúdií s dvoma a viac antihypertenzívami, ale aj nezávislé epidemiologické údaje o efekte kombinovanej antihypertenzívnej terapie na progresiu hypertenznej choroby a vznik jej obávaných komplikácií, ktoré určujú aktuálnu vysokú globálnu a KV mortalitu. Keďže viacero sledovaní prekvapujúco preukázalo, že nedostatočná kontrola TK je spôsobená najmä nízkou mierou adhirencie pacientov k liečbe, táto oblasť zlepšenia manažmentu hypertenzie sa stáva veľkou výzvou do budúcnosti. Farmakologická liečba chronického ochorenia, akým hypertenzia je, musí byť viac prepojená s motiváciou pacienta aj lekára „spolupracovať“ s chorobou a jej liečbou.

Hypertonik aj lekár majú cítiť aj podporu poisťovní a celej spoločnosti. Liečba má zachovať a podľa možnosti súčasne zlepšovať kvalitu života hypertonika. Jednou z ciest k cieľu (kontrolovanej hypertenzii) je nevyhnutná kombinovaná farmakoterapia realizovaná čo najpriateľnejším spôsobom pre pacienta, ako sú fixné kombinácie dvoch a viac antihypertenzív na základe EBM.

V súčasnosti vychádzame pri zdôvodňovaní fixnej kombinovanej liečby hypertenzie z klinických štúdií na úrovni EBM s dvoma až tromi antihypertenzívami. Perspektíva viacnásobných fixných kombinácií v oblasti hypertenzie a vývoj koncepcie „polypill“, ktorá obsahuje aj farmaká ovplyvňujúce ďalšie KV riziká (betablokátor, statín, kyselina acetylsalicylová, iné antiagregačné látky) má mnohých podporovateľov, ale aj viaceré problémy nielen farmaceutického charakteru, ale tiež medicínsko-etické (napríklad hrozba neopodstatnenej preskripcie u nízkorizikových jedincov, otázka kontroly pacientov, posúdenie pomeru riziko/benefit takejto multi-liečby a iné otázky). Očakáva sa ďalšie a rozsiahlejšie potvrdenie zlepšenia dlhodobej adhirencie, redukcie KV príhod a zvýšenia KV ochrany použitím fixných antihypertenzívnych kombinácií (19, 20).

Literatúra

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, La urent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viegma M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 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). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
2. Filipová S, Dukát A, Škultétyová D. Aký je prínos nových odporúčaní pre diagnostiku a liečbu hypertenzie? Komentár k 2013 ESH/ESC Odporúčaniam pre manažment arteriovej hypertenzie. *Cardiology Lett* 2014;23(1):5-9.
3. NICE 2011. Guidelines on hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. August 2011. <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>.
4. Filipová S, Dukát A, Foltán V, Gajdošík J, Jonáš P. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. Odborné odporúčania pre klinickú prax. 59. Metodický list racionálnej farmakoterapie. Arteriálna hypertenzia. Vyd. Herba, ročník 17, 1-3/2014:1-16.

5. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoer S, Murray CJL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-1360.
6. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, Khan BV, Kirch W, Böhm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010;24:336-344.
7. Gradman AH. Drug combinations. In: Izzo Jr JL, Sica DA, Black HR. (Eds). *Hypertension Primer. The Essentials of high blood pressure*. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:435-439.
8. Dahlof 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-BP Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
9. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results of the blood pressure lowering arm of the ADVANCE trial. *Lancet* 2007;370:829-840.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
11. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk of vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.
12. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na poskytovanie ambulantnej zdravotnej starostlivosti dospelým pacientom s artériovou hypertenziou. Normatívna časť 33. In: *Vestník MZ SR* 2014; 62(29.decembra 2014), čiastka 45-60:258-293.
13. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Major improvements in hypertension management in England. Serial cross sectional data from 1994 to 2011. *Lancet* 2014;383(9932):1912-1919.
14. Pšenková M, Mackovičová S, Marčíšová M, Ondrušová M. Vplyv regulácií na spotrebu antihypertenzív na Slovensku. *Cardiology Lett* 2015;24(1):5-18.
15. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res* 2011;34(1):87-90.
16. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29(3):610-618.
17. Herttua K, Tabák AG, Martikainen P, Vahtera J, Kivimäki M. Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study. *Eur Heart J* 2013;34:2933-2939.
18. Poulter N. Triple therapy and beyond. In: *Multiple combination therapy in hypertension*. Abdon (UK): Nova Professional Media Ltd.; 2014:71-75.
19. Castellano JE, Sanz G, Fuster V. Evolution of the polypill concept and ongoing clinical trials. *Can J Cardiol* 2014;30:520-526.
20. Bournier M. Antihypertensive combination treatment: State of the art. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:51.