

# POTREBA FIXNÝCH KOMBINÁCIÍ V LIEČBE ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE

MUDr. Peter Jonáš

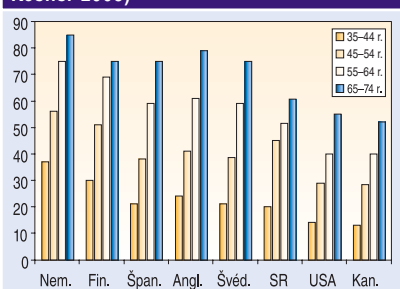
IV. interná klinika FN – L. Pasteura Košice

Fixné kombinácie dvoch liekov si v liečbe artériovej hypertenzie získavajú obľubu a v randomizovaných klinických štúdiách sa s nimi dosiahla optimálna kontrola krvného tlaku. Fixné kombinácie nízkych dávok majú oproti voľným kombináciám výhody nižšieho počtu tabliet, presného dávkovania, lepšej compliance chorého s veľmi dobrou znášanlivosťou a spravidla nižšou cenou.

**Kľúčové slová:**

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú v SR najčastejšiu príčinu úmrtia (55,2%). Za tieto úmrtia sú v prevažnej miere zodpovedné orgánové komplikácie aterosklerózy. Jedným z jej kľúčových rizikových faktorov (RF) je artériová hypertenzia (AH). Spolu s dyslipidémiou, fajčením a nadváhou sa podieľa na 70% výskyte RF v slovenskej populácii.

**Graf 1. Prevalencia hypertenzie v 6 európskych a 2 severoamer. štátoch a SR podľa vekových skupín (1992–1999, JAMA 2003, Keshr 2003)**



Prevalencia AH v 6 európskych štátoch a SR je v grafe 1, kde sú zapracované prvé výsledky projektu KESHR (1). Nárast incidencie AH-celkove vekom, spolu s potrebou dosiahnuť cieľové hodnoty TK (tabuľka 1) a spolu s faktom, že monoterapiou dosahujeme trvalý liečebný úspech maximálne u 34% chorých, núti čoraz častejšie používať kombinovanú liečbu. Nízka účinnosť monoterapie je daná skutočnosťou, že ochorenie je mozaikou rôznych patofyziologických mechanizmov narušenej regulácie krvného tlaku. Kombinovaná liečba sa vo väčšine štúdií ukázala až v 80% efektívnejšia ako monoterapia. Ďalšou nevýhodou je, že monoterapia sa pre neefektívnosť nahradzuje inou monoterapiou často z tej istej farmakologickej skupiny, a tým sa odďaľuje dosiahnutie cieľového TK. Nutnosť kombinovanej liečby je zdôraznená v Odporúčaniach ESH/ESC 2003 v manažmente artériovej hypertenzie (2) ako i v 7. správe JNC (3).

Základom každej úspešnej liečby je správna diagnóza, ktorá sa opiera o vyšetrovací algoritmus a dodržiavanie nefarmakologickej

liečby (4). Podiel pacientov vyžadujúcich kombinovanú liečbu závisí od vstupných hodnôt krvného tlaku. Vzhľadom k často bez príznakov prebiehajúcom ochoreniu a záchyte až pri komplikáciách je kombinovaná liečba základnou alternatívou iniciálnej liečby AH. Terapeutická stratégia liečby AH podľa ESH/ESC 2003 je v tabuľke 2. Pri výbere liečby sa riadime vekom, stupňom, ale predovšetkým štádiom ochorenia.

Princíp kombinovanej liečby je daný výberom synergicky pôsobiacich antihypertenzív rôznych tried, ktoré minimalizujú nežiaduce účinky jednotlivých súčastí kombinovanej liečby. V kombinovanej liečbe vystačíme spravidla s nižšími dávkami, ako v monoterapii. Môžeme aplikovať formu voľných alebo fixných kombinácií.

Voľné kombinácie síce umožňujú väčší rozsah vo výbere jej súčastí a dávke, ale sú rizikové z hľadiska farmakodynamiky i farmakokinetiky. Zároveň sú nepohodlné pre chorého. Rizikovosť nespočíva len v nevhodnej kombinácii alebo dávke, ale i v možnej záme- ne chorým v dávke i čase. Podstatne výhod-

nejšie sú fixné kombinácie, ktoré majú výhody v jednoduchom dávkovaní, presnej dávke komponent, spravidla vytvorenej tzv. faktoriálnym dizajnom. Princíp tejto metodiky spočíva v odskúšaní a hľadaní optimálnej dávky kombinovaných substancií vo vhodnej liekovej forme. V minulosti u nás používané fixné kombinácie ako bol Neocrystepín alebo Trimecorton mali nevýhody. Ich základnou súčasťou dnes už prekonaného reserpínu a vysoká dávka chlortalidonu (25 mg) s rizikom hypokalémie. Podobne i Trimecorton obsahoval vysokú dávku chlortalidonu (20 mg). Postupne sa vytvorili nové vhodné kombinácie, ktoré odstránili predovšetkým vysoké dávky tiazidových diuretik, dávky hydrochlortiazidu sa vo fixných kombináciách pohybujú od 6,25–12,5 mg, a tým sa riziko hypokalémie podstatne redukovalo pri zachovaní antihypertenzívneho účinku. Do kombinácie sa dostali i ďalšie skupiny liekov.

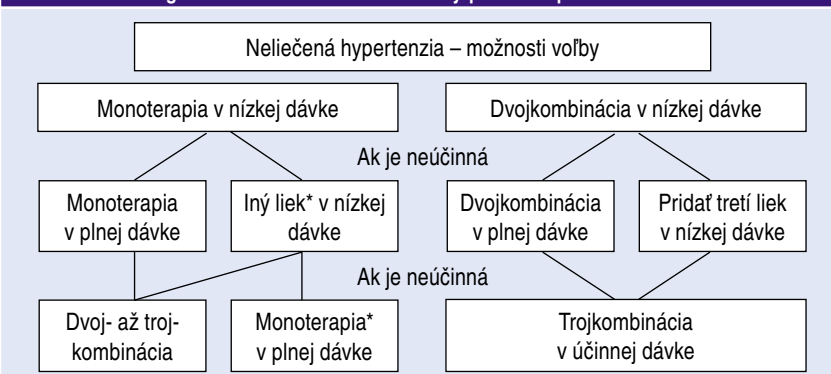
## Kombinácie antihypertenzív a ich výhody

V priebehu vývoja jednotlivých skupín antihypertenzív boli študované i ich možné

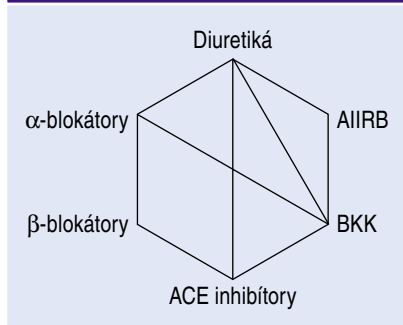
**Tabuľka 1. Cieľové hodnoty TK pri liečbe AH**

mladí a v strednom veku, postihnutie orgánov, ICHS	< 130/85 mmHg
DM 1. a 2. typu	< 130/80 mmHg
AH + proteinúria	< 125/75 mmHg
seniori + izolovaná systolická hypertenzia	< 140/90 mmHg

**Tabuľka 2. Stratégia rozhodovania o začatí liečby podľa odporúčaní ESH / ESC**



**Tabuľka 3. Racionálne kombinácie podľa ESH / ESC 2003**



kombinácie s cieľom nielen upraviť hodnoty krvného tlaku, ale i zvýšiť orgánovú protektivitu. V ďalšom uvádzame predovšetkým kombinácie, ktoré majú dôkazy v randomizovaných klinických štúdiách (RKŠ) a používajú sa i ich fixné kombinácie.

Tiazidové diuretiká + betablokátory. Dlhodobou odporúčaná kombinácia predovšetkým pre nekomplikovanú AH bez orgánového poškodenia. Bola použitá vo viacerých RKŠ napr. STOP (5), MRC (6), ALLHAT (7).

Tiazidové diuretiká + ACE-i: prospešné u chorých s AH a srdcovým zlyhaním (SZ), izolovanou systolickou hypertenziou (ISH). Ide o veľmi účinnú kombináciu s možnosťou náväznosti i na predchádzajúcu monoterapiu pri dobrej hydratácii chorého a normokalémii.

Diuretiká + AIIRB (blokátory AT1receptorov pre angiotenzín II): účinnejšia kombinácia pre liečbu AH s hypertrofiou ľavej komory (HLK) ako betablokátory + diuretiká (8), podobne i u chorých s ISH (9) a profitujú z nej i chorí so SZ.

Betablokátory + ACE-i je účinnejšou kombináciou ako betablokátory a diuretiká (7) a je

vhodná pre chorých po IM, s ischemickou chorobou srdca (ICHS) a SZ (10).

Blokátory kalciových kanálov + ACE-i vhodná na liečbu AH s nefropatiou, ICHS alebo manifestnou aterosklerózou.

Indolínové diuretikum + ACE-i: výhodná kombinácia v úvodnej liečbe AH, ale i v sekundárnej prevencii cievnych mozgových príhod (11).

Ďalšie kombinácie nie sú u nás dostupné vo forme fixných kombinácií a použitie voľných si vyžaduje dôsledné poznanie farmakokinetiky a farmakodynamiky použitých liekov.

Dnes dostupné a používané kombinácie sú v tabuľke 4.

Fixné kombinácie predstavujú v liečbe AH jednu z progresívnych ciest z hľadiska

**Tabuľka 4. Fixné kombinácie antihypertenzív**

ACE-i + BKK	TARKA, LOTREL
ACE-i + D	NOLIPREL, NOLIPREL FORTE, ACCUZIDE, ENAP H
AIIRB + D	Co-DIOVAN, ATACAND PLUS, MICARDIS PLUS
BB / D	LODOZ (má tri formy formy podľa obsahu bisoprololu) s nemennou dávkou hydrochlorotiazidu 6,25 mg), TENORETIC
D + D	MODURETIC, AMICLOTON

využitia synergického účinku komponent v nižšej dávke ako v monoterapii s vysokou bezpečnosťou a dobrou compliance chorých.

#### Literatúra

1. Sninčák M, Balažovcch I, Macháčová E. Klinicko – epidemologická štúdia hypertenzie a ostatných rizikových faktorov koronárnej aterosklerózy v Slovenskej republike v rokoch 2001–2003 (KESHR). Prednesené na XIX. Pracovnej konferencii Slovenskej hypertenziologickej spoločnosti. 20.–21. máj 2004, Prešov.
2. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–1053.
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA, May 21, 2003; 289, 19: 2560–2572.
4. Jonáš P. Arteriálna hypertenzia v tabuľkách a grafoch, 2. vydanie, Comugraph Košice, 2004: 233s.
5. Dahlöf B, Lindholm, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–1285.
6. Medical Research Council Workong Party. MRC Trial of treatment of mild hypertension. BMJ 1985; 291: 47–104
7. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin –converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 228: 2988–2997.
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. For the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. 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.
9. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. for the Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) study group. Benefits of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. JAMA 2002; 288: 1491–1498.
10. Menezes Falcao L, van Zwieten PA. Current diagnosis and treatment in heart failure. Publ. Lidel Lispon pp 207–222.
11. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril–based blood pressure –lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. Eur Heart J 2003; 24: 475–484.