

### Obsah

Kombinované přípravky v léčbě arteriální hypertenze ..... 1

## KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY V LÉČBĚ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Arteriální hypertenze je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční, srdečního selhání, cévních onemocnění mozku, onemocnění periferních tepen a chronické renální insuficience. Hypertenze má rovněž vliv na ztrátu kognitivních funkcí a zvýšený výskyt demence<sup>1/</sup>. Riziko kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality je přitom úměrné výši krevního tlaku (TK) a lineárně stoupá od hodnoty systolického tlaku 115 mmHg a hodnoty diastolického tlaku 75 mmHg. Framinghamská studie prokázala, že jedinci s hodnotami krevního tlaku na úrovni vyššího normálního (130–139/85–89 mmHg) mají relativní riziko vzniku kardiovaskulárního onemocnění více než dvakrát vyšší než jedinci s hodnotou krevního tlaku na úrovni optimální (méně než 120/80 mmHg)<sup>2/</sup>. Aktuální doporučení pro léčbu arteriální hypertenze definují několik kategorií hypertenze podle kauzálních hodnot krevního tlaku (Tab. 1). Izolovaná systolická hypertenze je klasifikována do stejných kategorií – stupňů stejně jako hypertenze systolicko-diastolická.

Prognózu nemocných s arteriální hypertenzí určuje úroveň krevního tlaku dosažená terapií a přítomnost orgánových poškození a přidružených onemocnění. O zahájení farmakologické léčby hypertenze rozhoduje nejen hodnota krevního tlaku, ale také celkové kardiovaskulární riziko. Celkové kardiovaskulární riziko zjišťujeme pomocí pečlivé anamnézy, fyzikálního vyšetření a laboratorních testů. Nejvyšší riziko mají jedinci s arteriální hypertenzí s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním, diabetes mellitus nebo s chronickou renální insuficiencí, a to bez ohledu na úroveň krevního tlaku respektive kategorii hypertenze. Střední kardiovaskulární riziko mají jedinci se známkami subklinického onemocnění nebo s poškozením cílových orgánů, které zjišťujeme pomocí laboratorních vyšetření a zobrazovacích metod (srdeční hypertrofie, retinopatie, proteinurie, ztluštění stěny karotické tepny, skleróza hrudní aorty, apod.).

U pacientů s arteriální hypertenzí bez přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění či poškození cílových orgánů je celkové riziko stanoveno pomocí tabulek SCORE<sup>3/</sup>. Hodnota systolického krevního tlaku je jedním z určujících parametrů, vysoké riziko mohou mít i jedinci v kategorii normálního nebo vyššího normálního krevního tlaku. Za vysoké riziko je podle tabulek SCORE považováno riziko fatální vaskulární příhody v následujících deseti letech vyšší nebo rovno 5 %, nízké a střední riziko mají jedinci s hodnotou skóre menší než 5 %.

Pod pojmem léčba arteriální hypertenze v současné době myslíme komplexní přístup v terapii. Doporučení změny životního stylu se týkají všech nemocných s arteriální hypertenzí bez ohledu na kategorii hypertenze, přítomnost přidružených onemocnění či stupeň poškození cílových orgánů. Změny životního stylu zahrnují: snížení hmotnosti u pacientů s nadváhou a obezitou, pravidelná tělesná aktivita u jedinců se sedavým způsobem života a zaměstnání, dietní opatření se zvýšeným příjmem ovoce a zeleniny, omezení živočišných tuků a příjmu cholesterolu, snížení příjmu soli a omezení příjmu alkoholu.

Doporučený denní příjem soli je 5–6 g. Doporučená restrikce alkoholu znamená denní dávku alkoholu 10–30 g u mužů (např. 1–3 skleničky

vína) a 10–20 g alkoholu u žen (1–2 skleničky nápoje) za den. Nezbytnou součástí těchto výše uvedených doporučení je poradenství v oblasti kouření, tedy tabákové závislosti.

Zahájení farmakologické léčby je pak určeno přítomností přidružených onemocnění, poškození cílových orgánů a celkovým kardiovaskulárním rizikem zjištěným z tabulek SCORE. Bez ohledu na úroveň rizika je doporučeno zahájit farmakologickou léčbu u pacientů v kategorii hypertenze 2. a 3. stupně (viz Tab. 1), u kterých při opakovaných měřeních je zjištěna hodnota systolického krevního tlaku vyšší nebo rovna 160 mmHg nebo diastolického krevního tlaku vyšší nebo rovna 100 mmHg.

Velký počet randomizovaných placebem kontrolovaných studií prokázal, že snížení krevního tlaku je v této kategorii hypertenze spojeno s významným snížením kardiovaskulární morbidity a mortality. U pacientů s hypertenzí 1. a 2. stupně zahajujeme antihypertenzní farmakoterapii neprodleně u jedinců s vysokým nebo velmi vysokým rizikem (pacienti s již přítomným vaskulárním onemocněním, chronickým onemocněním ledvin, diabetes mellitus, orgánovým poškozením nebo rizikem  $\geq 5$  % podle tabulek SCORE). U jedinců s hypertenzí 1. a 2. stupně a středním rizikem se farmakoterapie zahajuje při selhání nefarmakologické léčby, tedy doporučených změn životního stylu. Farmakoterapii hypertenze podle současných znalostí zahájíme ihned i u pacientů v kategorii vyššího normálního tlaku (130–139/85–89 mmHg) spolu s doporučením změny životního stylu v případě přítomného cerebrovaskulárního onemocnění nebo ischemické choroby srdeční a u jedinců s diabetes mellitus.

Účinnost antihypertenzní farmakoterapie na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu je dána především efektem na snížení krevního tlaku. Kritérium účinného snížení krevního tlaku splňuje na základě velkých randomizovaných studií pět skupin antihypertenziv. Jsou to thiazidová diuretika (chlorthalidon a indapamid), betablokatory, blokátory kalciového kanálu (BKK), inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) a antagonisté AT<sub>1</sub> receptoru pro angiotenzin (angiotensin-receptor blockers – ARB).

Tyto skupiny léků je tedy možné použít pro zahájení nebo pokračování terapie v monoterapii nebo v kombinaci. Výběr lékové skupiny

**Tabulka 1. Definice a klasifikace arteriální hypertenze podle hodnot TK**

Kategorie	Systolický TK	Diastolický TK
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. st.	140–159	90–99
Hypertenze 2. st.	160–179	100–109
Hypertenze 3. st.	$\geq 180$	$\geq 110$
ISH – izolovaná systolická hypertenze	$\geq 140$	< 90

## KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY V LÉČBĚ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

pro zahájení farmakoterapie závisí především na typu přidružených onemocnění. Léky ze skupiny blokátorů renin-angiotenzin aldosteronového systému, tedy ACEI a ARB, mají příznivý vliv na zmenšení srdeční hypertrofie, snížení mikroalbuminurie a proteinurie, mají nefroprotektivní potenciál a oddalují konečná stadia selhání ledvin. Pro jejich příznivý metabolický efekt jsou ACEI a ARB lékem volby u mladších jedinců s metabolickým syndromem a rizikem diabetes mellitus.

Betablokátory a thiazidová diuretika by neměly být použity v léčbě hypertenze u jedinců s vysokým metabolickým rizikem. Přesto, že velmi účinně snižují krevní tlak, je dokázáno, že obě tyto lékové skupiny mají nepříznivý efekt na glycidový a lipidový metabolismus, a ve srovnání s jinými lékovými skupinami významně zvyšují riziko nově vzniklého diabetes mellitus. Betablokátory mají významný účinek na snížení výskytu koronárních příhod a koronární mortality pacientů s hypertenzí, jejich dopad na snížení výskytu cévních mozkových příhod je však malý. Betablokátory si ale jistě ponechávají místo v terapii nemocných s anginou pectoris, pacientů po infarktu myokardu a nemocných s chronickým srdečním selháním, neboť mortalitní randomizované placebem kontrolované studie dokázaly jejich efekt na snížení celkové a kardiovaskulární mortality.

Komplexní léčba arteriální hypertenze by měla být trvalá. Jejím cílem je dosáhnout maximálně možného účinku na snížení dlouhodobého celkového rizika kardiovaskulární morbiditativy a mortality. Cílovým krevním tlakem pro léčbu je u běžné populace hodnota < 140/90 mmHg, u pacientů s diabetes mellitus a jedinců s chronickým onemocněním ledvin je cílem dosáhnout krevního tlaku kolem 130/80 mmHg. Je však známo, že pouze malá část populace hypertoniců dosáhne cílových hodnot krevního tlaku.

### Kombinační léčba arteriální hypertenze

Farmakologickou léčbu arteriální hypertenze je možné zahájit jedním lékem (monoterapií), nebo kombinací dvou léků v nižší dávce. Je však známo, že monoterapii lze dosáhnout cílové hodnoty TK asi jen u 30 % pacientů. Většina nemocných vyžaduje k dosažení cíle kombinaci dvou i více antihypertenziv<sup>1-4/</sup>. Kombinační léčba dvou antihypertenziv v nízké dávce je doporučována k zahájení farmakoterapie u pacientů s hypertenzí 2. a 3. stupně a s vysokým kardiovaskulárním rizikem s cílovým TK 130/80 mmHg. Do této kategorie patří i pacienti s diabetes mellitus 2. typu, kde se doporučuje zahájit farmakoterapii při sTK ≥ 140 mmHg nebo dTK ≥ 90 mmHg a cílovou hodnotou je dTK 80–85 mmHg<sup>1/</sup>. Kombinační léčba je mnohem účinnější než monoterapie<sup>5/</sup>. Kombinační léčbu je možné realizovat formou volné kombinace dvou léků nebo fixní kombinací.

Fixní kombinace dvou antihypertenziv je nyní preferována z několika důvodů: snižuje počet užitých tablet a tím i adherenci nemocných k léčbě a zlepšuje snášenlivost léčby užitím menších dávek léků. Jedinou nevýhodou je obtížná titrace dávků. Fixní kombinace je proto často zvolena u nemocných, kde při léčbě volnou kombinací dvou léků není dosaženo cílové hodnoty TK. Pro výběr volné i fixní kombinace dvou léků jsou důležité tyto parametry: dostatek vědeckých důkazů pro snížení TK a snížení rizika kardiovaskulárních (KV) příhod ze srovnávacích mortalitních a morbiditních studií.

Preferovanými kombinacemi jsou podle aktuálních doporučení: ACEI s blokátorem kalciového kanálu a ACEI s diuretikem. V případě intolerance ACEI pak kombinace sartanu s BKK nebo sartanu s diuretikem.

Méně vhodné kombinace pro zahájení léčby u nekomplikované arteriální hypertenze zahrnují: kombinace betablokátorů a diuretik pro nežádoucí metabolické účinky, dvoukombinace ACEI nebo sartanu a betablokátoru (BB), které nepřinášejí aditivní antihypertenzní efekt. Tato kombinace je ale vhodná u pacientů s arteriální hypertenzí

a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo s chronickým srdečním selháním (CHSS).

Nevhodná je v léčbě nekomplikované arteriální hypertenze kombinace ACEI s AT<sub>1</sub> blokátorem (sartanem), tato kombinace má význam pouze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s významnou proteinurií<sup>1/</sup>.

Podobně kombinace BB a BKK (například fixní kombinace bisoprolol/amlodipin) bude vhodnější pro nemocné s arteriální hypertenzí a ICHS (anginou pectoris nebo po infarktu myokardu).

Do budoucna se jeví jako slibné fixní kombinace betablokátoru 3. generace nebivololu, který má díky vysoké kardioselektivitě menší výskyt nežádoucích účinků. Slibná se jeví například fixní dvoukombinace nebivolol/valsartan, která byla v jedné studii spojena s příznivým účinkem a byla dobře tolerována<sup>6/</sup>.

### Význam ACEI v kombinační léčbě arteriální hypertenze

ACEI mají dostatek důkazů z randomizovaných placebem kontrolovaných studií o prospěšnosti inhibice ACE u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Jednou z prvních rozsáhlých studií, které sledovaly efekt ACEI na mortalitu a morbiditu pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, byla studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study). Její výsledky byly publikovány v roce 2000<sup>7/</sup>. Cílem studie bylo zjistit, zda podání ACEI ramiprilu u pacientů s významným rizikovým profilem a absencí tradičních indikací k terapii ACEI dokáže snížit riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Do studie bylo zařazeno více než 9 000 mužů a žen starších 55 let s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo s postižením periferních tepen, anebo s diabetes mellitus a alespoň jedním z dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako jsou hypertenze, zvýšení celkového cholesterolu, nízký HDL cholesterol, kouření cigaret nebo dokumentovaná mikroalbuminurie. Vylučovacím kritériem byla klinická indikace k použití ACEI: srdeční selhání, dysfunkce levé komory s ejekční frakcí < 40 %, nekontrolovaná hypertenze nebo zřejmá nefropatie. Výsledky studie HOPE byly významné: terapie ramiprilem statisticky významně snížila riziko kombinovaného výsledku – infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Kromě toho bylo významně sníženo riziko úmrtí z jakékoli příčiny, riziko revaskularizace, riziko srdeční zástavy, riziko srdečního selhání a riziko diabetických komplikací. Příznivý účinek ramiprilu nebyl závislý na snížení krevního tlaku.

Podobně ve studii EUROPA bylo podávání ACEI perindoprilu ve srovnání s placebem u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční bez projevů srdečního selhání spojeno s významným snížením kombinovaného výsledku: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, srdeční zástava<sup>8/</sup>.

ACEI jsou tedy dobrou volbou do volné nebo fixní kombinace v léčbě arteriální hypertenze. Jejich kombinace s BKK vychází z pozitivních výsledků studií ASCOT a ACCOMPLISH.

Cílem studie ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) bylo srovnání terapie hypertenze kombinací ACEI a BKK s kombinací betablokátoru (atenolol) a diuretika (bendroflumethiazid)<sup>9/</sup>. Hlavními sledovanými výsledky studie byly celková a KV mortalita. Do studie bylo randomizováno 19 257 pacientů s arteriální hypertenzí s přítomností dalších KV rizikových faktorů. Studie byla předčasně ukončena po mediánu 5,5 roku sledování pro rozdíl ve sledovaných ukazatelích ve prospěch kombinace perindoprilu s amlodipinem. Celková mortalita byla o 11 % nižší ve prospěch kombinace ACEI + BKK, významný rozdíl byl i v KV mortalitě (snížení relativního rizika o 24 %), v riziku koronárních příhod (snížení rizika o 13 %) a v riziku cévních mozkových příhod

## KOMBINOVANÉ PŘÍPRAVKY V LÉČBĚ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

(snížení rizika fatálních a nefatálních iktů o 23 %). Kombinace ACEI s BKK snížila významně riziko nového diabetes mellitus (snížení relativního rizika o 30 %).

Přímé porovnání kombinace ACEI s diuretikem a ACEI s blokátorem kalciového kanálu u nemocných s arteriální hypertenzí bylo hlavním cílem studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMBination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)<sup>10/</sup>. Studie zahrnovala více než 11 000 pacientů s arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Primárním sledovaným ukazatelem byl kombinovaný výsledek závažné kardiovaskulární příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro ischemickou chorobu srdeční, náhlá srdeční smrt, koronární revaskularizace). Studie porovnávala efekt kombinace ACEI benazeprilu v dávce 20–40 mg s hydrochlorothiazidem v dávce 12,5–25 mg s kombinací benazeprilu s BKK amlodipinem v dávce 5–10 mg denně. Studie byla předčasně ukončena pro příznivější efekt kombinace ACEI a BKK, přestože oba léčebné postupy snižovaly krevní tlak srovnatelně. Kombinace ACEI a BKK snížila významně i sekundární sledovaný výsledek: kombinace KV mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Ve studii ACCOMPLISH bylo 40 % pacientů starších 70 let a 60 % zařazených mělo diabetes mellitus.

Fixní kombinace perindopril/amlodipin v nízké dávce (3,5 mg/2,5 mg) se u pacientů s mírnou nebo středně závažnou arteriální hypertenzí ukázala být účinnější na snížení krevního tlaku, než léčba buď perindoprilem nebo amlodipinem v monoterapii. Fixní kombinace byla lépe tolerována – menší výskyt otoků DK než při monoterapii amlodipinem ve stejné dávce<sup>11/</sup>.

Použití fixní kombinace ACEI a diuretika se také opírá o vědecké důkazy. Kombinace ACEI a indapamidu byla použita ve studii ADVANCE (Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus – the ADVANCE trial)<sup>12/</sup>. Tato studie testovala efekt dalšího snižování krevního tlaku a intenzivní kontroly glykémie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Počáteční dávka kombinace perindoprilu a indapamidu 2,0/0,625 mg byla po 3 měsících zvýšena na 4,0/1,25 mg denně a porovnána s placebem. Do studie bylo randomizováno 11 140 pacientů s DM 2. typu ve věku nad 55 let jak s hypertenzí, tak normotenzních jedinců. Podmínkou pro zařazení bylo zvýšené KV riziko založené na přítomnosti alespoň jednoho z rizikových faktorů: věk nad 65 let, anamnéza makrovaskulárního nebo mikrovaskulárního onemocnění, infarkt myokardu před více než 10 lety či jiný závažný faktor KV rizika. Po průměrné době sledování 4,3 roku bylo významné snížení celkové a KV mortality, výskytu koronárních příhod a snížení výskytu nové mikroalbuminurie u kombinace ACEI s diuretikem při snížení krevního tlaku o 5,6/2,2 mmHg ve srovnání s placebem.

Kombinace ACEI s diuretikem byla rovněž zkoušena u nemocných po cévní mozkové příhodě. Sekundární prevencí cévních mozkových příhod se zabývala studie PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2001<sup>13/</sup>. Studie PROGRESS testovala hypotézu, zda použití ACEI perindoprilu eventuálně v kombinaci s diuretikem indapamidem sníží riziko recidivy cévní mozkové příhody jak u pacientů s hypertenzí, tak u normotenzních jedinců. Do studie bylo zařazeno více než 6 000 pacientů s anamnézou prodělané cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Pacienti byli randomizováni k léčbě perindoprilem v dávce 4 mg denně případně v kombinaci s indapamidem

**Tab. 2. Fixní kombinace ACEI s diuretikem (přehled registrovaných léčivých přípravků)**

ACEI	Diuretikum	Přípravek	Dávka ACEI/diuretikum (mg)
ramipril	hydrochlorothiazid	Ramil H	2,5/12,5 nebo 5/25
		Ramipril H Actavis	2,5/12,5 nebo 5/25
		Amprilan H	2,5/12,5 nebo 5/25
		Hartil-H	2,5/12,5 nebo 5/25
		Medoram Plus H	2,5/12,5 nebo 5/25
		Ramipril/Hydrochlorothiazide Ranbaxy	2,5/12,5 nebo 5/25
		Tritazide	2,5/12,5 nebo 5/25
chinapril	hydrochlorothiazid	Accuzide	10/12,5 nebo 20/12,5
		Stadapress	10/12,5 nebo 20/12,5
		Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo	10/12,5 nebo 20/12,5 nebo 20/25
cilazapril	hydrochlorothiazid	Inhibace Plus	5/12,5
		Cazacombi	5/12,5
enalapril	hydrochlorothiazid	Berlipiril H	10/25
		Enap H	10/25
		Enap HL	10/12,5
perindopril	indapamid	Prestarium NEO COMBI	5/1,25 nebo 10/2,5
		Prenewel	2/0,625 nebo 4/1,25 nebo 8/2,5
		Apo-Perindo Combi	4/1,25
		Gleperil Combi	4/1,25
		Noliprel Neo	2,5/0,625
		Perinalon Combi	4/1,25
		Perindopril/Indapamide Servier	10/2,5
		Perindopril/Indapamid Mylan	4/1,25
		Perindopril/Indapamid Teva	2,5/0,625 nebo 5/1,25
		Perinpa	4/1,25 nebo 8/2,5
Pricoron Combi	2/0,625 nebo 4/1,25		
lisinopril	hydrochlorothiazid	Diroton Plus H	10/12,5 nebo 20/12,5
		Skopryl Plus H	20/12,5
fosinopril	hydrochlorothiazid	Monace Combi	20/12,5

Tab. 3. Fixní kombinace ACEI s blokátorem kalciového kanálu (přehled registrovaných léčivých přípravků)

ACEI	BKK	Přípravek	Dávka ACEI/BKK (mg)
ramipril	felodipin	Triasyn	2,5/2,5 nebo 5/5
ramipril	amlodipin	Egiramlon Piramil Combi Ramizek Ramomark Tritace Combi	2,5/2,5 nebo 5/5 nebo 5/10 nebo 10/5 nebo 10/10 5/5 nebo 10/5 nebo 5/10 nebo 10/10 2,5/5 nebo 5/5 nebo 5/10 nebo 10/5 nebo 10/10 5/5 nebo 5/10 nebo 10/5 nebo 10/10 2,5/5 nebo 5/5 nebo 10/5 nebo 5/10 nebo 10/10
trandolapril	verapamil	Tarka	180/2 nebo 240/4
perindopril	amlodipin	Prestance Amlesa Perindopril/Amlodipine Servier Perindopril/Amlodipin Krka Perindopril/Amlodipin Teva Tonarssa Vidonorm	5/5 nebo 5/10 nebo 10/5 nebo 10/10 4/5 nebo 4/10 nebo 8/5 nebo 8/10 5/5 nebo 5/10 nebo 10/5 nebo 10/10 4/5 nebo 4/10 nebo 8/5 nebo 8/10 5/5 nebo 5/10 nebo 10/5 nebo 10/10 4/5 nebo 4/10 nebo 8/5 nebo 8/10 4/5 nebo 4/10 nebo 8/5 nebo 8/10
lisinopril	amlodipin	Amesos	10/5 nebo 20/5 nebo 20/10
enalapril	lerkanidipin	Elernap Lercaprel	10/10 nebo 20/10 10/10 nebo 20/10 nebo 20/20

nebo k terapii placebem. Aktivní terapie ACEI perindoprilem vedla k významnému snížení rizika cévní mozkové příhody srovnatelně u hypertoniků i u normotenzních pacientů. Dopad kombinace perindoprilu s indapamidem na snížení rizika iktu byl ještě větší. Aktivní terapie vedla rovněž k významnému snížení rizika vaskulárních příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody).

Přehled fixních kombinací ACEI ukazují tabulky 2 a 3.

**Příklady dalších kombinačních přípravků**

Na prvním místě je nutné uvést kombinaci sartanu s diuretikem nebo BKK. Sartany jsou obecně vhodné k léčbě u pacientů, kteří z důvodů nežádoucích účinků netolerují léčbu ACEI. Kombinace sartanu s ACEI však nepřináší žádnou výhodu<sup>14/</sup>.

Kombinace betablokátoru s diuretikem je účinná ve snížení krevního tlaku, ale je nevhodná vzhledem ke kumulaci nežádoucích metabolických účinků. Je také méně účinná ve snížení rizika KV příhod, než kombinace založená na BKK s ACEI (studie ASCOT-9).

Kombinace betablokátorů s ACEI je vhodná u nemocných s ischemickou chorobou srdeční a u pacientů s chronickým srdečním selháním<sup>1/</sup>.

**Fixní trojkombinace**

U pacientů s těžkou hypertenzí je nutná kombinace tří a více léků. Dostupná je v ČR fixní trojkombinace ACEI perindoprilu. Fixní trojkombinace perindopril/indapamid/amlodipin (Arplexam, Triplexam, Tonanda) byla uvedena ke klinickému užití na základě pozitivních výsledků a vědeckých důkazů o snížení rizika kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod při kombinaci perindopril/indapamid a kombinaci ACEI s BKK amlodipinem včetně kombinace perindoprilu s amlodipinem. Fixní kombinace tří látek byla historicky již v České republice používána v 80. letech minulého století: Trimecryn bylo kombinované antihypertenzivum obsahující metipranolol, chlortalidon a dihydroergokristin<sup>15/</sup>. V zahraniční literatuře je zmínka o fixní trojkombinaci v léčbě hypertenze již v 60. letech 20. století – reserpin, hydralazin a hydrochlorothiazid<sup>16/</sup>. V současné době jsou ve Spojených státech schváleny tři fixní trojkombinace. Kombinace sartanu, BKK a diuretika valsartan/amlodipin/hydrochlorothiazid (Exforge HCT) byla schválena agenturou Food and Drug Administration (FDA) v roce 2009. Podobně kombinace sartanu s BKK a diuretikem – olmesartan/amlodipin/hydrochlorothiazid (Tri-benzor) – byla schválena FDA v roce 2010.

V roce 2010 byla také schválena kombinace přímého inhibitoru reninu aliskirenu s BKK amlodipinem a diuretikem hydrochlorothiazidem (Amturnide)<sup>17/</sup>.  
*Dokončení v příštím čísle FI.*

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL – [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

