

Predstavujú fixné kombinácie sartanov s inými antihypertenzívami optimálnu liečbu hypertenzie?

Doc. RNDr. Ingrid Tumová, CSc.

Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Arteriálna hypertenzia je významným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. Kvalita terapie hypertenzie významne ovplyvňuje kardiovaskulárnu morbiditu i mortalitu. U väčšiny pacientov monoterapia nevedie k očakávanému efektu liečby. Na dosiahnutie cieľových hodnôt TK je potrebné asi u 2/3 pacientov použiť kombinácie antihypertenzív. Vhodne zvolené kombinované liečivá so synergickým účinkom vedú k účinnejšej kontrole krvného tlaku a tiež k zníženiu výskytu možných nežiaducich účinkov. S rastúcim počtom liekov však klesá compliance i adhérenca pacientov k liečbe. Súčasná medicína umožňuje podávanie fixných kombinácií antihypertenzív. Menšie množstvo užívaných tabliet pacient lepšie akceptuje, umožňuje to lepšiu spoluprácu, a teda i vyššiu úspešnosť liečby. Medzi najčastejšie odporúčané dvojkombinácie patrí blokátor renín-angiotenzínového systému (inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo sartan) a blokátor kalciového vstupu, ďalej blokátor renín-angiotenzínového systému (ACEI alebo sartan) a diuretikum; blokátor kalciového vstupu a diuretikum.

Kľúčové slová: arteriálna hypertenzia, kombinovaná liečba, fixné kombinácie, sartany

Are fixed combinations of sartans with other antihypertensive drugs the optimal treatment for hypertension?

Arterial hypertension is a significant cardiovascular risk factor. The quality of the therapy of hypertension significantly affects cardiovascular morbidity and mortality. Monotherapy fails to result in the expected therapeutic effect in the majority of patients. To achieve target blood pressure levels, about two thirds of patients require the use of combined therapy. Appropriately chosen for combination drugs with synergic effect leads to more effective blood pressure control and also to reduction of an incidence of possible side effects. However, compliance and adherence with treatment decreases with the increasing number of medications. Contemporary medicine, however, offers a fixed combination of drugs that simplifies the treatment of hypertension. Smaller amounts of tablets are better accepted by patient, there is better cooperation of active ingredients used, and therefore greater treatment success. A renin-angiotensin system blocker (angiotensin converting enzyme inhibitor or sartan) and calcium antagonist, also the renin-angiotensin system blocker (ACEI or sartan) and diuretic; calcium antagonist and diuretic belong among the most frequently recommended double combinations.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, fixed combination, sartans

Prakt. lekár., 2018;8(4):155-160

Úvod

Vysoká prevalencia hypertenzie a jej zvyčajne asymptomatický priebeh znamenajú pre populáciu značné riziko, ktoré sa spája s množstvom negatívnych dôsledkov, ako sú cievná mozgová príhoda, koronárne ochorenia, srdcové zlyhanie, fibrilácie predsiení, ale aj obličkové zlyhanie v dôsledku poškodenia glomerulov pri nefroangioskleróze. Artériová hypertenzia je jedným z kardiometabolických rizikových faktorov ovplyvňujúcich prognózu pacienta. Veľmi často ju sprevádza výskyt ďalších rizikových faktorov, ako sú obezita, zväčšený obvod pásu, diabetes mellitus, zvýšená hladina tukov v krvi. V súčasnosti je paleta antihypertenzív široká, medzi základné patria: diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, blokátory AT1 receptorov pre angiotenzín, betablokátory, blokátory vstupu kalcia. Ale k dis-

pozícii sú aj ďalšie – centrálné pôsobiace antihypertenzíva (metyldopa, klonidín, agonisty imidazolínových receptorov – moxonidín, rilmenidín), vazodilatačne pôsobiace liečivá (dihydralazín, monoxidil), blokátory periférnych α -receptorov (prazosín, terazosín, doxazosín). Úspešná liečba hypertenzie vyžaduje, aby pacient zachovával diétne opatrenia a dôsledne dodržiaval farmakoterapiu nielen pre dosiahnutie požadovaných hodnôt krvného tlaku, ale aj pre orgánovú ochranu. Optimálna farmakoterapia hypertenzie rešpektuje okrem kardiovaskulárneho rizika aj životný komfort, ktorý si pacient chce udržať. V mnohých prípadoch je liečba hypertenzie monoterapiou nedostačujúca a vyžaduje si kombináciu dvoch aj troch liečiv, a to nielen pre dobrú kompenzáciu hypertenzie, ale aj pre ďalšie pridružené ochorenia, napríklad dyslipidémie, ktoré sa vyskytujú až u 70 % hy-

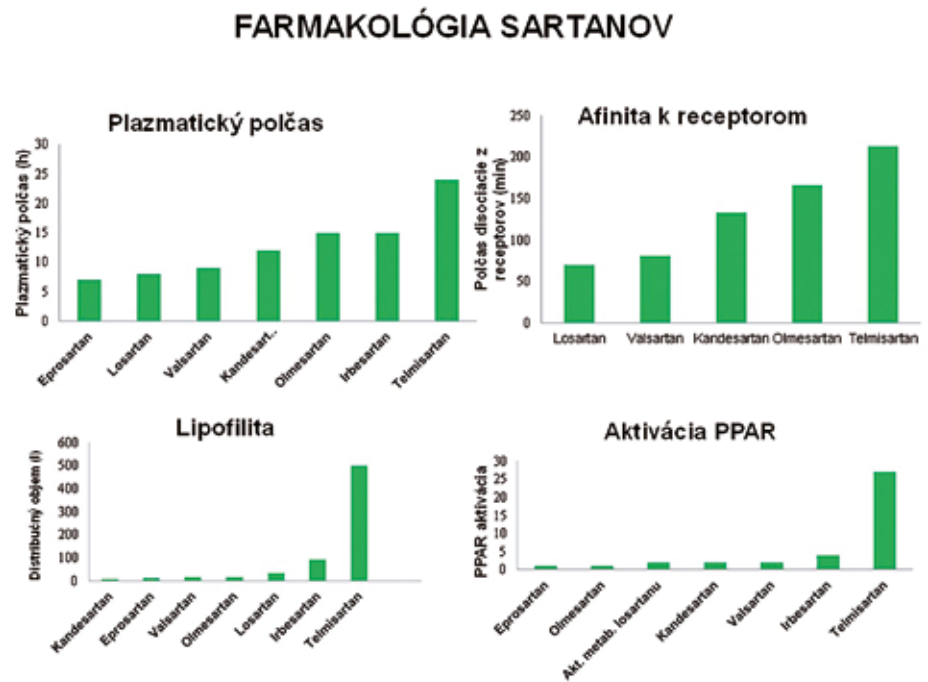
pertonikov (1). Použitie dvoch, respektíve troch antihypertenzív vedie k lepšiemu ovplyvneniu krvného tlaku (používajú sa látky s rozdielnym mechanizmom účinku, čo vedie k synergickému účinku), nižšiemu výskytu nežiaducich účinkov (napríklad eliminácii perimaleolárnych opuchov po podaní dihydropyrimidínov v kombinácii so sartanmi) a k rýchlejšiemu dosiahnutiu požadovanej hodnoty krvného tlaku. Väčšina hypertonikov aj napriek tomu nedosahuje cieľové hodnoty. Hlavnou príčinou nedostatočnej kompenzácie hypertenzie je obmedzená compliance a nízka adhérenca pacientov k farmakologickej liečbe. Dobrá compliance a perzistencia zabezpečuje účinnú kontrolu hypertenzie a tým aj zníženie nutnosti hospitalizácie a zvyšovania nákladov na starostlivosť o hypertonikov, pretože vynechávanie liečby a jej opakované zmeny zhoršujú pomer náklady na

liečbu/účinnosť. Vhodná komunikácia lekára s pacientom môže prispieť k lepšej compliance pacienta pri užívaní liečiv, ale aj predpis vhodnej liekovej formy (fixných kombinácií) môže zlepšiť compliance, adhérenciu i perzistenciu (2).

Farmakologické možnosti ovplyvnenia RAAS

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) je zásadným regulačným mechanizmom na udržanie homeostázy a zaistenie optimálnej regulácie krvného tlaku (TK), vodného a minerálneho prostredia a perfúzie tkanív v podmienkach s nízkym obsahom sodíka. Blokáda hyperaktívneho systému RAAS je kľúčovou stratégiou liečby hypertenzie, srdcového zlyhávania, sekundárnej prevencie anti-trombotických príhod alebo nefropatie s proteinúriou. V problematike inhibície RAAS je napriek dlhoročným farmakologickým výskumom mnoho nejasností vzhľadom na to, že tento systém obsahuje aj klasické i alternatívne cesty aktivácie a spája sa aj s metabolizmom vazodilatačných mediátorov. RAAS je možné inhibovať na niekoľkých úrovniach, avšak v klinickej praxi sú v súčasnosti dôležité tri skupiny liečiv, ktoré sa zameriavajú na blokádu nadmerne aktivovaného RAAS – **inhibítory angiotenzín konvertujúceho systému (ACEI)** (benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril,trandolapril a zofenopril) a **blokátory angiotenzínového receptora typu 1 (AT1), tzv. sartany** (azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan a valsartan) a **blokátory aldosterónu – blokátory mineralokortikoidných receptorov** (spironolaktón, eplerenón). Blokáda týchto receptorov je výhodnejšia, lebo inhibícia sekrécie aldosterónu ACEI alebo sartanmi je len čiastočná, pretože okrem receptorov AT1 kontrolujú výdaj najmä chemoreceptory a adrenokortikotropný hormón (ACTH). Do klinickej praxe bol uvedený aj priamy inhibítor renínu (aliskirén), ako aj jeho kombinácia s hydrochlórotiazidom. Jeho použitie sa odporúča v prípadoch, keď je prínos vyšší ako riziko pre výskyt nežiaducich účinkov, hlavne na obličkové funkcie. Nie je vhodný ani pre pacientov

Obrázok 1. Farmakológia sartanov

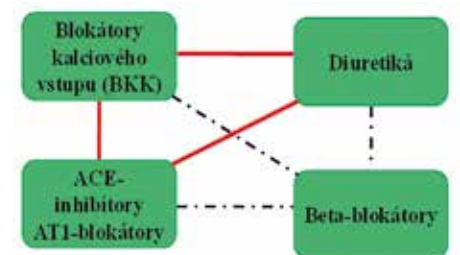


s anamnézou angioedému (opuch pod kožou), anúrie alebo hypokaliémie. Pre úplnosť pohľadu na možnosti inhibície osy RAAS treba uviesť, že aj beta-blokátory inhibujú tento systém. Znižujú výdaj renínu z mezangia glomerulu inhibíciou stimulácie beta-receptorov. Účinok beta-blokátorov na zníženie hladiny renínu je len čiastočný, ale napriek tomu sa podieľa na komplexnom antihypertenzívnom účinku (3).

Sartany a ich použitie v terapii hypertenzie

Blokátory angiotenzínových receptorov typu 1 (AT1 blokátory, sartany) patria medzi základné antihypertenzíva, vhodné na monoterapiu i kombinovanú liečbu. Účinok sartanov spočíva v blokáde AT1 receptorov pre angiotenzín II. Dochádza tým k inhibícii všetkých účinkov, ktoré má angiotenzín II prostredníctvom stimulácie AT1, čiže tých, ktoré sa významne podieľajú na patogenéze renálnych a kardiovaskulárnych ochorení. Zároveň sa môže angiotenzín II viazať na AT2 receptory, čo má vazodilatačný a antiproliferatívny efekt. Sartany nemajú vplyv na hladinu bradykinínu a majú menej nežiaducich účinkov (4). Sartany, respektíve ACEI svojim účinkom môžu nielen optimalizovať hodnoty krvného tlaku, ale majú ochranný účinok na obličky, tým, že zabraňujú deštrukcii

Obrázok 2. Vhodné kombinácie základných antihypertenzív



Plnou čiarou sú vyznačené odporúčané kombinácie, prerušovanou čiarou kombinácie s nižším aditívnym antihypertenzívnym potenciálom (ACEI/AT1 blokátory + beta-blokátory) alebo s vyšším rizikom nežiaducich metabolických účinkov (diuretiká + beta-blokátory), alebo s nedostatočným dôkazmi z prospektívnych štúdií (blokátory kalciového vstupu + beta-blokátory; nondihydropyridín + beta-blokátory – kontraindikované).

glomerulov a vylučovaniu bielkovín do moču, majú kardioprotektívne účinky, zabraňujú zhrubnutiu steny ľavej komory alebo v prípade už prítomnej hypertrofiie ľavej komory môžu viesť k jej regresii. Majú i protektívny účinok na cievy, mozog, participujú sa i na oddialení manifestácie nového diabetes mellitus 2. typu (5).

V roku 1994 sa do klinickej praxe uviedol prvý sartan (losartan), približne o 15 rokov neskôr ako prvý ACEI (kaptopril). Dnes je známa celá paleta sartanov. Jednotlivé sartany sa medzi sebou líšia afinitou k AT1 receptorom. Afinita klesá v poradí – telmisartan, olmesartan,

Tabuľka 1. Vybrané fixné kombinácie sartan a diuretikum dostupné na slovenskom trhu

Sartan + diuretikum	Obchodný názov	Držiteľ registrácie
irbesartan + hydrochlórotiazid	CONVERIDE 300 mg/12,5 mg CONVERIDE 300 mg/25 mg Ifirmacombi 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety Ifirmacombi 300 mg/25 mg filmom obalené tablety Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/12,5 mg filmom obalené tablety Irbesartan Hydrochlorothiazide Zentiva 300 mg/25 mg filmom obalené tablety Irbesartan/Hydrochlorothiazid Mylan 300 mg/12,5 mg Irbesartan/Hydrochlorothiazid Mylan 300 mg/25 mg	MEDOCHEMIE LTD. (CYP) MEDOCHEMIE LTD. (CYP) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) Sanofi-aventis groupe (FRA) Sanofi-aventis groupe (FRA) Mylan Ireland Limited (IRL) Mylan Ireland Limited (IRL)
eprosartan + hydrochlórotiazid	Naviten Combi (600/12,5 mg)	TS Pharma, s. r. o. (SVK)
kandesartan + hydrochlórotiazid	ATACAND PLUS 16/12,5 mg ATACAND PLUS 32 mg/25 mg Candesartan HCT Swyssi 16 mg/12,5 mg Candesartan HCT ratiopharm 16 mg/12,5 mg CARZAP HCT 16 mg/12,5 mg Karbicombi 16 mg/12,5 mg tablety Karbicombi 32 mg/12,5 mg tablety Karbicombi 32 mg/25 mg tablety Stadacand Plus Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 16 mg/12,5 mg Candesartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 8 mg/12,5 mg	AstraZeneca AB (SWE) AstraZeneca AB (SWE) Swyssi AG (DEU) Ratiopharm GmbH (DEU) Zentiva, k. s. (CZE) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) STADA Pharma (DEU) Sandoz Pharmaceuticals, d. d. (SVN) Sandoz Pharmaceuticals, d. d. (SVN)
losartan + hydrochlórotiazid	Lorista H 100 mg/25 mg Lorista H 50 mg/12,5 mg LOZAP H Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 50 mg/12,5 mg Losartan/Hydrochlorothiazid STADA 100 mg/12,5 mg	KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) Zentiva, k. s. (CZE) STADA Pharma (DEU) STADA Pharma (DEU)
telmisartan + hydrochlórotiazid	Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg tablety Actelsar HCT 80 mg/25 mg tablety MicardisPlus 80 mg/12,5 mg tablety MicardisPlus 80 mg/25 mg tablety Telmark Plus 80 mg/12,5 mg Telmark Plus 80 mg/25 mg Telmizek Combi 80 mg/12,5 mg tablety Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg Tezeo HCT 80 mg/25 mg Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety Tolucombi 80 mg/25 mg tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid EGIS 80 mg/12,5 mg Telmisartan/Hydrochlorotiazid EGIS 80 mg/25 mg Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg Xantis 80 mg/12,5 mg Telmisartan/Hydrochlorotiazid Xantis 80 mg/25 mg	Actavis (ISL) Actavis (ISL) Boehringer Ingelheim International GmbH (DEU) Boehringer Ingelheim International GmbH (DEU) Glenmark Pharmaceuticals, s. r. o. (CZE) Glenmark Pharmaceuticals, s. r. o. (CZE) Adamed Sp. z o. o. (POL) Zentiva, k. s. (CZE) Zentiva, k. s. (CZE) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) EGIS Pharmaceuticals PLC (HUN) EGIS Pharmaceuticals PLC (HUN) Sandoz Pharmaceuticals, d. d. (SVN) Sandoz Pharmaceuticals, d. d. (SVN) XANTIS PHARMA LIMITED (CYP) XANTIS PHARMA LIMITED (CYP)
valsartan + hydrochlórotiazid	Co-Valsacor 160 mg/12,5 mg filmom obalené tablety Co-Valsacor 160 mg/25 mg filmom obalené tablety Co-Valsacor 320 mg/12,5 mg filmom obalené tablety Co-Valsacor 320 mg/25 mg filmom obalené tablety Co-Valsacor 80 mg/12,5 mg filmom obalené tablety	KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN)

Európska lieková agentúra nariadila preskúmanie liekov s obsahom účinnej látky valsartan po zistení nečistoty NDMA v účinnej látke. Štátny ústav pre kontrolu liečiv dňa 4. 7. 2018 prijal všetky potrebné kroky na ochranu pacienta. Stiahnutie z trhu sa týka len tých liekov, ktoré používajú účinnú látku od spoločnosti Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. Z fixných kombinácií valsartan + hydrochlórotiazid sa z trhu stiahli: Valsartan HCT Actavis 160/12,5 mg, Valsartan HCT Actavis 160/25 mg, Vasopentol HCT 160/12,5 mg, Vasopentol HCT 160/25 mg, Valzap HCT 160/12,5 mg, Valzap HCT 160 mg/25 mg.

kandesartan, valsartan a nakoniec losartan. Losartan, valsartan majú relatívne krátkodobý efekt, vyžadujú podávanie 2-krát denne, naopak, najdlhší účinok má telmisartan. Biodostupnosť sartanov sa pohybuje v rozmedzí 15 – 80 % (kandesartan – irbesartan). Sartany sa viažu na plazmatické bielkoviny vo vysokej

miere (> 90 %). Vylučujú sa obličkami aj pečeňou, avšak prevláda predovšetkým hepatálne vylučovanie. Sartany sú dobre tolerované a majú dobrý bezpečnostný profil.

Všetky sartany znižujú hodnoty zvýšeného TK, avšak nemajú rovnaký priaznivý vplyv na prevenciu subklinic-

kého poškodenia orgánov – srdce, mozog, obličky, neovplyvňujú rovnako regresiu hypertrofie LK srdca, progresiu diabetickej a nediabetickej nefropatie, lipidový metabolizmus a metabolizmus glukózy. Predpokladá sa, že sartany neovplyvňujú len receptory AT1, ale i receptory PPR alfa a gama. Tým by sa dal vysvetliť ich

Tabuľka 2. Vybrané fixné kombinácie sartan a blokátor kalciového vstupu (BKK) dostupné na slovenskom trhu

Sartan + BKK	Obchodný názov	Držiteľ registrácie
kandesartan + amlodipín	Candezek 16 mg/10 mg Candezek 8 mg/5 mg	Adamed Pharma S.A. (POL) Adamed Pharma S.A. (POL)
telmisartan + amlodipín	MIXOR 80 mg/10 mg MIXOR 80 mg/5 mg Teldipin 80 mg/10 mg tablety Teldipin 80 mg/5 mg tablety Twynsta 80 mg/10 mg tablety Twynsta 80 mg/5 mg tablety	Zentiva, k. s. (CZE) Zentiva, k. s. (CZE) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) Boehringer Ingelheim International GmbH (DEU) Boehringer Ingelheim International GmbH (DEU)
losartan + amlodipín	Tenloris 100 mg/10 mg filmom obalené tablety Tenloris 100 mg/5 mg filmom obalené tablety Tenloris 50 mg/10 mg filmom obalené tablety Tenloris 50 mg/5 mg filmom obalené tablety	KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN) KRKA, d. d. (SVN)
olmesartan medoxomil + amlodipín	Folgan 40 mg/10 mg tbl flm 1x 28 ks	Menarini International Operations Luxembourg S. A. (LUX)

pozitívny vplyv na metabolizmus glukózy a lipidový profil. V porovnaní s ostatnými sartanmi je telmisartan vysoko lipofilný, má najdlhší plazmatický polčas a najväčší distribučný objem. Telmisartan má štruktúru podobnú molekule tiazolidín-diónov, senzitivizérov inzulínových receptorov pioglitazónu. Preto má schopnosť aktivovať receptory PPAR- γ (peroxisome proliferator – activated receptor γ) a v dôsledku toho zlepšuje metabolizmus lipidov a cukrov (obrázok 1).

Výhodou liečby sartanmi je špecifická blokáda AT1 receptora, dobrá tolerancia, metabolická neutrálnosť liečby bez prítomných významných liekových interakcií, možnosť bezpečnej liečby komorbidít. Sartany sú pacientmi vo všeobecnosti dobre tolerované. Profil nežiaducich účinkov je porovnateľný s placebom.

Sartany predstavujú výhodnú skupinu antihypertenzív s dokázaným efektívnym antihypertenzívnym účinkom, orgánovou ochranou (nielen srdce, obličky, cievy, ale aj mozog) a schopnosťou významne ovplyvniť aj tzv. tvrdé – mortalitné ukazovatele.

Účinnosť a bezpečnosť sartanov dokumentuje množstvo štúdií (SCOPE, LIFE, VALUE, PROGRESS, ONTARGET a ďalšie) (6, 7, 8, 9, 10). V štúdiách sa preukázal priaznivý vplyv sartanov na liečbu hypertenzie, na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Sartany i ACEI majú porovnateľné riziko hyperkaliémie, ako i možný teratogénny efekt na vývoj urogenitálneho systému v druhom trimestri gravidity, preto je treba obe skupiny vysadiť do konca 3. mesiaca gravidity.

Fixné kombinácie sartanov

Liečbu hypertenzie je možné začať monoterapiou, ale často sa odporúča podanie aspoň dvoch antihypertenzív s odlišným mechanizmom pôsobenia, najmä u pacientov s nedostatočnou kontrolou hypertenzie, u pacientov, ktorých hodnoty TK sú vyššie ako 160 mmHg a/alebo hodnoty diastolického TK sú vyššie ako 100 mmHg, a u osôb s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Kombinovaná liečba antihypertenzívami s rôznym mechanizmom účinku je výhodná najmä v tom, že sa môžu podať nižšie dávky a tým je nižšie riziko nežiaducich účinkov, aditívny efekt zabezpečí potenciáciu účinku na optimalizovanie hodnôt TK. Takáto stratégia sa preferuje pred zvyšovaním dávky jedného liečiva (11, 12). Teoreticky možno do kombinácií použiť všetky typy antihypertenzív. Niektoré kombinácie sú však významne výhodnejšie ako iné, niektoré kombinácie (voľné aj fixné) majú kvalitné údaje medicíny dôkazov (EBM), iným kombináciám medicína dôkazov úplne chýba. Niektoré kombinácie sú zriedkavé, respektíve sa neodporúčajú (obrázok 2).

Sartany sú v SR registrované ako samostatné lieky, alebo sú súčasťou liekov obsahujúcich okrem nich ešte diuretikum alebo blokátor kalciového vstupu. Z diuretík je to predovšetkým tiazidové diuretikum – hydrochlórotiazid (HCT) (tabuľka 1), prípadne indapamid. Pri kombinovanej terapii sartanmi s blokátorom kalciového vstupu ide o kombináciu s amlodipínom (tabuľka 2).

Kombinovaná liečba prináša celý rad výhod – zlepši sa kontrola TK, potlačia sa niektoré nežiaduce účinky liečiva

v kombinácii, zlepši sa organo-protektívny efekt... Avšak predpisovanie kombinácií je pre lekára zložitejšie. Užívanie viacerých liekov môže znížiť adhérenciu pacienta k liečbe a viesť k omylom, preto je zavedenie fixných kombinácií veľkým prínosom do terapeutického praxe. Použitie kombinácie antihypertenzív v jednej tablete („single-pill“) zlepšuje compliance. Výsledky štúdií ukazujú, že fixné kombinácie zlepšujú adhérenciu o 21 %, perzistenciu o 54 % a compliance o 22 % (2, 13). Okrem fixnej kombinovanej diterapie (two-drug combinations) sú na trhu tiež lieky obsahujúce fixnú kombináciu troch liekov. Ide o kombináciu ACE inhibítora, diuretika a amlodipínu alebo o kombináciu sartanu, diuretika a amlodipínu (tabuľka 3) (14, 15).

Spoločnosť Servier uviedla na trh kombináciu perindopril, indapamid a amlodipín pod názvom Triplixam. Podobnú trojkombináciu uviedla aj spoločnosť KRKA pod názvom Co-Amlessa. Rozdiel je v soli perindoprilu. Táto fixná trojkombinácia sa indikuje pacientom s ťažšou formou hypertenzie, keď je potrebné do dvojkombinácie pridať diuretikum, aby sa dosiahlo zníženie TK pod 140/90 mmHg. V roku 2015 uviedla na európsky trh farmaceutická spoločnosť Novartis Europharm Limited Veľká Británia fixnú kombináciu – valsartan + sakubitril pod komerčným názvom Entresto (tabuľka 4). Entresto je liek, ktorý súčasne zabezpečuje inhibíciu enzýmu neprilyzín (ARNI – angiotensin receptor neprilyzín inhibitor) prostredníctvom LBQ657, aktívneho metabolitu prekursora sakubitrilu, a zároveň blokuje AT1 receptor prostredníctvom valsarta-

Tabuľka 3. Fixná kombinácia sartan, blokátor kalciového vstupu (BKK) a diuretikum

Sartan + BKK + diuretikum	Obchodný názov	Držiteľ registrácie
olmesartan medoxomil + amlodipín + hydrochlórotiazid	Folgan HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg	Menarini International Operations Luxembourg S.A. (LUX)

Tabuľka 4. Fixná kombinácia sartan a sakubitril

Sartany + sakubitril	Obchodný názov	Držiteľ registrácie
valsartan + sakubitril	Entresto 24 mg/26 mg tbl. film. Entresto 49 mg/51 mg tbl. film. Entresto 97 mg/103 mg tbl. film.	Novartis Europharm Limited (IRL) Novartis Europharm Limited (IRL) Novartis Europharm Limited (IRL)

nu. Táto fixná kombinácia je indikovaná dospelým pacientom na liečbu symptomatického chronického zlyhávania srdca so zníženou ejekčnou frakciou (16).

Záver

Kombinovaná liečba hypertenzie využívajúca jednu tabletu je jedným zo základných pilierov dobrej kontroly krvného tlaku a odporúča sa v odborných publikáciách v Európe aj v USA. Fixné kombinácie antihypertenzív prinášajú do liečby celý rad výhod. Zásadnou výhodou použitia fixných kombinácií je zjednodušenie liečebného režimu a zvýšenie compliance a adherencie pacientov k liečbe. Podávanie fixných kombinácií antihypertenzív môže však prinášať aj niektoré nevýhody. Ide napríklad o finančnú záťaž originálnych fixných kombinácií pre pacienta, prípadne zníženú flexibilitu dávkovania, identifikáciu účinnej látky, ktorá

vyvolala nežiaduce, napríklad alergické reakcie a pod. Preto musí lekár na základe diagnózy a pridružených komorbidít zvážiť prínos/riziko predpisania fixnej kombinácie.

Literatúra

- Špinar J, Vítovec J, Špinárová L. Lipertance – dva problémy, jedno riešenie. *Kardiol Rev Int Med.* 2016;18(4):287-292.
- Gregor S. Kombinační léčba hypertenze v roce 2017 – minimum pro farmaceuty. *Prakt. Lékárn.* 2017;13(1):7-11.
- Špác J. Jak nejlépe blokovat renin-angiotenzinový systém u nemocných s hypertenzií a diabetes mellitus? *Kardiol Rev Int Med.* 2016;18(1):13-16.
- Voors AA, Ruilope LM. Angiotensin receptor blockers in 2005. An expanding area in cardiovascular and renal disease. Utrecht: Academic Pharmaceuticals Productions; 2005.
- Dézsi CA. The Different Therapeutic Choices with ARBs. Which One to Give? When? Why? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16 (4):255-266.
- Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Pressure* 1999;8(3):177-183.
- Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, et al. The Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study. *Am J Hypertens.* 1997;10(7 Pt 1):705-713.

8. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Pressure* 1998;7(3):176-183.

9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-1041.

10. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators. *NEJM.* 2008;358:1547-1559.

11. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2011;58(4):566-572.

12. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine.* 2009;122(3):290-300.

13. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713-719.

14. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-520. doi: 10.1001/jama.2013.284427.

15. Pudich J. Fixní trojkombinace v léčbě hypertenze zlepšuje compliance a kontrolu onemocnění. *Interni medicína pro praxi* 2016;18(1):36-37.

16. Černáková Z, Stanko P. Nové liečivá v EÚ registrované v roku 2015 (III.). *Prakt. lekár.* 2016;6(3):118-120.

Doc. RNDr. Ingrid Tumová, CSc.

Katedra farmakológie a toxikológie,
Farmaceutická fakulta Univerzity
Komenského v Bratislave
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
ingrid.tumova@gmail.com