

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

# Miejsce gotowych połączeń lekowych w terapii nadciśnienia tętniczego — stanowisko ekspertów

## The role of fixed-dose combinations in the treatment of hypertension — expert opinion

Podstawowym celem leczenia nadciśnienia tętniczego pozostaje długotrwałe zmniejszenie ryzyka powikłań narządowych do czego najskuteczniej prowadzi redukcja ciśnienia tętniczego. Wyniki licznych prób klinicznych z ostatniej dekady w sposób niebudzący wątpliwości dokumentują, że najmniejsze ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy chorych, u których uzyskano docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Istnieje wiele przekonujących dowodów, że wszyscy chorzy z nadciśnieniem tętniczym odnoszą korzyści przy redukcji ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Ważne jest także, aby zakładana kontrola ciśnienia tętniczego została osiągnięta w trakcie pierwszych miesięcy prowadzenia terapii. Chorzy, którzy zostali włączeni do badania *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) mieli zapewnioną lepszą ochronę przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi, jeśli uzyskali zakładaną redukcję ciśnienia w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii, bez względu na rodzaj stosowanego schematu leczenia hipotensyjnego [1]. Za koniecznością większej skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego przemawiają także wyniki metaanaliz. Dane pochodzące z badań klinicznych, do których włączono ponad 160 000 pacjentów, wskazują, że obniżenie wartości ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg zmniejsza zapadalność na choroby układu krążenia o 40–45% [2].

### Przyczyny niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego

Mimo narastającej świadomości zagrożeń związanych z nadciśnieniem tętniczym i to zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów czy zdrowej populacji, w codziennej praktyce obserwuje się dalece niezadawalające wyniki prewencji nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań narządowych. Często stopień kontroli ciśnienia tętniczego w populacji opisuje się tak zwaną „zasadą połówek”. Głosi ona, że połowa osób z nadciśnieniem tętniczym nie wie o rozpoznaniu choroby, połowa, u których postawiono właściwą diagnozę, nie podejmuje żadnych działań, a wśród tych, którzy pozostają pod opieką lekarską, jedynie połowa uzyskuje dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce w 2002 roku (NATPOL III) potwierdzają istnienie „zasady połówek”, gdyż w naszym kraju jedynie 12,5% chorych z nadciśnieniem osiąga docelowe wartości ciśnienia tętniczego [3]. Należy podkreślić, że niestety odsetek ten jest jeszcze mniejszy wśród osób z grupy zwiększonego ryzyka, takich jak pacjenci z cukrzycą, przewlekłymi chorobami nerek czy osoby w podeszłym wieku.

Istnieje wiele powodów, które przyczyniają się do braku powszechnego sukcesu terapii hipotensyjnej leżących po stronie pacjenta (niesystematyczność farmakoterapii, brak modyfikacji stylu życia), jak i lekarza. Często błąd popełniany przez lekarzy określa się mianem inercji terapeutycznej, pod czym ujmuje się brak odpowiedniej reakcji na niezadawalające efekty terapii [4]. Przykładem takiego zachowania jest odstąpienie od zwiększenia dawek czy dołączenia kolejnego leku hipotensyjnego przy braku zakła-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań  
tel.: (61) 854-90-90, faks: (61) 854-90-86  
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428-5851

danej kontroli wartości ciśnienia tętniczego. Co gorsza, opóźnienie w podejmowaniu decyzji terapeutycznych przez lekarza zdarza się znacznie częściej w odniesieniu do osób o zwiększonym ryzyku, takich jak pacjenci z cukrzycą czy współistniejącymi chorobami układu krążenia.

Warto zaznaczyć, że w badaniach klinicznych, do których wybiera się pacjentów współpracujących i wolnych od niektórych obciążeń, jak patologiczna otyłość czy niewydolność nerek, ale również proponuje się skuteczny schemat terapii hipotensyjnej, stopień kontroli ciśnienia tętniczego sięga 60–70%. Oczywiście, do udziału w próbach klinicznych selekcjonuje się nie tylko chorych, ale także i lekarzy, wybierając badaczy o dużej wiedzy i doświadczeniu. Szacuje się, że zmniejszenie częstości występowania zjawiska „inercji terapeutycznej” o połowę pozwoli na dalszą redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg, dzięki czemu stopień kontroli nadciśnienia w praktyce zbliży się do obserwowanego w próbach klinicznych, a ryzyko powikłań ulegnie redukcji o 15–20%.

### Mała skuteczność monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Mimo postępu, jaki dokonuje się w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, większość współczesnych leków stosowanych pojedynczo pozwala na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego u niewielkiej grupy chorych. Obserwacje poczynione w trakcie ostatnich badań klinicznych (ASCOT-BPLA, LIFE, VALUE, INVEST) dowodzą, że ponad 80% pacjentów dla uzyskania sukcesu terapeutycznego wymaga równoczesnego podawania co najmniej 2 leków hipotensyjnych. Konieczność sięgania po kilka leków zwiększa ryzyko braku współpracy ze strony chorego, przejawiającej się nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Dostępne dane wskazują, że w odniesieniu do chorób przewlekłych, w tym i nadciśnienia tętniczego, jest to podstawowa przyczyna braku sukcesu terapii. Wyniki licznych badań dokumentują, że stopień współpracy (*compliance, adherence*) mierzony liczbą leków przyjmowanych zgodnie z zaleceniem lekarza pozostaje w bezpośrednim związku z liczbą przepisanych leków. Zmniejszenie liczby koniecznych do przyjęcia codziennie tabletek nawet o jedną pozycję znacząco poprawia wskaźniki współpracy. Wobec powszechnego wymogu politerapii dla zapewnienia sukcesu leczenia nadciśnienia tętniczego, zapewnienie odpowiedniej współpracy pacjenta staje się podstawowym wyzwaniem terapii hipotensyjnej [5].

Należy podkreślić, że skuteczność hipotensyjna poszczególnych grup preparatów jest zbliżona.

U pacjentów bez szczególnych wskazań do określonej grupy preparatów nie sposób przewidzieć, który z możliwych do zastosowania leków pozwoli na najszybsze uzyskanie efektu terapeutycznego. Należy natomiast pamiętać, że pojedynczy preparat, nawet w największej dopuszczalnej dawce, nie spowoduje większej redukcji ciśnienia tętniczego niż (średnio) o 20/10 mm Hg wartości skurczowej/rozkurczowej. Zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt hipotensyjny, a znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Zarówno wytyczne europejskie (ESH, *European Society of Hypertension* 2009), jak i wcześniejsze amerykańskie (*Joint National Committee* 7), zalecają rozpoczęcie leczenia nadciśnienia tętniczego jednocześnie od 2 leków u pacjentów wysokiego ryzyka, zwłaszcza, gdy wskazane jest szybkie uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego [6, 7].

### Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych

Podstawowym kryterium doboru leków powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego przy niezmienionej tolerancji. Połączenie 2 różnych preparatów powinno mieć lepszy efekt niż sumaryczne działanie każdego z leków osobno (działanie synergistyczne), przy mniejszym ryzyku ujawnienia się działań niepożądanych. Ten warunek spełniają połączenia małych dawek leków o uzupełniającym się mechanizmie działania obniżającego ciśnienie tętnicze lub preparaty w pełnych dawkach, lecz tak dobrane, żeby ograniczyć możliwe powikłania (tab. I). Metaanaliza wyników 42 kontrolowanych badań przeprowadzonych u 11 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [8] dowodzi, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie 5-krotnie większy niż podwojenie dawki pojedynczego leku!

Z założenia nie łączy się leków z tej samej grupy ani preparatów o podobnym mechanizmie działania. Ostatnia zasada odnosi się do leków bezpośrednio rozszerzających naczynia i antagonistów receptora alfa<sub>1</sub>-adrenergicznego czy pochodnych dihidropirydyny. Niektórzy autorzy zalecają, by nie łączyć leków hamujących ośrodkowo układ adrenergiczny z beta-adrenolitykami.

Zakaz kojarzenia w obrębie tej samej grupy nie dotyczy leków moczopędnych. Efekt sodopędny można zwiększyć, kojarząc diuretyki o różnych punktach uchwytu, a nadmiernej utracie potasu zapobiec, dodając antagonistę aldosteronu (spironolakton) lub inny diuretyk oszczędzający potas (amilofrid). Co więcej, wyniki badań ostatnich lat wskazują, że w przypadkach nadciśnienia opornego, znaczną

**Tabela I.** Szczególne efekty działania połączeń leków hipotensyjnych**Table I.** Specific effects of antihypertensive drugs in combination

Lek I	Lek II	Efekt
Diuretyk	Inhibitor ACE	Synergizm efektu hipotensyjnego Mniejsze ryzyko hipo-/hiperkalemii
Diuretyk	Sartan	Synergizm efektu hipotensyjnego Mniejsze ryzyko hipo-/hiperkalemii
Antagonista wapnia (dihydropirydynowy)	Beta-adrenolityk	Mniejsze ryzyko brady-/tachykardii
Antagonista wapnia (niedihydropirydynowy)	Inhibitor ACE	Hamowanie odruchowej aktywacji adrenergicznej Mniejsze ryzyko cukrzycy
Antagonista wapnia (dihydropirydynowy)	Inhibitor ACE	Lepsza ochrona narządowa Mniejsze ryzyko cukrzycy
Antagonista wapnia (dihydropirydynowy)	Sartan	Lepsza ochrona narządowa Mniejsze ryzyko cukrzycy Mniejsze ryzyko obrzęków obwodowych
Diuretyk tiazydowy	Antagonista aldosteronu	Mniejsze ryzyko hipo-/hiperkalemii
Diuretyk	Beta-adrenolityk	Synergizm efektu hipotensyjnego Zwiększone ryzyko cukrzycy!
Lek naczyniorozszerzający	Beta-adrenolityk	Mniejsze ryzyko brady-/tachykardii

poprawę wyników terapii uzyskuje się po dołączeniu antagonisty aldosteronu (spironolaktonu/eplerenonu) jako kolejnego, czwartego preparatu.

Jedno z najwcześniejszej stosowanych w praktyce klinicznej połączeń to skojarzenie leku diuretycznego z beta-adrenolitykiem. Taka kombinacja wykazuje pewien synergizm w działaniu hipotensyjnym, ponieważ stymulacja układu renina–angiotensyna (RA) po podaniu środka moczopędnego jest częściowo równoważona przez hamowanie wydzielania reniny zależne od aktywacji receptorów beta<sub>1</sub> w aparacie przykłębuszkowym. W badaniach ostatniej dekady wykazano, że połączenie diuretyk tiazydowy/beta-adrenolityk charakteryzuje zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy i zgodnie z najnowszymi zaleceniami ESH należy go unikać, zwłaszcza u osób z zespołem metabolicznym i istniejącą nietolerancją glukozy [9].

Obecnie najczęściej stosowanym skojarzeniem leków hipotensyjnych jest połączenie diuretyku tiazydowego z lekiem blokującym układ RA: inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonistą receptora angiotensyny (sartanem). W takim skojarzeniu diuretyk uwrażliwia na lek blokujący układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), szczególnie osoby w podeszłym wieku lub rasy czarnej, u których nadciśnienie tętnicze często wiąże się z małą aktywnością reninową osocza. Jednocześnie obie składowe tej kombinacji wywierają przeciwstawne działanie na stężenie potasu w surowicy, zmniejszając ryzyko jego nadmiernej retencji lub ucieczki. Wskazuje się również,

że dodatek leku blokującego układ RA do diuretyku tiazydowego może zmniejszyć prawdopodobieństwo powstania cukrzycy. Losartan, który wykazuje działanie urykozuryczne, niezależne od blokowania receptora angiotensyny typu 1, może zapobiegać zwiększeniu stężenia kwasu moczowego w trakcie terapii diuretykami tiazydowymi.

### Preferowane kombinacje lekowe na podstawie wyników badań klinicznych

W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction* (LIFE), losartan stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory lepiej chronił przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak zgon, zawał serca i udar niezakończony zgonem niż terapia oparta na atenololu [10]. Warto podkreślić, że korzyści ze stosowania losartanu były większe w grupie pacjentów wysokiego ryzyka ze współistniejącą cukrzycą. Badanie LIFE, podobnie jak wiele innych prób klinicznych dotyczących prewencji powikłań narządowych nadciśnienia, w rzeczywistości dotyczyło skuteczność terapii skojarzonej, a nie monoterapii. Przykładowo, wśród pacjentów przydzielonych do ramienia z losartanem 89% przyjmowało co najmniej 2 leki, w większości hydrochlorotiazyd. Odpowiednio w ramieniu z atenolem odsetek ten wyniósł 88%; tak więc w rzeczywistości w badaniu LIFE wykazano wyższą kombinacji losartanu z diuretykiem nad połącze-

niem beta-adrenolityk/tiazyd. Warto zaznaczyć, że stosowanie losartanu w badaniu LIFE wiązało się z mniejszym ryzykiem rozwoju cukrzycy oraz nawrotów migotania przedsionków.

Podobnie, w badaniu VALUE u pacjentów, którzy w większości przyjmowali połączenie walsartanu z diuretykiem tiazydowym, obserwowano mniejsze ryzyko rozwoju cukrzycy w porównaniu z pacjentami leczonymi amlodipiną kojarzoną w razie potrzeby z diuretykiem tiazydowym [1].

W badaniu *Reduction in Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL) wykazano znaczącą redukcję ryzyka wystąpienia nefropatii i jej progresji u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących losartan, często w skojarzeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia [11].

Argumentów za stosowaniem gotowej kombinacji leku blokującego układ RA z diuretykiem dostarczają wyniki badania *Action in Diabetes and Vascular disease: pretarAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE). Uczestniczyło w nim 11 140 pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy poza optymalnym postępowaniem mającym na celu kontrolę ciśnienia tętniczego, otrzymywali w sposób losowy kombinację perindopril/indapamid lub placebo [12]. Stosowanie kombinacji pozwoliło na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego (5,6/2,2 mm Hg ciśnienia skurczowego/rozkurczowego) i co ważniejsze, wiązało się z lepszą ochroną przed powikłaniami narządowymi, pozwalając zmniejszyć śmiertelność całkowitą o 14% oraz o 9% ( $p = 0,04$ ) ryzyko powikłań wynikających z mikro- i makroangiopatii cukrzycowej.

Również we wcześniejszym badaniu *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) tylko jednoczesne stosowanie perindoprilu z indapamidem wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka ponownego epizodu naczyniowo-mózgowego, czego nie stwierdzono u chorych przyjmujących wyłącznie inhibitor ACE [13].

W badaniu *HYpertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) większość pacjentów przyjmowała połączenie inhibitora ACE z diuretykiem. W powyższej próbie klinicznej osoby powyżej 80. roku życia i z nadciśnieniem tętniczym otrzymywały placebo lub byli leczeni aktywnie począwszy od indapamidu, do którego dodawano perindopril, aby osiągnąć ciśnienie poniżej 150/90 mm Hg [14]. Terapia hipotensyjna wiązała się ze znaczną redukcją ryzyka zgonu (21%), udaru (30%) i niewydolności serca (64%), a należy podkreślić, że 73,4% chorych przyjmowało łącznie oba badane leki [14]. Podobnie wyniki badania *Study on COgnition and Prognosis in Elderly* (SCOPE), w którym chorzy w podeszłym wieku

otrzymywali kandesartan, w większości wypadków skojarzony z diuretykiem, wskazują na możliwe korzyści wyrażone tendencją do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, demencji i poprawą jakości życia [15].

Wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) sugerują, że połączenie antagonisty wapnia (amlodipina) z grupy pochodnych dihydropirydyny z inhibitorem ACE (perindopril) może skuteczniej zapobiegać powikłaniom nadciśnienia tętniczego, co sugeruje dodatkowy efekt narządoprotekcyjny takiego skojarzenia [16].

Rezultaty badania *Study of Trandolapril/verapamil-SR and Insulin Resistance* (STAR) wskazują, że kombinacja trandolaprilu z werapamillem może zmniejszać ryzyko cukrzycy lepiej niż połączenie diuretyku z sartanem [17]. Co więcej, u części chorych przyjmujących kombinację sartan/diuretyk zamiana na połączenie inhibitor ACE/antagonista wapnia (badanie STAR-LET) wiązała się z poprawą zaburzeń gospodarki węglowodanowej [18].

Połączenie inhibitora ACE (trandolapril) z antagonistą wapnia (werapamil) stosowano w badaniu *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST) obejmującym ponad 22 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową. Skuteczność hipotensyjna kombinacji w tej grupie chorych wiązała się z mniejszym ryzykiem rozwoju nowych przypadków cukrzycy niż połączenie diuretyk/beta-adrenolityk [19]. Stosowanie werapamilu w gotowym połączeniu może mieć znaczenie u pacjentów z objawową dławicą piersiową oraz skłonnością do zwiększonej częstości rytmu serca. Istnieją liczne dane, które wskazują, że zwiększona częstość rytmu serca powyżej 80 uderzeń/min może stanowić niezależny czynnik ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [20].

Do dziś badanie *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) pozostaje największą próbą kliniczną, w której bezpośrednio porównywano prewencję ciężkich powikłań nadciśnienia tętniczego na podstawie gotowych kombinacji leków. Jego wyniki sugerują większą skuteczność ochrony przed powikłaniami narządowymi przy stosowaniu połączenia dihydropirydynowy antagonisty wapnia + lek blokujący układ RA niż kombinacja diuretyk + lek blokujący układ RA [21]. Należy jednak zauważyć, że diuretyk jako preparat drugiego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego charakteryzuje szczególnie duża skuteczność hipotensyjna, co potwierdza ostatnia analiza publikowana w bibliotece Cochrane [22].

Rezultaty *Jikei Heart Study* wskazują, że podobne korzyści może oferować połączenie sartanu (walsartan)

z antagonistą wapnia. Do wymienionej próby klinicznej włączono 3081 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca i/lub chorobą wieńcową, którym w sposób losowy dołączano do stosowanej terapii walsartan lub placebo [23]. Przy podobnym stopniu kontroli ciśnienia tętniczego, w grupie leczonej sartanem ryzyko udaru, hospitalizacji z powodu niewydolności serca czy dławicy piersiowej było znacząco mniejsze — o 39%. Podobnie jak w innych cytowanych badaniach, także w *Jikei Heart Study*, większość chorych przyjmowała leki w skojarzeniu, a walsartan najczęściej był łączony z antagonistą wapnia. Cytowane wyniki badań klinicznych wskazujące na szczególne korzyści ze stosowania amlodipiny w połączeniu z lekami blokującymi układ RA, potwierdzają wcześniejsze dane z prac doświadczalnych, które wskazywały na szczególne działanie ochronne wobec śródbłonna takiej kombinacji [24].

Połączenia beta-adrenolityku z antagonistami wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny znajdują się w użyciu klinicznym od kilkunastu lat. Składowe tej kombinacji wywierają przeciwstawny efekt na opór naczyniowy, a obecność beta-adrenolityku hamuje odruchową aktywację układu adrenergicznego, wywołaną rozszerzeniem naczyń. Nie należy łączyć leków blokujących receptory beta-adrenergiczne z antagonistami wapnia z grupy pochodnych niedihydropirydynowych ze względu na ryzyko nasilenia zaburzeń przewodzenia w sercu.

Można sądzić, że połączenie antagonisty wapnia z lekiem moczopędnym nie oferuje przewagi w terapii hipotensyjnej, jednak w cytowanej wcześniej metaanalizie taka kombinacja nie odbiegała skutecznością od innych analizowanych. W badaniach *Felodipine Event Reduction (FEVER)*, *European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)* i *VALUE* połączenie antagonisty wapnia z diuretykiem było stosowane z dobrym efektem klinicznym [1, 25, 26].

Obecnie podważa się zasadność łączenia inhibitorów ACE z antagonistami receptora dla angiotensyny (sartanami) w terapii nadciśnienia tętniczego. Teoretycznie takie połączenie oferuje lepszą ochronę tkankową poprzez zablokowanie działania angiotensyny powstałej przy użyciu innych enzymów niż ACE (działanie sartanu) oraz dodatkowe korzystne działanie poprzez układ kinin (efekt inhibitora ACE). Wyniki badania *Ongoing Telmisartan [Micardis®] alone and in combination with Ramipril [Altace®] global endpoint trial (ONTARGET)* wykazały brak korzyści terapii skojarzeniem telmisartan/ramipril w porównaniu z leczeniem każdym z tych preparatów osobno [27]. Co więcej, dokładna analiza dotycząca wpływu na czynność nerek nie potwierdziła efektu nefroprotekcijnego kombinacji sartanu

z inhibitorem ACE, lecz zwiększone ryzyko rozwoju niewydolności nerek. Chorzy podczas terapii kombinacją byli bardziej narażeni na wzrost stężenia kreatyniny, ale jednocześnie w tej grupie częścię dochodziło do redukcji wydalania białka z moczem. Można jednak przypuszczać, co sugerują wyniki innych badań (*SMART, Supra Maximal Atacand Renal Trial*), że podobny efekt osiąga się poprzez zwiększenie dawki sartanu poza maksymalną dopuszczoną do leczenia nadciśnienia tętniczego [28].

Dotychczas sztanarowym przykładem podawanym jako dowód zwiększonego efektu nefroprotekcijnego kombinacji były wyniki badania *Retraction-Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE)*, w którym połączenie inhibitora ACE i sartanu miało w większym stopniu hamować progresję do schyłkowej niewydolności nerek niż terapia każdym z tych preparatów osobno. Powyższa publikacja została wycofana z zasobów piśmiennictwa medycznego ze względu na udowodniony fakt fałszowania wyników [29].

Należy także zauważyć, że u pacjentów z niewydolnością serca terapia kombinacją inhibitor ACE/sartan wiązała się także ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek, hiperpotasemii i hipotonii. O ile miejsce terapii łączonej inhibitor ACE/sartan u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek i niewydolnością serca zostanie określone na podstawie wyników przyszłych badań klinicznych, to bez wątplenia nie ma wskazań do łączenia tych dwóch klas leków w terapii nadciśnienia tętniczego [9].

Tak więc kojarzenie ze sobą leków hamujących układ RAA o różnym punkcie uchwytu nie jest obecnie preferowane i wzbudza wiele wątpliwości. Jedynie w przypadku współistniejącej proteinurii można by rozważać takie połączenia, a według dostępnych badań dotyczących zmniejszenia proteinurii [30] są już zarejestrowane na świecie preparaty złożone składające się z sartanu i inhibitora reniny (walsartan/aliskiren).

### **Gotowe połączenia leków jako postępowanie pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego**

Przez wiele lat strategia leczenia nadciśnienia tętniczego (*stepped-care*) polegała na stopniowym zwiększaniu dawek pojedynczego leku (monoterapia stopniowana) lub dołączeniu kolejnego, jeśli nie został osiągnięty cel terapeutyczny. Niektórzy lekarze starali się empirycznie znaleźć najlepszy lek dla pacjenta, próbując zamiennie wiele różnych preparatów o odmiennych mechanizmach działania

w monoterapii sekwencyjnej. Obecnie nie ma wątpliwości, że u zdecydowanej większości chorych skuteczność różnych grup leków hipotensyjnych jest zbliżona, a podstawowy cel terapii to trwała, skuteczna i bezpieczna redukcja ciśnienia tętniczego, uzyskana w możliwie jak najkrótszym czasie. Ostatnie wytyczne ESH oraz Polskiego Towarzystwa Nadcisnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (PTNT/KLRwP) wskazują, że możliwe jest sięgnięcie od razu po gotowe połączenie dwóch leków hipotensyjnych w małych dawkach [9, 31]. Można oczekiwać, że rozpoczęcie terapii gotową kombinacją pozwoli na porównywalną skuteczność przy lepszej tolerancji leczenia. Zasadność takiego postępowania potwierdzają wyniki badań *STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation* (STRATHE) i *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH-care). W obu tych próbach terapia oparta na gotowym połączeniu zapewniała lepszą kontrolę ciśnienia i szybsze osiągnięcie wartości docelowych niż algorytm postępowania rozpoczynający się od monoterapii [31, 32].

Stosowanie złożonego preparatu, prostego w dawkowaniu, skutecznego i bezpiecznego zwiększa szanse dobrej współpracy ze strony pacjenta (tab. II). Ostatnia metaanaliza porównująca stopień współpracy 11 925 pacjentów z różnymi chorobami przewlekłymi (gruźlica, AIDS, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze) leczonych gotowymi kombinacjami z terapią opartą na pojedynczych preparatach wskazuje na przewagę leków złożonych. Gotowe połączenie daje o 24% większą szansę dobrej współpracy chorego z nadciśnieniem tętniczym w perspektywie 1–2-letniej terapii [33, 34].

**Tabela II.** Zalety i wady gotowych połączeń leków hipotensyjnych

**Table II.** Advantages and disadvantages of antihypertensive fixed-dose combinations

<b>Korzyści</b>
Mniejsza liczba tabletek
Mniejsze dawki poszczególnych preparatów
Lepsza tolerancja
Wygoda
Poprawa współpracy z pacjentem
Niższe koszty
Szybsze uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego
<b>Wady</b>
Mniejsza „elastyczność” dawkowania*
Trudności w określeniu źródła działań niepożądanych

\*dotyczy tylko połączeń mających jedną postać dawkowania

## Podsumowanie

Niepowodzenia monoterapii nadciśnienia tętniczego mają swoje źródło w złożonej patogenezie choroby uniemożliwiającej leczenie przyczynowe, jak również trudności w zapewnieniu dobrej współpracy pacjenta ze względu na niejednokrotnie złożony schemat leczenia. Gotowe połączenia oferują wiele przewag związanych z większą skutecznością hipotensyjną, lepszą tolerancją, wygodą dawkowania, efektywnością kosztową, co przekłada się na lepszy stopień współpracy ze strony chorego. Obecnie, mogą być stosowane zarówno u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym, jak i u chorych wysokiego ryzyka, z już istniejącymi zmianami narządowymi. Algorytm farmakoterapii nadciśnienia oparty na gotowych skojarzeniach przedstawiono na rycinie 1. Najnowsze stanowisko ESH dotyczące terapii skojarzonej:

1. Co najmniej dwa leki są konieczne do kontroli ciśnienia tętniczego u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

2. Dołączenie leku z innej grupy do dotychczas stosowanego należy uważać za podstawową zasadę terapii hipotensyjnej.

3. Leczenie skojarzone jest korzystne od początku terapii, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

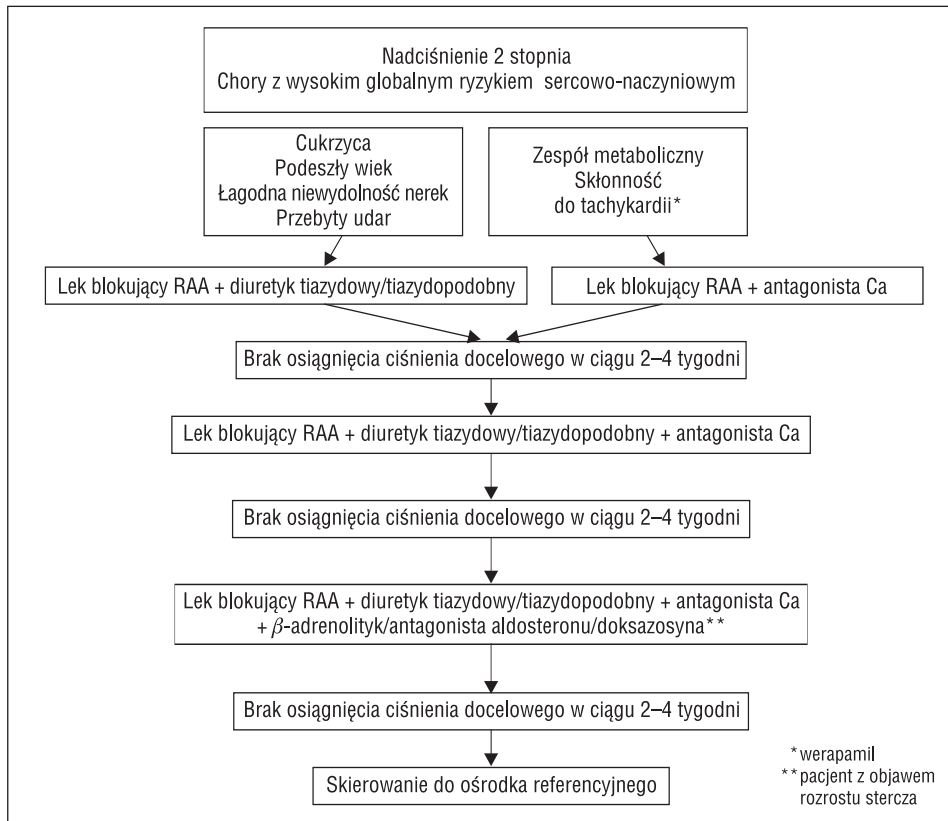
4. Jeśli to możliwe, powinny być preferowane preparaty złożone.

5. Zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego w próbach klinicznych wykazano przy stosowaniu połączeń diuretyku z sartanem, inhibitorem ACE lub antagonistą wapnia oraz antagonisty wapnia i inhibitora ACE; połączenie sartanu z antagonistą wapnia wydaje się uzasadnione i skuteczne. Powyższe połączenia zaleca się jako pierwszy wybór w terapii (ryc. 1).

6. Połączenie beta-adrenolityku i diuretyku sprzyja rozwojowi cukrzycy i należy go unikać, podobnie nie należy kojarzyć inhibitora ACE i sartanu ze względu na wątpliwe korzyści, a częstsze działania niepożądane.

7. Najbardziej racjonalna kombinacja 3 leków (konieczna u co najmniej 15–20% pacjentów z nadciśnieniem): lek blokujący układ RA + antagonisty wapnia + diuretyk.

Powyższe przypomnienie aktualnych wytycznych wydaje się autorom niniejszej pracy szczególnie ważne w Polsce, gdzie odsetek stosowania gotowych preparatów złożonych jest bardzo niski w porównaniu z krajami Europy Zachodniej i Stanami Zjednoczonymi. Szersze stosowanie, wcześniejsze włączenie,



**Rycina 1.** Algorytm farmakoterapii nadciśnienia tętniczego oparty na gotowych połączeniach leków  
**Figure 1.** Algorithm of antihypertensive therapy based on fixed-dose combinations

jak i rozpoczynanie terapii od preparatów złożonych powinno się zatem wiązać z poprawą skuteczności leczenia hipotensyjnego w Polsce.

## Piśmiennictwo

- Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049–2051.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press. Suppl.* 2005; 2: 10–16.
- Fine L.J., Cutler J.A. Hypertension and the treating physician: understanding and reducing therapeutic inertia. *Hypertension* 2006; 47: 319–320.
- Kardas P. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przyczyną nieskuteczności terapii. *Pol. Merk. Lek.* 2003; 9: 732–735.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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 Eu-

- ropean Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122 (3): 290–300.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
- Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. 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.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. i wsp. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861–869.
- Patel A. and ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
- Arima H., Chalmers J., Woodward M. i wsp. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of re-

- current stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1201–1208.
14. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
15. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
16. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
17. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. i wsp. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.
18. Bakris G., Molitch M., Zhou Q. i wsp. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J. Cardiometab. Syndr.* 2008; 3: 18–25.
19. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. A calcium antagonist *v.* a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
20. Palatini P., Benetos A., Grassi G. i wsp. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J. Hypertens.* 2006; 24: 603–610.
21. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
22. Chen J.M., Heran B.S., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD007187
23. Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. i wsp. for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439.
24. Siragy H.M. Improving vascular function in hypertension: potential benefits of combination therapy with amlodipine and renin–angiotensin–aldosterone system blockers. *Hel. J. Hypertens.* 2010; 28: 2–8.
25. Liu L., Zhang Y., Liu G., Li W., Zhang X., Zanchetti A. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
26. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. i wsp. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) — a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422–2427.
27. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 547–553.
28. Burgess E., Muirhead N., Rene de Cotret P., Chiu A., Pichette V., Tobe S. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 893–900.
29. Retraction-Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1226.
30. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B., Hollenberg N.K. AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2433–2446.
31. Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym — rok 2008. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Naciśnienie Tętnicze* 2008; 12 (supl. C): 5–30.
32. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F., Laville M., Duru G., Andrejak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2379–2386.
33. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K., Wong C.J., Nelson S.A., Feagan B.G. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension. A cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
34. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.