

# Leczenie skojarzone — leki łączone w skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego

## Combination Treatment — Fixed Combinations in Effective Blood Pressure Control

### Summary

The strong theoretical reasons support the expectations that combination drug therapy in hypertension might be better than monotherapy. After the publication of the HOT study, the desirable diastolic blood pressure in hypertensives has dropped to between 80 and 85 mm Hg. The achievement of such low levels of blood pressure requires combination therapy in the majority of hypertensives. Combination therapy is set to become standard practice in the management of hypertension, so it is now appropriate to consider the principles involved in this kind of treatment. The following article reviews the features that make combination therapy — fixed combinations valuable.

**key words:** hypertension treatment, combination therapy, fixed-dose combinations, efficacy of treatment

*Arterial Hypertension* 2000, vol. 4, no 1, pages 39–46.

---

Medycyna jest sumą kolejnych i przeczących sobie wzajemnie błędów popełnianych przez lekarzy.

Marcel Proust

*W poszukiwaniu straconego czasu*

---

### Wstęp historyczny

Obchodzone parę lat temu stulecie wykrycia zjawiska nadciśnienia tętniczego, nawiązujące do publikacji Riva-Rocciego z 1896 roku w *Gazetta Medica di Torino* opisującej sfigmomanometr, przyczyniło się

do pogłębienia refleksji nad osiągnięciami pionierów, obecnym stanem wiedzy i perspektywami rozwoju nauki o nadciśnieniu [1]. Historia rozwoju leczenia nadciśnienia tętniczego odzwierciedla postęp w poznawaniu mechanizmów patofizjologicznych prowadzących do wzrostu wysokości ciśnienia tętniczego. Podsumowaniem prób i błędów w terapii nadciśnienia tętniczego w pierwszym 50-leciu mijającego wieku mogą być słowa Prousta zacytowane z jego arcydzieła, natomiast ostatnie 30 lat przyniosło istotne osiągnięcia we wprowadzaniu nowych leków hipotensyjnych i kolejne koncepcje ich stosowania.

Jeszcze dwadzieścia parę lat temu eksperci zalecali uzyskanie dobrego efektu hipotensyjnego za pomocą jednego preparatu, głównie przez zwiększanie dawki. Potem podjęto decyzję o dołączaniu drugiego leku lub wyborze nowego preparatu. Podstawy takiego postępowania zawarte były w I amerykańskim raporcie JNC z 1977 roku, proponującym terapię stopniowaną [2]. Pierwszy stopień terapii polegał na zastosowaniu pojedynczego leku z grupy tiazydów, drugi stopień opierał się na włączeniu propranololu bądź metyldopy lub rezerpiny do tiazydu, w trzecim stopniu terapii dołączano kolejny lek — hydralazyne a w czwartym — guanetydynę [2]. U znacznej części pacjentów wdrożenie tych zaleceń prowadziło do istotnego zmniejszenia podwyższonego ciśnienia tętniczego. Jednym z efektów realizacji takiego modelu terapii nadciśnienia było bardzo częste (w dużych próbach klinicznych i w powszechnej praktyce lekarskiej) stosowanie dużych i maksymalnych dawek diuretyków oraz propranololu, nawet 10-krotnie przewyższających dawki zalecane obecnie. Przykładowo w badaniu MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*) podawano hydrochlorotiazyd — do 200 mg/dobę, chlortalidon — 200 mg/dobę, w badaniu HDFP (*Hypertension Detection and Follow-up Program*) hydrochlorotiazyd — do 100 mg/dobę, a w *Australian Trial* — chlortalidon aż do 1000 mg/dobę. W Anglii propranolol stosowano dość często

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz  
I Klinika Chorób Serca  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel./faks: (058) 346–12–01

— do 3 g na dobę! [3]. Konsekwencją takiej metody leczenia było nadmiernie częste występowanie działań niepożądanych oraz mierna współpraca ze strony pacjentów i przerywanie przez nich przyjmowania leków [4].

Niezadowolające wyniki w praktyce klinicznej oraz wzrost liczby nowych preparatów i klas leków hipotensyjnych sugerowały zmianę metody. W wypadku małej skuteczności w pierwszym etapie terapii nadciśnienia w JNC IV z 1988 roku odstąpiono od zalecania intensyfikacji leczenia poprzez zwiększanie dawki tiazydów w monoterapii na rzecz wyboru leku z innej klasy, ale stosowanego także w monoterapii przed przystąpieniem do próby łączenia leków w terapii skojarzonej [5]. Oczywiście wiązało się to dość często z definitywnym odstawianiem jednego leku hipotensyjnego i stosowaniem nowego leku z innej klasy w celu osiągnięcia lepszej skuteczności hipotensyjnej wybranej monoterapii lub uniknięcia działań niepożądanych. Badania Jonesa i wsp. [6] wykazały, że u ponad 50% leczonych chorych na nadciśnienie (37 643 pacjentów leczonych w Anglii między październikiem 1992 r. a wrześniem 1993 r.) po 6 miesiącach od zapisania nowego leku lub rozpoczęcia terapii hipotensyjnej dochodzi do zmiany leku, a czasem do przerwania leczenia, bez względu na klasę pierwszego próbowanego leku (częstość odstawiania: diuretyki — 59%,  $\beta$ -blokery — 51%, antagoniści wapnia — 59%, inhibitory konwertazy — 55%). Badacze ci sugerowali, że tak wysoki procent odstawiania jednego leku i zamiany na inny preparat mógł być wynikiem częstego występowania działań niepożądanych lub zbyt małej skuteczności hipotensyjnej preparatów wybranych w pierwszej kolejności [6].

Ostatnie lata przyniosły istotną zmianę podstawowych zasad w postępowaniu terapeutycznym (tab. I). Jeszcze na przełomie lat 80. i 90. u 2/3 chorych stosowano monoterapię hipotensyjną, obecnie prawie

co drugiemu pacjentowi zaleca się już terapię złożoną, co potwierdzają między innymi wielkie próby kliniczne (terapia złożona w MRC II u 51% chorych, w STOP u 66% a w IPPPSH u 70%) [7, 8].

Obecnie prowadzone badania naukowe dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego przestały koncentrować się na problemie, czy i kogo leczyć. Głównym zagadnieniem staje się pytanie, jak leczyć nadciśnienie, aby uzyskać jego normalizację, korygując jednocześnie towarzyszące niehemodynamiczne czynniki ryzyka. Na zakończenie tego historycznego wstępu warto przypomnieć o stosowaniu w latach 60. i 70. gotowych preparatów złożonych, składających się z rezerpiny i hydrochlorotiazidu, czasem łącznie z hydralazyną [3]. Pojawienie się nowych klas leków hipotensyjnych zdecydowanie zmniejszyło zainteresowanie tymi pierwszymi lekami złożonymi.

### Skuteczność monoterapii i leczenia skojarzonego

Wyniki badań Jonesa i wsp. są zbieżne z pracami oceniającymi skuteczność leków hipotensyjnych w monoterapii na podstawie tradycyjnego pomiaru ciśnienia tętniczego. Zwykle oscyluje ona wokół 50% w dobrze zaplanowanych i kontrolowanych próbach klinicznych, bez względu na klasę preparatu [9]. W wypadku stosowania do oceny skuteczności hipotensyjnej monoterapii całodobowego monitorowania ciśnienia wskaźnik ten obniża się nawet do 30% [10]. Nadciśnienie jest chorobą wieloczynnikową, wielka zmienność obrazu klinicznego uzasadnia heterogenność reakcji hipotensyjnej oraz tłumaczy, dlaczego zadowalającą skuteczność terapeutyczną pojedynczego leku można obserwować najwyżej u połowy leczonych pacjentów [11]. Przeciętnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe obniża się w monoterapii o 4–8% wartości wyjściowej. U pacjenta z ciśnieniem 160/95 mm Hg oznacza to w przybliżeniu redukcję rzędu 7–13 mm Hg ciśnienia skurczowego i 4–8 mm Hg rozkurczowego. Takie obniżenie wysokości ciśnienia może być wystarczające u pacjentów z I stopniem nadciśnienia tętniczego, natomiast w wypadku nadciśnienia wyższego stopnia wymagane jest obniżenie ciśnienia rzędu 20/10 mm Hg, czego zwykle w monoterapii nie można uzyskać. Niestety, często lekarze nie zdają sobie sprawy, że nie dysponują tak silnie działającymi lekami, aby u większości osób z nadciśnieniem uzyskać docelowe wartości ciśnienia w monoterapii ambulatoryjnej. Niepowodzenie w osiągnięciu docelowego ciśnienia zbyt często tłumaczymy niewystarczającą współpracą ze strony pacjentów [12]. Warto przypomnieć, że optymalne lub prawidłowe ciśnienie wśród

**Tabela I** Podstawowe zasady leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego

**Table I** Basic principles of pharmacological hypertension treatment

Rozpocząć od najmniejszej dawki (minimalizacja działań niepożądanych)
Skorzystać z odpowiedniego leczenia skojarzonego maksymalizacja efektu hipotensyjnego minimalizacja działań niepożądanych
Zmienić klasę leku lub zastosować lek łączony, jeśli pierwszy lek jest nieskuteczny lub źle tolerowany
Wybierać leki długo działające (24 h i dłużej) dawkowane raz na dobę.

młodych pacjentów i osób w wieku średnim, szczególnie u chorych na cukrzycę, to wartości nieprzekraczające 130/85 mm Hg [7, 8]. Znacznie korzystniejsza jest od kilku lat sytuacja w wypadku leczenia hipercholesterolemii, dzięki stosowaniu w monoterapii statyn u większości pacjentów można uzyskać docelowe wartości stężenia cholesterolu.

Przez wiele lat proponowane metody leczenia nadciśnienia tętniczego były nieskuteczne, ponieważ nawet w kontrolowanych próbach klinicznych prawidłowe wartości ciśnienia uzyskiwano u 25–50% leczonych farmakologicznie pacjentów [3, 13, 14]. W powszechnej praktyce lekarskiej skuteczność ta jest jeszcze niższa, waha się od zaledwie 6% w populacji angielskiej do 27% wśród Amerykanów [15, 16]. Nasze własne badania wstępne, przeprowadzone w 1999 roku na populacji polskiej, sugerują, że tylko 6–7% leczonych farmakologicznie pacjentów osiąga wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. Wartości procentowe odnoszące się do oceny skuteczności leczenia nadciśnienia oczywiście zależą również od przyjętego kryterium uznania ciśnienia za prawidłowe, obecnie jest to wartość ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg, a dawniej poniżej 160/95 mm Hg [7, 8].

Zastosowanie terapii złożonej zwykle pozwala na obniżenie ciśnienia o 8–15% [15, 16]. U pacjenta z wyjściowym ciśnieniem 160/95 mm Hg oznacza to redukcję ciśnienia skurczowego rzędu 12–22 mm Hg i ciśnienia rozkurczowego o 7–14 mm Hg. Wyniki badania HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) dostarczyły dowodów, że racjonalne skojarzenie leków hipotensyjnych (bloker kanału wapniowego z inhibitorem konwertazy i/lub  $\beta$ -blokerem, w razie konieczności uzupełniony diuretykiem) pozwala w ponad 90% uzyskać obniżenie ciśnienia rozkurczowego do wartości mniejszych od 90 mm Hg [17]. W porównaniu z wyjściowym średnim ciśnieniem rozkurczowym 105 mm Hg wśród 19 000 leczonych pacjentów końcowe wartości średnie kształtowały się w granicach 81–85 mm Hg. Badanie HOT ujawniło również nieskuteczność monoterapii w uzyskiwaniu docelowego ciśnienia rozkurczowego 80 mm Hg, ponieważ aż u 3/4 pacjentów konieczna była terapia skojarzona z dwóch lub trzech leków.

### **Konieczność uzyskania docelowych wartości ciśnienia**

Od końca lat 60. wiadomo, dzięki kontrolowanym próbom klinicznym, że farmakologiczne obniżanie nawet łagodnie lub umiarkowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko powikłań narządowych i przedwczesnego zgonu [2, 18]. Jak wyka-

zała analiza skuteczności leczenia w dużym ośrodku klinicznym w Glasgow, u większości osób z nadciśnieniem, mimo terapii obniżającej ciśnienie, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nadal jest 2- lub 3-krotnie większe w porównaniu z osobami w tym samym wieku bez nadciśnienia [19]. Jedną z przyczyn jest poprzestanie na istotnym obniżeniu ciśnienia bez osiągnięcia prawidłowych jego wartości oraz możliwe niepożądane działanie leków, zwiększające natężenie niehemodynamicznych czynników ryzyka [13, 14]. Dysponujemy obecnie dowodami świadczącymi o korzystnym efekcie prewencyjnym obniżania ciśnienia do wartości docelowych w sposób bezpieczny i możliwy do uzyskania u większości chorych, a jednocześnie mamy świadomość, że u ponad 2/3 pacjentów z nadciśnieniem, pomimo leczenia farmakologicznego, wartość ciśnienia przekracza 140/90 mm Hg [7, 8, 17].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami ekspertów (JNC VI z 1997 r. oraz WHO/ISH z 1999 r.) docelowe wartości ciśnienia, jakie musimy osiągnąć w trakcie terapii farmakologicznej nadciśnienia, powinny być niższe od 140/90 mm Hg [7, 8]. Wartości te mogą być nawet niższe w przypadku pacjentów ze szczególnie wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, na przykład u chorych na cukrzycę. Obecne stanowiska ekspertów podkreślają jednocześnie możliwość uzyskania zalecanych wartości ciśnienia poprzez stosowanie terapii złożonej z dwóch lub więcej klas leków oraz preparatów będących trwałą kombinacją średnich lub małych dawek różnych klas leków [7, 8]. Ułatwia to i istotnie przyspiesza osiąganie optymalnego ciśnienia w porównaniu z monoterapią sekwencyjną, wymagającą znacznie dłuższego czasu na poszukiwanie metodą prób i błędów skutecznego preparatu hipotensyjnego dla danego pacjenta [20, 21]. Zalecenia te znalazły potwierdzenie w wynikach wspomnianego wyżej badania HOT, które wykazało, że u zdecydowanej większości pacjentów możliwe i korzystne jest osiągnięcie docelowych, niskich wartości ciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe 80–85 mm Hg), ale związane jest to z koniecznością zastosowania terapii skojarzonej z dwóch a nawet trzech i więcej leków [17]. Oczywiście, terapia złożona lub lek łączony powinny być w pierwszej kolejności stosowane u pacjentów z definitywnym nadciśnieniem, a bardzo ostrożnie u osób z granicznym wzrostem ciśnienia tętniczego, jeśli istnieją wskazania do farmakologicznej terapii hipotensyjnej [7, 8]. W wypadku niewielkiego wzrostu ciśnienia wystarczająca może być monoterapia.

Niestety, mimo potwierdzenia korzyści związanych z uzyskaniem prawidłowych wartości ciśnienia, w codziennej praktyce lekarskiej uzyskuje się docelowe wartości ciśnienia u zdecydowanej mniejszości

chorych. Istnieje wiele powodów tej zbyt małej skuteczności terapii hipotensyjnej. Należy do nich niezadowolająca współpraca ze strony pacjenta, będąca między innymi wynikiem działania niepożądanego leków hipotensyjnych, które występuje często z powodu stosowania zbyt dużych dawek [22, 23]. Efektywne osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia utrudnia także niewystarczająca świadomość ryzyka związanego z podwyższonym ciśnieniem tętniczym wśród pacjentów oceniających swój stan zdrowia jako bardzo dobry. Zaniżona skuteczność leczenia hipotensyjnego wynika również częściowo z niezbyt agresywnego leczenia stosowanego przez lekarzy, usatysfakcjonowanych pewnym obniżeniem wysokich wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego dzięki zaordynowanej terapii farmakologicznej i rezygnujących z prób dalszego obniżania ciśnienia do wartości obecnie przyjętych za prawidłowe [13, 14]. Środowisko lekarskie powinno więc podjąć wysiłek edukacyjny w celu podniesienia poziomu wiedzy na temat korzyści płynących z normalizacji ciśnienia tętniczego, która czasem może się wiązać z drastycznym obniżeniem jego wyjściowych wartości. Dawne obawy z tym związane, wynikające głównie z możliwości terapeutycznych, mechanizmów działania dostępnych preparatów hipotensyjnych oraz zasad ich stosowania (np. duże dawki), uzasadniały ostrożność dotyczącą szybkości i wielkości spadku ciśnienia tętniczego [22, 23]. Obecnie jednak wiemy, że osiągnięcie tak „niskich” z historycznej perspektywy wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, uważanych obecnie za optymalne i prawidłowe, jest bezpieczne i nieuzasadniona jest nadmierna ostrożność prowadząca u większości osób z nadciśnieniem do zaniechania osiągnięcia wartości zalecanych.

### Zalety i wady leków łączonych

Panujący przez wiele lat sceptycyzm, dotyczący stosowania gotowych kombinacji leków hipotensyjnych, w ostatnich latach ustępuje powoli ostrożnemu optymizmowi wraz z pojawieniem się preparatów z racjonalnie dobranymi składnikami w małych i średnich dawkach [24–26]. Sumowanie mechanizmów hipotensyjnych poszczególnych składników o różnym punkcie uchwytu może znacznie zwiększyć skuteczność hipotensyjną gotowej kombinacji leków [23]. Szczególnie cenne może być blokowanie przez jeden ze składników aktywacji homeostatycznych mechanizmów przeciwdziałających obniżeniu ciśnienia związanych z działaniem drugiego składnika. Przykładem może być wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron przez diuretyk i hamowanie aktywności tego układu przez inhibitor

enzymu konwertującego. Cenne jest również przeciwnie działanie na bilans potasowy obu klas leków oraz łagodzenie zaburzeń metabolicznych wywołanych diuretykami przez inhibitory konwertazy. Podobnie aktywacja centralnego układu sympatycznego przez niektóre blokery kanałów wapniowych i zmniejszanie tej stymulacji przez inhibitory enzymu konwertującego jest argumentem przemawiającym za łączeniem tych klas leków hipotensyjnych.

Istotną zaletą terapii hipotensyjnej lekiem łączonym jest możliwość podawania skutecznego preparatu hipotensyjnego raz dziennie, co może znacznie poprawić współpracę z pacjentem. Zwiększanie liczby ordynowanych leków oraz skomplikowany schemat ich przyjmowania zniechęcają pacjentów do systematycznego leczenia. Prostota zalecenia ma zasadnicze znaczenie w akceptacji leczenia przez pacjentów z przewlekłymi schorzeniami, do których należy nadciśnienie tętnicze (tab. II) [7, 8].

Korzyści ze stosowania trwałych połączeń małych dawek leków wynikają głównie z maksymalizacji efektu hipotensyjnego i minimalizacji działań niepożądanych elementów składowych. Stosowanie gotowych kombinacji leków hipotensyjnych ma więc niewątpliwie racjonalne uzasadnienie [26]. Amerykański VI raport JNC z 1997 roku wymienił już 29 gotowych kombinacji leków zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych [7].

Należy się jednak liczyć z nadmierną reakcją hipotensyjną w pewnej grupie chorych, bardziej wrażliwych na terapię złożoną, jeśli gotowa kombinacja leków zostanie zastosowana jako lek pierwszego rzutu. Krytycy podkreślają również możliwość wystąpienia działań niepożądanych, przypisywanych jednemu ze składników trwałego połączenia leków, zmuszającą do odstawienia skutecznego preparatu złożonego. Sytuacja ta może się zmienić, jeśli w preparatach

**Tabela II** Korzyści ze stosowania leków łączonych

**Table II** Advantages of fixed-dose combination therapy

Wygodne dla lekarza i pacjenta
Zazwyczaj tańsze w połączeniu niż oddzielnie
Wzmacniające działanie hipotensyjne efekt sumowania lub synergizm hamowanie reakcji hipertensyjnych po obniżeniu ciśnienia
Zwiększające skuteczność hipotensyjną i prewencję powikłań
Zmniejszające natężenie działań niepożądanych w wyniku zmniejszenia dawek komponentów korygujące działanie składników
Zapewniające lepszą współpracę pacjenta
Skuteczniejsze w wybranych populacjach

łączonych zastosowane będą małe dawki leków, minimalizujące ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [23, 24]. Takim preparatem może być Ziac (kombinacja bisoprololu w dawce 2,5 mg i hydrochlorotiazynu 6,25 mg) lub Noliprel (peryndopryl 2 mg i indapamid 0,625 mg) [7]. Szczególnie ten drugi preparat, ze względu na brak występowania nadmiernej wczesnej reakcji hipotensyjnej, może być stosowany jako lek pierwszego rzutu i zwiększyć współpracę ze strony pacjenta [27, 28]. Niektórzy wskazują na możliwe istotne różnice farmakokinetyczne między składnikami, utrudniające dobór dawek składników oraz wybór schematu dawkowania leku [29]. Jednak ostatnio od dobrego leku hipotensyjnego wymaga się, aby jego siła działania była równomiernie rozłożona w ciągu całej doby po podaniu pojedynczej dawki, co powinno minimalizować różnice farmakokinetyczne między nowymi preparatami, które w przypadku starszych leków mogły być dość znaczne [7, 8]. Wielu lekarzy jeszcze niebyłoby chętnie zalecało stosowanie trwałego połączenia leków, usprawiedliwiając takie postępowanie między innymi brakiem możliwości dostosowania dawek poszczególnych leków do subiektywnych potrzeb pacjenta. Dotyczy to szczególnie chorych, u których istnieją inne niż nadciśnienie wskazania do stosowania jednego ze składników. Na przykład chory z dusznicą bolesną może wymagać znacznie większej dawki leku blokującego receptory  $\beta$  od dawki zastosowanej w trwałym połączeniu [29]. Istnieją sytuacje kliniczne stanowiące względne bądź bezwzględne przeciwskazania do stosowania określonych leków; stosowanie trwałego połączenia leków wymaga zwiększonej czujności lekarza, ponieważ lista przeciwwskazań do podawania preparatu skojarzonego może być znacznie dłuższa w porównaniu z monoterapią [23]. Gotowe preparaty łączone mogą istotnie zwiększyć wskaźnik skuteczności leczenia nadciśnienia w skali populacyjnej, nie tylko dzięki większej hemodynamicznej skuteczności gotowej kombinacji leków, ale i dzięki poprawie współpracy między pacjentem i lekarzem. Synergistyczne działanie składników w terapii złożonej lub w leku łączonym pozwala na uzyskanie silnego efektu hipotensyjnego po zastosowaniu względnie niewielkich dawek poszczególnych składników, co znacznie zmniejsza ryzyko narażenia pacjenta na działania niepożądane i zapewnia dobrą współpracę ze strony pacjenta. Trzeba jeszcze raz podkreślić, że głównym uzasadnieniem zastosowania terapii złożonej jest możliwość zdecydowanego obniżenia podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i osiągnięcie wymaganej skuteczności terapeutycznej u większości leczonych chorych [17]. Jednoznaczne określenie wartości terapii złożonej lub stosowania le-

**Tabela III** Wymagania dotyczące racjonalnego doboru składników w trwałym połączeniu leków hipotensyjnych

**Table III** Requirements for a rational selection of antihypertensive drugs in fixed-dose combination

Różne i uzupełniające się mechanizmy działania
Każdy składnik istotnie obniża ciśnienie
Skuteczność leku złożonego większa niż pojedynczego składnika
Dawkowanie preparatu adekwatne względem: biodostępności braku niepożądanego interakcji wielkości dawki (mniejsze niż w monoterapii)
Skuteczność hipotensyjna u ponad 50% pacjentów
Doświadczenie w stosowaniu poszczególnych składników wśród lekarzy

ków łączonych oraz wykazanie jej wyższości nad monoterapią w leczeniu nadciśnienia wymaga jednak przeprowadzenia w przyszłości prospektywnych, randomizowanych prób klinicznych (tab. III).

Oczywiście nie wszystkie kombinacje różnych klas leków hipotensyjnych są równie skuteczne, dobrze tolerowane lub racjonalnie dobrane z punktu widzenia farmakodynamicznego i uwzględniającego różne mechanizmy działania [23]. Nie jest również uzasadnione jednoczesne podawanie leków o tym samym mechanizmie działania. Istotnym elementem przemawiającym za terapią skojarzoną i stosowaniem leków łączonych powinny być względy ekonomiczne. Organy administracji rejestrujące leki i decydujące o wielkości odpłatności powinny skłaniać przemysł farmaceutyczny do takiej kalkulacji kosztów, aby trwałe połączenie leków było tańsze od sumy cen składników.

### Priorytety w stosowaniu skojarzonego leczenia hipotensyjnego

Szczególnie trudnym zadaniem jest obniżenie ciśnienia do zalecanych wysokości wśród osób chorych na cukrzycę. Jak wynika jednak z badania UKPDS i HOT, zastosowanie terapii złożonej z dwóch (lub w razie konieczności z trzech i więcej preparatów hipotensyjnych) umożliwia uzyskanie docelowych wartości ciśnienia u większości chorych na cukrzycę z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym [17, 30]. Wcześniejsze rozpoczęcie terapii farmakologicznej u osób z wysokim ryzykiem powikłań, zgodnie z najnowszymi zaleceniami ekspertów, może ułatwić osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Niezwykle istotny jest właściwy wybór pierwszego preparatu lub terapii złożonej (ewentualnie trwałego

**Tabela IV** Racjonalne skojarzenia trwałego łączenia leków hipotensyjnych**Table IV** Rational fixed-dose antihypertensive combinations

Diuretyk + inhibitor konwertazy angiotensyny
Diuretyk + antagonist angiotensyny II
Diuretyk + $\beta$ -bloker
Bloker kanału wapniowego (grupa dihydropirydyny) + $\beta$ -bloker
Bloker kanału wapniowego + inhibitor konwertazy

połączenia leków) w celu zapewnienia nie tylko wymaganej skuteczności hipotensyjnej, ale także najlepszej ochrony przed rozwojem powikłań narządowych i normalizacji czynnościowo-strukturalnej układu sercowo-naczyniowego [31]. Celem leczenia hipotensyjnego powinno być nie tylko zmniejszenie śmiertelności i częstości powikłań, ale również osiągnięcie tych celów bez pojawiania się działań niepożądanych leków oraz niekorzystnych zmian jakości życia pacjentów [7, 8]. Wybór terapii zależny jest również od jednoczesnego występowania różnych czynników ryzyka i powikłań narządowych. Metoda leczenia nadciśnienia, poza efektem hipotensyjnym, powinna zmierzać do korekcji innych, szczególnie metabolicznych czynników ryzyka, unikając ich nasilenia. Chorymi, którzy wymagają szczególnie rozważnego doboru leków, są pacjenci z cukrzycą, ponieważ należy brać pod uwagę wpływ preparatu na kontrolę glikemii, zmiany progu subiektywnego odczuwania hipoglikemii, zwolnienie normalizacji glikemii w trakcie hipoglikemii, zaburzenia lipidowe, impotencję, niedociśnienie ortostatyczne i zaburzenia przepływu obwodowego [30]. Wiadomo, że duże dawki diuretyków tiazydowych podwyższają stężenie glukozy, zwiększają oporność insulinową, nasilają dyslipidemię, podwyższają stężenie kwasu moczowego oraz obniżają stężenie potasu i magnezu, narażając chorego na groźne zaburzenia rytmu lub nagły zgon. Jednak obecnie zalecane małe dawki tiazydów w minimalnym stopniu związane są z wyżej wymienionymi zaburzeniami metabolicznymi. Trzeba pamiętać, że należący do klasy diuretyków indapamid jest neutralny metabolicznie i może być cennym składnikiem terapii złożonej, szczególnie u pacjentów z cechami zespołu polimetabolicznego. Beta-blokery stosowane w zalecanych dawkach w leczeniu nadciśnienia podwyższają stężenie glukozy, zmniejszają wrażliwość na insulinę, zwiększają ryzyko rozwoju cukrzycy oraz mogą wywołać zaburzenia lipidowe i spowodować przyrost masy ciała. Inhibitory enzymu konwertującego, blokery receptora angioten-

syny II oraz blokery kanałów wapniowych nie wykazują żadnego z wyżej wymienionych działań niepożądanych. Często stosuje się je w terapii złożonej lub w lekach łączonych zalecanych w leczeniu nadciśnienia w cukrzycy, ponieważ w tej sytuacji klinicznej wymagana jest duża skuteczność hipotensyjna nieobciążona działaniami niepożądanymi [7, 8]. Skuteczne leczenie nadciśnienia w cukrzycy wymaga więc najczęściej zastosowania terapii złożonej lub leku łączonego [30].

W wypadku chorych na nadciśnienie współistniejącym z niewydolnością krążenia naturalnym połączeniem jest kombinacja diuretyku i inhibitora konwertazy angiotensyny. Pamiętać jednak należy o możliwej nadmiernej reakcji hipotensyjnej w pierwszym okresie stosowania takiego skojarzenia leków, szczególnie u osób w wieku podeszłym. W tym wypadku należy więc wybierać leki niepowodujące znacznej hipotensji w początkowym okresie leczenia, a szczególnie po pierwszej dawce [32]. Kolejną klasą leków, jaką musimy uwzględnić w skojarzonym leczeniu nadciśnienia u chorego z niewydolnością krążenia, są  $\beta$ -blokery. W przypadku chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i nadciśnieniem tętniczym dobrym skojarzeniem może być łączenie diuretyku z blokerem kanału wapniowego. Wydaje się, że terapia skojarzona i/lub leki łączone będą szczególnie korzystne w prewencji powikłań sercowych i nerkowych, ze względu na uzupełniające się mechanizmy protekcyjnego działania możliwych do zastosowania kombinacji leków.

Kolejnym problemem wymagającym rozważenia przy wyborze leków do terapii złożonej (lub leku łączonego) jest stabilność efektu hipotensyjnego oraz czas trwania skutecznego obniżenia ciśnienia tętniczego. Zdecydowana większość leków hipotensyjnych może działać addytywnie w obniżaniu ciśnienia; bardzo rzadko można się spodziewać synergizmu poszczególnych składników w terapii złożonej nadciśnienia, co może ułatwić przewidywanie wielkości bezpiecznego efektu terapeutycznego [22]. Nie ma dowodów wskazujących na istotne różnice w wielkości efektu hipotensyjnego między różnymi kombinacjami leków łączonych (terapii złożonej), jednak uwzględnienie całkowitego ryzyka powikłań u danego pacjenta, cech uszkodzenia narządów lub chorób towarzyszących pozwala na odpowiedni dobór leków, które przynoszą więcej korzyści wynikających nie tylko z obniżenia ciśnienia. Mamy coraz więcej dowodów świadczących o przewadze leczenia zapewniającego długotrwały efekt hipotensyjny w ciągu doby (przy podawaniu jednej dawki preparatu), połączony ze stabilnym obniżaniem ciśnienia tętniczego w ciągu całego okresu dawkowania lub nawet wydłużonego ponad jedną dobę. Ma to szczególnie duże znaczenie w przy-

padku niezamierzonego pominięcia przez chorego jednej dawki leków (tabletki preparatu łączonego) [7, 8].

Podsumowując, należy podkreślić, że zastosowanie terapii złożonej lub gotowych preparatów łączonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego powinno w decydującym stopniu przyczynić się do wyraźnego zwiększenia w Polsce drastycznie niskiego odsetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości ciśnienia tętniczego.

## Streszczenie

Istnienie niepodważalnych argumentów teoretycznych uzasadnia oczekiwania związane z lepszą, w porównaniu z monoterapią, skutecznością leczenia nadciśnienia tętniczego dzięki zastosowaniu terapii skojarzonej. Publikacja wyników badania HOT spowodowała obniżenie docelowego ciśnienia tętniczego rozkurczowego w leczeniu nadciśnienia do wartości 80–85 mm Hg. Uzyskanie takiego obniżenia ciśnienia tętniczego wymaga zastosowania u większości pacjentów terapii skojarzonej. Skoro terapia skojarzona staje się standardowym postępowaniem w leczeniu nadciśnienia tętniczego, warto rozważyć jej podstawowe zasady. W niniejszym omówieniu przedstawione zostaną własności terapii skojarzonej i leków łączonych stanowiące o jej wysokiej wartości.

**słowa kluczowe:** leczenie nadciśnienia, terapia skojarzona, leki łączone, skuteczność leczenia  
*Nadciśnienie Tętnicze* 2000, tom 4, nr 1, strony 39–46.

## Piśmiennictwo

1. Arakawa K., Hamet P.: Przedmowa. W: Postela-Vinaya N. red. Stulecie nadciśnienia tętniczego. Via Medica, Gdańsk 1998.
2. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 1977, 237, 255–261.
3. Moser M.: Myths, Misconceptions, and Heroics. The story of the Treatment of Hypertension From the 1930's. Le Jacq Communications. Inc. 1997.
4. Weber M.A.: Strategies for Improving Blood Pressure Control. AJH 1998, 11, 85–87.
5. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (IV). Arch. Int. Med. 1988, 148, 1023–1038.
6. Jones J.K., Gorkin L., Lian J.F., Staffa J.A., Fletcher A.P.: Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. Br. Med. J. 1995, 311, 293–295.
7. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). Arch. Intern. Med. 1998, 157, 2413–2446.
8. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens. 1999, 17, 151–183.
9. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. i wsp.: Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. N. Engl. J. Med. 1993, 328, 914–921.
10. A Consensus View on the Technique of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Participants in The Fourth International Consensus Conference on 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (min. A. Rynkiewicz). Hypertension 1995, 26 (część 1), 912–918.
11. Sever P.: The heterogeneity of hypertension: Why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug? J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998, 31, S1–S4.
12. Brunner H.R., Menard J., Waebre B. i wsp.: Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and fixed-dose combinations. J. Hypertens. 1990, 8, 3–11.
13. Hosie J., Wiklund I.: Managing hypertension in general practice: can we do better? J. Hum. Hypertens. 1995, 9, 515–518.
14. Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C. i wsp.: Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. NEJM 1998, 339, 1957–1963.
15. Burt V.L., Whelton P., Rocella E.J. i wsp.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and nutrition examination surveys 1998–1991. Hypertension 1995, 25, 305–313.
16. Colhoun H.M., Dong W., Poulter N.R.: Blood pressure screening, management and control in England: results from the Health Survey for England 1994. J. Hypertens. 1998, 16, 747–752.
17. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998, 351, 1755–1762.
18. Collins R., MacMahon S.: Blood Pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease. Br. Med. Bull. 1994, 50, 272–298.
19. Isles C.G., Walker L.M., Beevers G.D. i wsp.: Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. J. Hypertens. 1986, 4, 141–156.
20. Zanchetti A.: Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. Eur. Heart. J. 1999, 1, supl. L, L5–L9.
21. Kaplan N.M., Sever P.S.: Combination Therapy: A key to Comprehensive Patient Care. Am. J. Hypertension. 1997, 10, 127S.
22. Fenichel R.C., Lipicky R.J.: Combination products as first-line pharmacotherapy. Arch. Intern. Med. 1994, 154, 1429–1430.
23. Dollery C.T.: Pharmacological basis for combination therapy of hypertension. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1977, 17, 311–323.
24. Oster J.R., Epstein M.: Fixed-dose combination medications for the treatment of hypertension: a critical review. J. Clin. Hypertens. 1987, 3, 278–293.
25. Prisant M.L., Weir M.R., Papadementriou V. i wsp.: Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am. Heart. J. 1995, 130, 359–366.
26. Sica D.A.: Fixed-dose combination antihypertensive drugs. Do they have a role in rational therapy? Drugs 1994, 48, 16–24.

27. Chalmers J.: Efficacy and acceptability of the fixed low-dose peridopril-indapamide combination as first-line therapy in hypertension. *Eur. Heart. J.* 1999, 1, supl L, L2–L25.
28. McClellan K.J., Markham A.: Peridopril 2mg/Indapamid 0.625 mg. Fixed Low-Dose Combination. *Drugs* 1999, 58(2), 297–302.
29. Weaber B., Brunner HR.: Combination Antihypertensive Therapy: Does It Have a Role in Rational Therapy? *Am. Heart. J.* 1997, 10, 131S–137S.
30. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br. Med. J.* 1998, 317, 703–713.
31. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Colson L.R. i wsp.: A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 1461–1468.
32. Staesen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp.: for the Systolic Hypertension-Europe (Sys-Eur) Trial Investigators. Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isoleted Systolic Hypertension in the elderly. *Lancet* 1997, 350, 757–764.