

Czy złożone leki hipotensyjne są alternatywą dla monoterapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia?

Are fixed dose antihypertensive combinations an alternative to monotherapy in stage 1 hypertension?

Marzena Chrostowska

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze to główny czynnik ryzyka zgonów na świecie, przed paleniem tytoniu oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Kontrola ciśnienia tętniczego ciągle pozostaje niezadowalająca (w Polsce $\leq 30\%$), dlatego wciąż są poszukiwane metody polepszenia kontroli podwyższonych wartości ciśnienia. Jedną z nich jest modyfikacja strategii leczenia farmakologicznego polegająca na położeniu większego nacisku na terapię preparatami złożonymi.

Skuteczność monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia bez powikłań narządowych i chorób współistniejących ocenia się na około 50%. Podkreśla się, że skojarzenie dwóch leków z różnych grup pozwala osiągnąć lepszy efekt hipotensyjny niż zwiększanie dawki leku stosowanego w monoterapii. Dlatego naturalną alternatywą dla monoterapii jest zastosowanie od początku terapii skojarzonej dwoma preparatami w dawkach mniejszych niż standardowe. Obecnie na rynku są dostępne dwa preparaty złożone zawierające dawki leków hipotensyjnych mniejsze niż przeciętne, przeznaczone do rozpoczynania terapii

— połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) z antagonistą wapnia oraz połączenie ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym.

W aktualnych wytycznych zaleca się włączanie preparatów złożonych, najlepiej od początku terapii nadciśnienia tętniczego. Zapewnia to lepszą współpracę z chorym, stosowanie mniejszych dawek leków, mniejszą liczbę działań niepożądanych, lepszą skuteczność hipotensyjną, prostsze schematy terapeutyczne, a w konsekwencji — niższe ryzyko wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 347–353

Słowa kluczowe: nadciśnienie, leki złożone, leczenie nadciśnienia

ABSTRACT

Arterial hypertension is nowadays the major risk factor for death and it is even ahead of smoking, dysglycemia and lipid disturbances.

Since the control of blood pressure is still unsatisfactory (it does not exceed 30% in Poland), methods to

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marzena Chrostowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
tel. 58 349 25 27, faks 58 349 26 01
e-mail: marzena@gumed.edu.pl

improve the control of high blood pressure are still being sought. One of them is the modification of pharmacological treatment strategies, focusing on the fixed dose combinations therapy.

Efficacy of monotherapy in patients with grade I hypertension and without organ damage or concomitant diseases is estimated at about 50%. It is emphasized that by using the combination of two drugs from different groups it is possible to achieve a better antihypertensive effect than by increasing the dose of the drug used in monotherapy. Therefore, a natural alternative to monotherapy applied from the onset of a treatment should be the combination of two drugs in doses lower than the standard. Currently, two combinations containing low doses of antihypertensive drugs are marketed to

initiating therapy, mainly the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) with calcium channel blocker and ACEI with thiazide-like diuretic.

Current guidelines recommend the use of combinations of two drugs preferably from the beginning of hypertension treatment. This ensures improved cooperation with a patient, the use of lower doses of drugs, fewer side effects, better antihypertensive efficacy and simplified therapeutic regimens and, consequently, reduces the risk of complications of hypertension.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5), 347–353

Key words: hypertension, fixed-dose drugs, hypertension treatment

WPROWADZENIE

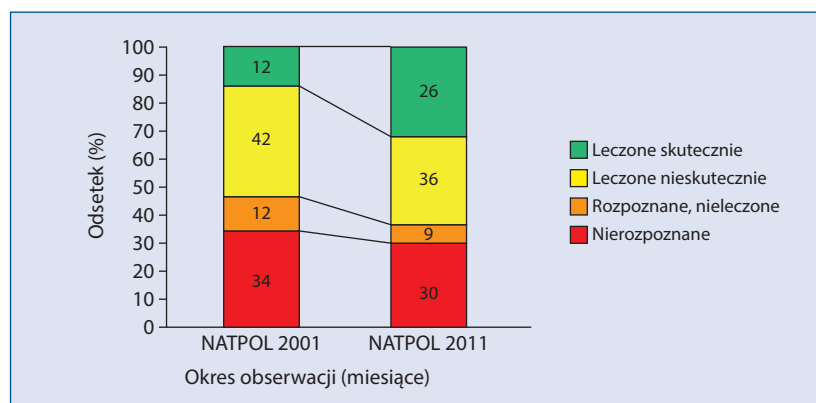
Od dziesięcioleci nadciśnienie tętnicze jest wymieniane jako główny czynnik ryzyka zgonów na świecie, przed paleniem tytoniu oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i lipidowej [1]. W badaniu NATPOL 2011 wykazano, że w Polsce nadciśnienie tętnicze występuje u około 32% dorosłej populacji, tj. około 10 mln osób [2]. Dane te są niezwykle niepokojące, ponieważ nadciśnienie pozostaje jednym z głównych czynników ryzyka udaru mózgu i zawału serca. Ocenia się, że wysokie ciśnienie tętnicze odpowiada za około 54% udarów mózgu oraz 47% przypadków choroby wieńcowej.

W świetle powyższych faktów nie dziwi, że podstawowym celem terapii hipotensyjnej jest nie tylko dobra kontrola ciśnienia tętniczego, ale także obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Najczęstsze i najbardziej obciążające powikłania nadciśnienia tętniczego to choroby serca, począwszy od przerostu lewej komory, przez chorobę wieńcową i zawał serca, a skończywszy na krań-

cowej niewydolności serca, powikłaniach naczyniowo-mózgowych, z których najczęstszym jest udar mózgu, a także powikłaniach nerkowych.

Obowiązujące obecnie wytyczne, zarówno Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, jak i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) wskazują, że o dobrej kontroli ciśnienia tętniczego mówi się wtedy, gdy wynosi ono poniżej 140/90 mm Hg [3, 4]. Jednak w praktyce kontrola ciśnienia tętniczego znacznie odbiega od ideału. W takich krajach,

jak Kanada czy Stany Zjednoczone, gdzie jest najwyższy odsetek pacjentów z zadawalającą kontrolą ciśnienia, około 47% pacjentów osiąga jego wartość poniżej 140/90 mm Hg [5]. W Polsce, mimo że w latach 2002–2011 kontrola ciśnienia poprawiła się o 100%, adekwatne obniżenie ciśnienia tętniczego stwierdza się tylko u 26% osób z nadciśnieniem tętniczym [2]. Równie ważnym, jeśli nie najważniejszym, wyzwaniem są pacjenci leczeni, ale nieosiągający zadawalającej kontroli ciśnienia. Ta grupa to nadal 36% chorych [2] (ryc. 1).



Rycina 1. Poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2002–2011 (na podstawie [2])

Nasuwa się pytanie, dlaczego tak duży odsetek pacjentów nie osiąga dobrej kontroli ciśnienia tętniczego. Przyczyny mogą być albo po stronie pacjenta, albo lekarza. Na przykład przeciążenie objętościowe może być konsekwencją zarówno braku ograniczenia soli w diecie, jak i niewłączenia do terapii diuretyków. Kolejną bardzo ważną przyczyną to niezdiagnozowane nadciśnienie tętnicze wtórne. Nie bez znaczenie pozostaje również podejście lekarza, które powinno być indywidualnie dostosowane do potrzeb i możliwości chorego.

Częstą przyczyną braku efektów leczenia jest nieadekwatna współpraca ze strony pacjenta polegająca z jednej strony na bagatelizowaniu leczenia nefarmakologicznego — ograniczenia soli w diecie, ograniczenia używek (alkohol, papierosy, narkotyki), wprowadzeniu wysiłku fizycznego 3 razy w tygodniu, jakościowej zmiany diety oraz zmniejszenia masy ciała u pacjentów z nadwagą bądź otyłością — a z drugiej strony na automodyfikacji leczenia farmakologicznego — zmianie sposobu przyjmowania, zmniejszeniu dawek lub odstawieniu leku hipotensyjnego. Może to być konsekwencją nie tylko braku subordynacji, ale również braku świadomości istoty choroby czy trudnej sytuacji socjoekonomicznej. Właściwa edukacja pacjenta może pomóc w poprawie przestrzegania zaleceń. Istnieją dowody na to, że około 50% nieskuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego może być spowodowane niskim poziomem współpracy między lekarzem a pacjentem [6].

Miarą współpracy między lekarzem a pacjentem jest *compliance*, czyli stosunek dawek leku przyjętych do dawek zaleconych; „złoty standard” to *compliance* na poziomie 80–100%. Można go oceniać meto-

dami bezpośrednimi, na przykład mierząc stężenie leków w surowicy czy metabolitów leku w moczu, bądź metodami pośrednimi, na przykład licząc tabletki. Odzwierciedleniem współpracy lekarz–pacjent jest również *adherence* — stopień przestrzegania zaleceń w określonym czasie. Połowa pacjentów z nadciśnieniem tętnicznym zaprzestaje przyjmowania leków po roku. W badaniu Ambrosioniego i wsp. [7] wykazano, że najczęstszą przyczyną odstawienia lub zmiany leku hipotensyjnego są działania niepożądane i brak jego skuteczności. Skoro tak jest, to powinno się dążyć do stosowania jak najmniejszych — ale wciąż skutecznych — dawek poszczególnych preparatów i ograniczenia liczby tabletek. W wielu badaniach i metaanalizach uproszczenie schematu przyjmowania leków wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich niezależnie od grupy stosowanych leków [8]. Zmniejszenie częstości przyjmowania leków przez pacjentów w ciągu dnia wiązało się nie tylko z poprawą współpracy, lecz również ze zwiększeniem skuteczności leczenia [9]. Obserwowany wyższy stopień przestrzegania reżimów terapeutycznych bezpośrednio wpływał na zmniejszenie kosztów terapii oraz częstości hospitalizacji z powodu powikłań choroby [10]. Najprostszy sposób ograniczenia liczby tabletek to stosowanie preparatów złożonych. Potwierdzeniem tej tezy jest metaanaliza Bangalore i wsp. [11], w której wykazano, że stosowanie preparatów łączonych w terapii chorób przewlekłych wiąże się nie tylko z poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich, ale również ze zwiększeniem efektu terapeutycznego. W badaniu Egana i wsp. [12] stwierdzono, że terapia oparta na preparacie złożonym była o 10%

skuteczniejsza niż analogiczna terapia kilkoma tabletkami. Obserwacja ta sugeruje, że można stosować mniejsze dawki leków w celu osiągnięcia podobnego efektu hipotensyjnego, a to z reguły wiąże się z lepszą tolerancją leku. Przykładem mogą być tak zwane dawkozależne działania niepożądane, takie jak obrzęki kostek związane ze stosowaniem antagonistów wapnia czy hipokaliemia związana ze stosowaniem diuretyków. Należy pamiętać, że leki wchodzące w skład preparatu złożonego mogą wzajemnie znosić/zmniejszać swoje działania niepożądane. Ponadto w retrospektywnej analizie ponad 3000 pacjentów Gradman i wsp. [13] zaobserwowali, że pacjenci, u których od początku stosowano preparat złożony, szybciej osiągnęli docelowe wartości ciśnienia tętniczego, co wiązało się ze znamionym 23-procentowym ($p = 0,02$) obniżeniem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu, w porównaniu z osobami, u których terapię hipotensyjną rozpoczynano od monoterapii.

MONOTERAPIA A TERAPIA SKOJARZONA

Słynny amerykański hipertensjolog Norman Kaplan uważa, że „najważniejsza decyzja w leczeniu nadciśnienia tętniczego dotyczy wyboru pierwszego leku hipotensyjnego”. Wybór ten powinien zależeć od dominującego patomechanizmu odpowiedzialnego za wzrost ciśnienia tętniczego, ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących. Na przykład u większości pacjentów rasy kaukaskiej z reguły dominującym patomechanizmem jest pobudzenie układu renina–angiotensyna, dlatego lekami pierwszego wyboru będą bardzo często leki blokujące układ renina–angiotensyna —

inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lub antagoniści receptora dla angiotensyny typu II (ARB, *angiotensin receptor blockers*). Natomiast u pacjentów rasy czarnej dominuje sodowrażliwość, a co za tym idzie — retencja sodu. U tych chorych lekami pierwszego wyboru będą diuretyki. Z kolei u pacjentów otyłych, z hiperlipidemią czy zagrożonych wystąpieniem cukrzycy szczególną uwagę powinno się zwrócić na działanie metaboliczne stosowanego preparatu. Najkorzystniejszy profil metaboliczny wykazują leki blokujące układ renina–angiotensyna.

Trudności w uzyskaniu dobrej kontroli ciśnienia za pomocą jednego preparatu hipotensyjnego w dużej mierze wynikają z różnorodności mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia tętniczego. Skuteczność monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia bez powikłań narządowych i chorób współistniejących ocenia się na około 50%. Odsetek ten jest jeszcze niższy u chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, zwłaszcza w przypadku występowania powikłań narządowych. Według Morgana i wsp. [14] docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiąga 17–27% pacjentów poddanych monoterapii zależnie od stosowanej grupy leków hipotensyjnych, przy czym należy wspomnieć, że 12% pacjentów otrzymujących placebo również osiągnęło docelowe ciśnienie tętnicze. Z badania NATPOL 2011 wiadomo, że w Polsce jednym lekiem hipotensyjnym jest leczonych 30% pacjentów, dwoma — 36%, 26% otrzymuje trzy leki hipotensyjne, pozostali zaś są leczeni czterema i większą liczbą preparatów.

Liczba preparatów niezbędnych do osiągnięcia dobrej kontroli ciś-

nienia tętniczego zwiększa się wraz z wysokością ciśnienia i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dużych badań klinicznych u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wskazują na częstą konieczność stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych [15–17]. Badania te wpłynęły na kształt wytycznych, w których zaleca się, aby u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rozpocząć leczenie farmakologiczne od terapii skojarzonej, preferując w szczególności preparaty złożone, zaś terapię jednym lekiem hipotensyjnym ograniczyć do stosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia i jednocześnie niskim bądź umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [3, 4].

Podkreśla się, że skojarzenie dwóch leków z różnych grup pozwala osiągnąć lepszy efekt hipotensyjny niż zwiększanie dawki leku stosowanego w monoterapii. W przypadku stosowania kombinacji dwóch leków z różnych klas uzyskiwano efekt hipotensyjny 4-krotnie większy niż przy podwojeniu dawki leku stosowanego w monoterapii [18]. Dlatego naturalną alternatywą dla monoterapii jest zastosowanie od początku terapii skojarzonej — dwoma preparatami w dawkach mniejszych niż standardowe. Ponadto w przypadku prawidłowego hipotensyjnego leczenia skojarzonego mniejsza jest częstość działań niepożądanych, ponieważ stosuje się mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a bardziej zaznaczone są działania kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne; przykładem może być skojarzenie ACEI z antagonistą wapnia.

Jeśli rozpoczęcie terapii hipotensyjnej od leku złożonego przynosi

tak duże korzyści pacjentom obciążonym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, to staje się oczywiste, że preparaty złożone leków hipotensyjnych w dawkach mniejszych niż standardowe mogą się stać alternatywą dla monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia. Obecnie na rynku są dostępne dwa preparaty złożone zawierające dawki leków hipotensyjnych mniejsze niż przeciętne, przeznaczone do rozpoczęcia terapii. Pierwszym jest połączenie ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym, wprowadzone na rynek pod koniec lat 90. ubiegłego wieku, drugi natomiast to ACEI z antagonistą wapnia, wprowadzony w 2015 roku. W odniesieniu do obu połączeń hipotensyjnych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo, zgodnie z wymogami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*), w dużych badaniach klinicznych.

Jako pierwsze wprowadzono do terapii połączenie substandardowych dawek ACEI z diuretykiem. Skuteczność ACEI wykazano już w latach 90. XX wieku, między innymi w badaniach UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) czy HOPE (*Health Outcomes Prevention Evaluation*) [19, 20]. Wyniki kolejnych badań dowiodły skuteczności ACEI w połączeniu z lekami moczopędnymi. W badaniu PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) porównano skuteczność terapii perindoprilem (w monoterapii lub w połączeniu z indapamidem) ze stosowaniem placebo w prewencji wtórnej udaru. W grupie leczonej aktywnie względne ryzyko udaru obniżyło się o 28% ($p < 0,0001$), natomiast w podgrupie leczonej połączeniem perindoprilu z indapamidem względ-

ne ryzyko udaru niedokrwiennego zmniejszyło się o 43% [21]. W badaniu STITCH (*Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension Study*) dowiedziano, że rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego od preparatu złożonego z diuretyku oraz inhibitora układu renina–angiotensyna prowadzi do lepszej kontroli nadciśnienia niż postępowanie standardowe [22]. W opublikowanym w 2007 roku badaniu ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease; Perterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation*) udowodniono, że dodanie preparatu złożonego perindopril/indapamid do standardowej terapii hipotensyjnej zmniejszało o 14% śmiertelność całkowitą oraz o 18% śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [23]. Połączenie ACEI z lekiem moczopędnym okazało się korzystne także w terapii nadciśnienia tętniczego w populacji pacjentów powyżej 80. roku życia (badanie HYVET [*Hypertension in the Very Elderly Trial*]) [24].

W opublikowanym w 2008 roku badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) porównywano skuteczność terapii benazeprilem w połączeniu z amlodipiną lub hydrochlorotiazidem. Należy podkreślić, że leki stosowano w postaci preparatów złożonych. W badaniu wzięło udział ponad 11 tys. pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Okazało się, że — mimo analogicznego obniżenia ciśnienia tętniczego — w grupie leczonej za pomocą ACEI z antagonistą wapnia obserwowano o 20% mniejszą częstość powikłań sercowo-naczyniowych w odniesieniu do pierwotnego złożonego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych, takich jak zawał serca czy udar

mózgu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi ACEI w połączeniu z diuretykiem; w konsekwencji z powodów etycznych badanie zakończono przed czasem [25]. Należy podkreślić, że w tym badaniu stosowano hydrochlorotiazyd, a nie indapamid, którego skuteczność, w połączeniu z ACEI, udowodniono w wyżej wymienionych badaniach klinicznych. Tym niemniej badanie ACCOMPLISH, obok badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), stało się podstawą rosnącego zainteresowania połączeniem ACEI z antagonistami wapnia.

POŁĄCZENIE INHIBITORA KONWERTAZY ANGIOTENSYNY Z ANTAGONISTĄ WAPNIA

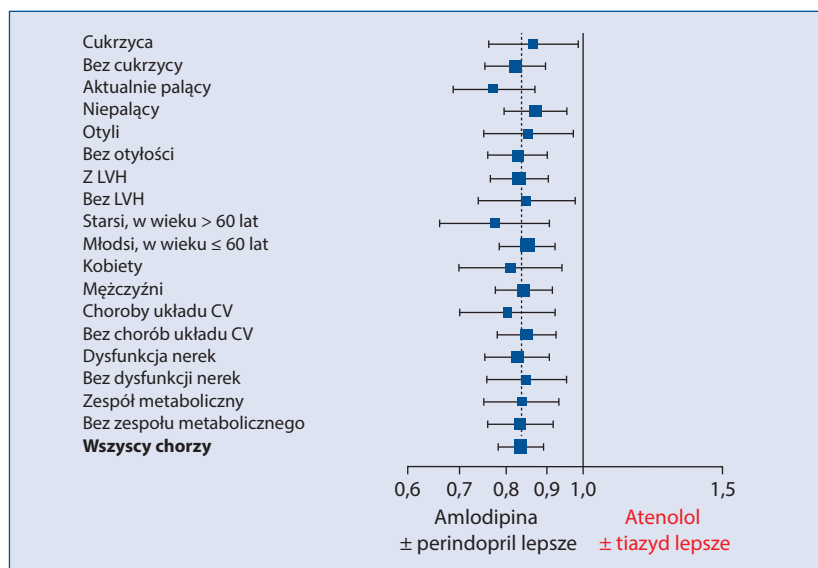
Uwzględniając choroby współistniejące, podczas terapii hipotensyjnej połączenie ACEI i antagonisty wapnia wydaje się szczególnie trafnym wyborem w leczeniu pacjentów obciążonych chorobą wieńcową, nefropatią oraz otyłością z zespołem metabolicznym. Preparaty z obu grup wykazują działanie zarówno kardio-, jak i nefroprotektoryjne, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z cukrzycą oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego. Ponadto obie grupy leków są pozbawione negatywnego wpływu na metabolizm. Połączenie to jest znane od wielu lat; sprawdzilo się w wielu dużych badaniach klinicznych, między innymi w *Syst-Eur* (*Systolic Hypertension in Europe*), *HOT* (*Hypertension Optimal Treatment Study*) czy *ASCOT* [26, 27].

W ostatnim z wymienionych badań terapię atenololem z tiazidem porównywano z terapią perindoprilem z amlodipiną, wykazując przewagę „nowych leków” hipotensyjnych u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Stwierdzono

11-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej ($p = 0,025$) w grupie leczonej perindoprilem z amlodipiną w porównaniu z pozostałymi chorymi. W tej grupie zmniejszeniu uległa także liczba udarów mózgu — o 23% ($p = 0,0003$) oraz wszystkich incydentów wieńcowych (13%), wszystkich incydentów i interwencji sercowo-naczyniowych (16%) i umieralności sercowo-naczyniowej (24%) (ryc. 2) [27]. Zaobserwowano także ograniczenie o 30% ($p < 0,0001$) częstości wystąpienia cukrzycy *de novo*.

W badaniu AVANT'AGE (*Effect of a fixed combination of perindopril and amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension*) wykazano, że preparat złożony perindoprilem z amlodipiną był skuteczny hipotensyjnie w terapii 6256 pacjentów, u których uprzednio ciśnienie tętnicze było źle kontrolowane [28]. Interesujące wyniki dotyczące stosowania tego połączenia przynosi również nowe badanie Mancii i wsp. [29], do którego włączono ponad 1700 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia. Po 2–4-tygodniowym okresie *run in*, tj. odstawieniu dotychczas przyjmowanych leków hipotensyjnych, badanych podzielono na dwie grupy. Pierwsza grupa od początku otrzymywała lek złożony perindopril + amlodipina (wyjściowo w dawkach mniejszych niż standardowe — perindopril w dawce 3,5 mg, a amlodipinę w dawce 2,5 mg). Dawkę leków zwiększano, jeśli ciśnienie podczas comiesięcznych wizyt przekraczało 140/90 mm Hg. Druga grupa na początku otrzymywała walsartan w dawce 80 mg w monoterapii, a w przypadku braku skuteczności hipotensyjnej — lek złożony walsartan + amlodipina (*patrz* schemat badania na ryc. 3).

Po 6 miesiącach stwierdzono, że trójstopniowa terapia lekiem złożonym



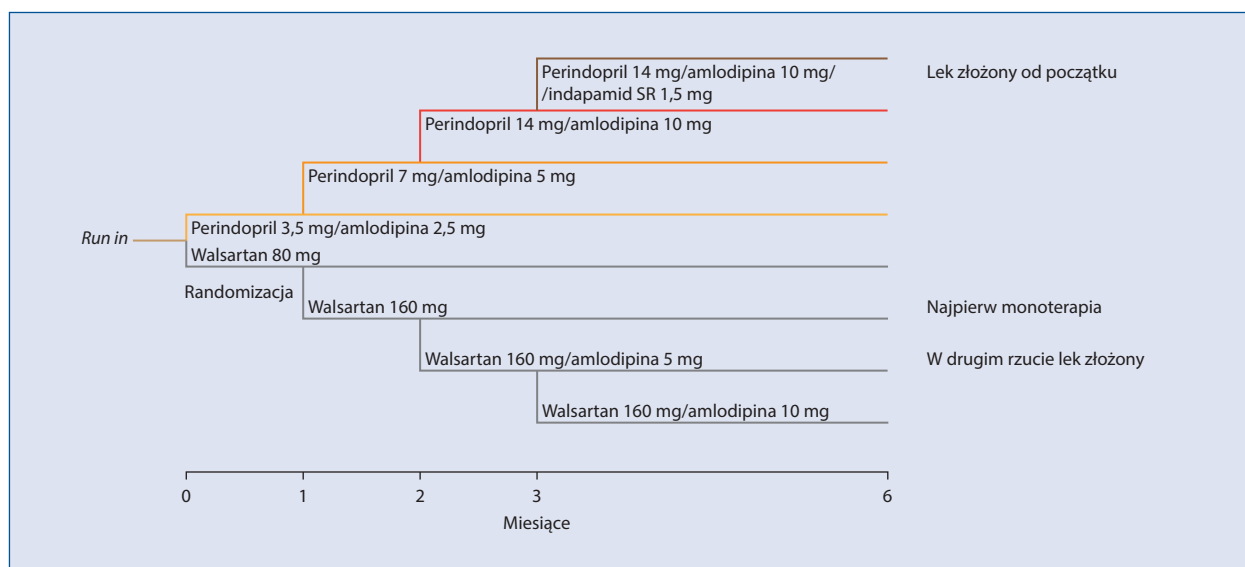
Rycina 2. Zdarzenia i interwencje sercowo-naczyniowe (CV, *cardiovascular*) w podgrupach badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) (powierzchnia kwadratu jest proporcjonalna do ilości danych statystycznych); LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost lewej komory (opracowano na podstawie [27])

perindopril + amlodipina skutkowała lepszą kontrolą i szybszym osiągnięciem wartości docelowych ciśnienia tętniczego [29]. Jest to o tyle istotne, że u pacjentów, u których szybciej osiąga się dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego, ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych jest znacznie niższe w porównaniu z osobami,

u których dobrą kontrolę osiąga się po dłuższym czasie od rozpoczęcia terapii hipotensyjnej [23].

W badaniu opublikowanym w 2015 roku przez Laurenta i wsp. [30] oceniano bezpieczeństwo i skuteczność hipotensyjną połączenia 3,5 mg perindoprilu z 2,5 mg amlodipiny w rozpoczynaniu terapii hipotensyj-

nej w porównaniu z placebo i monoterapii perindoprilem w dawce 3,5 lub 5 mg albo amlodipiną w dawce 2,5 lub 5 mg. Po 8 tygodniach wykazano, że lek złożony był skuteczniejszy hipotensyjnie niż placebo, skuteczniejszy niż perindopril i równie skuteczny jak amlodipina w dawce 5 mg, przy mniejszym odsetku działań niepożądanych. Zaobserwowano mniej obrzęków kończyn dolnych w porównaniu z grupą przyjmującą amlodipinę i mniejszy odsetek przypadków kaszlu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi tylko perindopril. Ponadto u 43% pacjentów otrzymujących preparat złożony już na pierwszej wizycie osiągnięto docelowe wartości ciśnienia, w porównaniu z 33% w grupie leczonej perindoprilem i 37% w grupie leczonej amlodipiną. Dlatego preparat złożony perindoprilu i amlodipiny dostępny na polskim rynku w dawkach substandardowych (3,5 mg perindoprilu/2,5 mg amlodipiny) staje się alternatywą monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. Dawki standardowe pozostają natomiast jedną z preferowanych



Rycina 3. Schemat badania *Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine* (opracowano na podstawie [29]); SR (*slow release*) — o powolnym uwalnianiu

form terapii nadciśnienia tętniczego 2. i 3. stopnia.

PODSUMOWANIE

Wskazania do stosowania preparatów złożonych są następujące: 1) rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego dwoma lekami w dawkach mniejszych niż standardowe — jako

alternatywa dla monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia; 2) preferowane leczenie pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia oraz u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których należy dążyć do szybkiego uzyskania docelowych wartości ciśnienia.

Stosowanie preparatów złożonych, najlepiej od początku terapii nadciśnienia tętniczego, to lepsza współpraca z chorym, mniejsze dawki leków, mniej działań niepożądanych, lepsza skuteczność hipotensyjna, prostsze schematy terapeutyczne, a w konsekwencji niższe ryzyko wystąpienia powikłań nadciśnienia tętniczego.

PIŚMIENNICTWO

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 381–392.
- Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego — wersja skrócona. *Kardiol. Pol.* 2015; 73: 676–700.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC 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 European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
- Egan B.M., Li J., Hutchison F.N., Ferdinand K.C. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward healthy people 2020 goals. *Circulation* 2014; 130: 1692–1699.
- Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug “failures”. *JAMA* 1999; 282: 313–314.
- Ambrosioni E., Leonetti G., Pessina A.C. i wsp. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoeconomic Survey on antihypertensive therapy. *J. Hypertens.* 2000; 18: 1691–1699.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–310.
- Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care* 2009; 15: e22–e33.
- Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med. Care* 2005; 43: 521–530.
- Bangalore S., Kamalakkannan G., Parker S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
- Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. i wsp. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124–1131.
- Gradman A.H., Parisé H., Lefebvre P. i wsp. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61: 309–318.
- Morgan T.O., Anderson A.I.O., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 241–247.
- Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. i wsp. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002; 288: 2421–2431.
- Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. i wsp. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2170–2179.
- Dahlof 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.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
- Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. i wsp. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
- 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.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
- 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.
- Slovick D.I., Amery A., Birkenhager W. i wsp. SYST-EUR multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim J. *Hum. Hypertens.* 1993; 7: 201–203.
- 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. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
- Zhang Y., Ly C., Yannoutsos A. i wsp. Effect of a fixed combination of perindopril and amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013; 7: 163–169.
- Mancia G., Asmarb R., Amodeo C. i wsp. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *J. Hypertens.* 2015; 33: 401–411.
- Laurent S., Parati G., Chazova I. i wsp. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg/amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension. *J. Hypertens.* 2015; 33: 653–661.