

Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego — najnowsze standardy terapii Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego

Combined drugs in the therapy of arterial hypertension
— the latest guidelines of European Society
of Hypertension

STRESZCZENIE

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na zwiększającą się częstość nadciśnienia tętniczego. W Polsce choroba ta występuje u około 8 milionów osób. Niepokojącym pozostaje fakt, że tylko niewielki odsetek chorych osiąga normalizację wartości ciśnienia tętniczego. W świetle powyższych danych leki złożone znacznie upraszczają terapię i zwiększają jej skuteczność. W wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH) z 2009 roku, a także w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podkreśla się celowość prowadzenia terapii lekami złożonymi. Wykazano, że kombinacja dwóch leków w postaci jednego preparatu zapewnia znacznie lepsze efekty niż monoterapia dużymi dawkami leku lub oddzielne podawanie kilku leków. Stosowanie leków złożonych z dwóch leków w małych dawkach, oprócz lepszej skuteczności, zapewnia istotne ograniczenie działań niepożądanych. Dobra tolerancja stosowanej kombinacji leków poprawia ponadto współpracę z chorym. Zgodnie z zaleceniami ESH z 2009 roku wszystkie uznane grupy leków powodują zbliżony efekt hipotensyjny. Jednak skojarzenia szczególnie zalecane to połączenie w jednej tabletkie inhibitora ACE z diuretykiem, sartanu z diuretykiem bądź antagonisty wapnia z inhibitorem ACE. W wielu badaniach klinicznych dowiedziono celowości takich skojarzeń. Należy też pamiętać, że jeśli chory wymaga większego obniżenia ciśnienia niż 20/10 mm Hg, nie wystarczy monoterapia — koniecznym staje się wdrożenie terapii złożonej. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 3, 159–168)

słowa kluczowe: leki złożone, nadciśnienie tętnicze, terapia hipotensyjna

**Danuta Pupek-Musialik,
Katarzyna Musialik**

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Danuta Pupek-Musialik
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
m. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60-569 Poznań
tel.: (61) 854 93 77, faks: (61) 847 85 29
e-mail: dmusial@ump.edu.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 2081-2450

ABSTRACT

Latest epidemiological researches reveals growing number of patients with arterial hypertension. In Poland 8 millions people have elevated values of blood pressure. Unfortunately only small amount of patients is able achieved propriety values. Taking in to account above facts, combined drugs, makes the therapy much more easier and more effectiveness. Both European Society of Hypertension (ESH) from 2009 and Polish Society of Hypertension Guidelines emphasize the importance of polypill therapy. It was proved that putting two drugs in one tablet brings much more benefits than a monotherapy with high dosage of only one drug or two drugs but give separately. Despite the higher effectiveness, therapy with combined drugs, reduces also side effects of used substances. Good tolerance of intake specimen improves doctor–patient cooperation. According to the ESH Guidelines from 2009 all known groups of antihypertensive drugs caused similar effects as far as lowering the values of blood pressure is concerned. Howe are mostly recommended combinations are ACE inhibitors with diuretics, xartans with diuretics or calcium channel blockers with ACE inhibitors. Many clinical trials proved purposefulness of such therapy. We should remember, that if patients requires lowering blood pressure of more than 20/10 mm Hg treatment using only one chemical substance will not be effective and initiation of combined drugs therapy seems to be necessary. (*Forum Zaburzen Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 3, 159–168)

key words: combined drugs, arterial hypertension, hypertensive therapy

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze stało się w ostatnich latach chorobą cywilizacyjną. Szacuje się, że w 2000 roku chorowało na nie około miliard osób, zaś w 2025 roku liczba ta się zwiększy do 1,5 miliarda. Epidemiologię nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniono w dwóch dużych programach epidemiologicznych — NATPOL III Plus oraz WOBASZ. W badaniu NATPOL III Plus z 2002 roku wykazano, że częstość nadciśnienia tętniczego w dorosłej populacji wynosiła 29%, a zatem dotyczyło ono 8,6 miliona osób. W późniejszym badaniu WOBASZ wykazano w latach 2003–2005 wzrost częstości nadciśnienia tętniczego, które dotyczyło 42% mężczyzn i 32,9% kobiet.

Niepokojącym pozostaje fakt niedostatecznej kontroli nadciśnienia tętniczego. We wspomnianym już badaniu NATPOL III Plus prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego stwierdzono u 12% chorych na nadciśnienie, przy czym należy podkreślić

istotnie większą skuteczność leczenia u kobiet niż u mężczyzn (14% v. 10%). Podobnie w badaniu WOBASZ odsetek prawidłowo kontrolowanego ciśnienia tętniczego wynosi 10–14% u mężczyzn i 16% w przypadku kobiet [1, 2]. Przedstawione dane dowodzą znacznego rozdźwięku między nowoczesną terapią nadciśnienia tętniczego a osiąganymi efektami leczenia w wymiarze populacyjnym. Innymi słowy postęp, jaki się dokonał w terapii nadciśnienia tętniczego, nie nadąża za zwiększającą się liczbą pacjentów cierpiących z powodu tej choroby cywilizacyjnej. Fakt ten został nazwany „paradoksem nadciśnienia tętniczego”. Rodzi się zatem pytanie, dlaczego tak niska jest skuteczność w osiągnięciu prawidłowych wartości ciśnienia i jakie działania należy podjąć, aby ten niekorzystny trend odwrócić.

Najpierw warto odpowiedzieć na pytanie, jakie są główne przyczyny nieskuteczności leczenia hipotensyjnego (tab. 1).

►► Postęp, jaki się dokonał w terapii nadciśnienia tętniczego, nie nadąża za zwiększającą się liczbą pacjentów cierpiących z powodu tej choroby cywilizacyjnej. Fakt ten został nazwany „paradoksem nadciśnienia tętniczego” ◄◄

Tabela 1

Wybrane przyczyny nieskuteczności leczenia hipotensyjnego (źródło [3])

Przyczyny związane z samym leczeniem	Przyczyny zależne od chorego
Niepożądane działania leku	Niestosowanie się do zasad modyfikacji stylu życia
Podawanie leków krótkodziałających	Bezobjawowy przebieg nadciśnienia tętniczego prowadzący do bagatelizowania samej choroby
Interakcje lekowe	Choroby współistniejące
Trudności w przestrzeganiu zaleceń	Obawy chorego dotyczące bezpieczeństwa długotrwałej terapii
Koszty terapii	
Przyczyny zależne od lekarza	
Brak świadomości konieczności intensywnej terapii	
Sprzeczne opinie ekspertów utrudniające właściwy wybór leku	

Ważnym elementem terapii nadciśnienia tętniczego jest konieczność równoczesnego leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego. Często bezobjawowy przebieg choroby nadciśnieniowej wywołuje u chorego brak motywacji do stosowania zarówno leków, jak i zaleceń nefarmakologicznych, na przykład ograniczenia spożycia soli kuchennej. Wreszcie, nieskuteczność terapii może się wiązać z obecnością innych chorób, na przykład depresji czy zaburzeń funkcji poznawczych. Nie sposób także nie wspomnieć o ograniczonych zasobach finansowych pacjentów, co w efekcie skłania ich do ograniczenia lub nawet zaniedbania terapii.

Ostatnio dużą wagę przywiązuje się do określenia schematów terapii. Wykazano, że zmiana dawkowania leków z 3-krotnego podawania w ciągu doby na lek o przedłużonym okresie działania lub zalecenie podawania leków złożonych zwiększa szansę powodzenia terapii z 50% do 84%.

Duża analiza Claxtona i wsp. [4] obejmowała 76 badań klinicznych. Wykazano w niej, że odsetek chorych stosujących się do zaleceń lekarskich maleje wraz ze wzrostem częstości stosowania leków w ciągu doby. Rodzi to zatem konieczność prowadzenia takiego

schematu terapii, który zapewni optymalizację wartości ciśnienia tętniczego.

Osiągnięcie skuteczności w terapii hipotensyjnej to zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Istnieje wiele przekonujących dowodów na to, że wszyscy chorzy z nadciśnieniem tętniczym odnoszą korzyści przy obniżeniu ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Jednak brakuje dowodów wskazujących jednoznacznie, że osiągnięcie wartości ciśnienia mniejszej niż 130/80 mm Hg, nawet w grupach wysokiego ryzyka kardiologicznego, wiąże się ze znaczącymi korzyściami dla chorego. Istotną rolę odgrywa natomiast czas, w jakim kontrola ciśnienia zostanie osiągnięta. Chorzy uczestniczący w badaniu *Valsartan Antihypertension Long-term Use Evaluation (VALUE)* mieli mniej powikłań sercowo-naczyniowych, jeśli zakładaną redukcję ciśnienia tętniczego osiągnęli w czasie pierwszych 6 miesięcy terapii [5].

Niestety, mimo wielkiego postępu, jaki się dokonał w ostatnich latach w zakresie terapii hipotensyjnej, większość stosowanych w monoterapii leków pozwala na normalizację ciśnienia jedynie w małej grupie chorych. Wyniki dużych badań klinicznych ostatnich lat (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALL-*

▶▶ Osiągnięcie skuteczności w terapii hipotensyjnej to zmniejszenie liczby incydentów sercowo-naczyniowych ◀◀

▶▶ Odsetek chorych stosujących się do zaleceń lekarskich maleje wraz ze wzrostem częstości stosowania leków w ciągu doby ◀◀

▶▶ Nie należy łączyć leków z tej samej grupy, o podobnym mechanizmie działania ◀◀

▶▶ Powyższy zakaz kojarzenia leków nie dotyczy diuretyków ◀◀

HAT], (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* [ASCOT-BPLA], *International Verapamil SR-Trandolapril Study* [INVEST], *Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints* [CONVINCE], *Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* [ACCOMPLISH], *Study on Cognition and Prognosis in Elderly Hypertensives* [SCOPE]) dowodzą, że ponad 80% pacjentów wymaga równoczesnego podawania co najmniej dwóch leków, aby uzyskać prawidłowe wartości ciśnienia. Wyniki wspomnianych wyżej prób klinicznych wskazują także, że u około 17% chorych konieczne jest wdrożenie terapii trójlekowej (CONVINCE), a zgodnie z wynikami badania ACCOMPLISH jest to grupa 32% chorych na nadciśnienie tętnicze. Konieczność przyjmowania kilku leków zwiększa ryzyko pogorszenia współpracy z chorym, co prowadzi do nieprzestrzegania przez niego zaleceń terapeutycznych.

Niewątpliwie sukces terapii hipotensyjnej jest uwarunkowany właściwą współpracą z chorymi. W nowelizacji zaleceń Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) z 2009 roku podkreślono, że skuteczność hipotensyjna poszczególnych leków jest zbliżona. Fakt ten nie zwalnia jednak lekarzy z obowiązku indywidualizacji terapii, uwzględniającej szczególne cechy różnych leków hipotensyjnych. Należy także pamiętać, że podanie jednego leku, nawet w maksymalnej dopuszczalnej dawce, powoduje obniżenie ciśnienia średnio jedynie o 20/10 mm Hg. Maksymalizacja dawki leków poprawia efekt hipotensyjny tylko w niewielkim stopniu, lecz znacząco wzrasta wtedy ryzyko działań niepożądanych.

W zaleceniach ESH z 2009 roku, a także w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) wskazano na celowość rozpoczęcia terapii poprzez jedno-

czesne podanie co najmniej dwóch leków hipotensyjnych pacjentom z grupy wysokiego ryzyka, zwłaszcza gdy koniecznym staje się uzyskanie szybkiej redukcji ciśnienia [6–8]. Skojarzenie dwóch leków powinno spowodować większy efekt — tak zwane działanie synergistyczne. Podawanie w skojarzeniu małych dawek leków o uzupełniającym się mechanizmie działania zmniejsza także ryzyko działań niepożądanych.

Metaanaliza Walda i wsp. [9] dokonana na podstawie wyników 42 badań kontrolowanych, obejmująca 11 000 chorych dowodzi, że efekt hipotensyjny wynikający z połączenia dwóch leków hipotensyjnych z różnych grup jest około 5-krotnie większy niż podwojenie dawki pojedynczego leku. Nie należy łączyć leków z tej samej grupy, o podobnym mechanizmie działania. Zasada ta odnosi się do leków bezpośrednio rozszerzających naczynia i antagonistów receptora alfa₁-adrenergicznego. Powyższy zakaz kojarzenia leków nie dotyczy diuretyków. Efekt natriuretyczny można zwiększyć, kojarząc diuretyki o różnym punkcie uchwytu.

Wyniki badań z ostatnich lat dowodzą, że w nadciśnieniu opornym można uzyskać znaczny efekt hipotensyjny poprzez dołączenie antagonisty aldosteronu (spironolaktonu lub eplerenonu) [9].

Najczęściej obecnie stosowanym skojarzeniem leków hipotensyjnych jest połączenie leku oddziałującego na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), to znaczy inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonisty receptora angiotensyny II (sartanu) z diuretykiem tiazydowym. Połączenie inhibitora ACE z diuretykiem tiazydowym obniża ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*, która może się pojawić w przypadku monoterapii tiazydem. Wreszcie, korzystnym metabolicznie jest także połączenie inhibitora ACE z diuretykiem o korzystnym profilu metabolicznym (indopamidem) [10, 11].

W badaniach z użyciem sartanów (badanie *Losartan Intervention for Endpoint Reduction* [LIFE], *Valsartan Antihypertensive long-term use evaluation* [VALUE]) udowodniono, że połączenie losartanu lub walsartanu z diuretykiem cechuje wyższość kombinacji sartanu z diuretykiem, przy niższym ryzyku rozwoju cukrzycy, w porównaniu z kombinacją amlodipiny oraz diuretyku tiazydowego [5, 12]. Ważnym dowodem wskazującym na korzystne stosowanie gotowej kombinacji lekowej jest badanie *Action in Diabetes and Vascular Disease: preterax and diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [13]. Uczestniczyło w nim 11 400 chorych na cukrzycę typu 2, którzy — oprócz leczenia mającego na celu kontrolę ciśnienia tętniczego — otrzymywali losowo terapię skojarzoną inhibitorem ACE/diuretykiem lub placebo. Kombinacja inhibitora ACE z diuretykiem pozwoliła zmniejszyć śmiertelność całkowitą o 12%, a także ograniczyć ryzyko mikro- i makroangiopatii [13]. Na korzystny wpływ łącznego podawania inhibitora ACE z diuretykiem wskazywały już wyniki wcześniejszego badania PROGRESS, w którym spstrzegano znaczne zmniejszenie częstości występowania ponownego epizodu naczyniowo-mózgowego w porównaniu z monoterapią inhibitorem ACE [14]. Kolejną kombinacją lekową jest połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia. W 2008 roku opublikowano wyniki dużego badania ACCOMPLISH [15]. Włączono do niego 11 506 chorych powyżej 55. roku życia, z nadciśnieniem tętniczym, z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Chorych tych podzielono na dwie grupy — w jednej leczenie rozpoczynano od preparatu złożonego z benazeprilu (20 mg) i amlodipiny (5 mg), a w drugiej od preparatu złożonego z benazeprilu (20 mg) i hydrochlorotiazyd (12,5 mg). Badanie zakończono wcześniej niż planowano, ze względu na osiągnięcie istotnych różnic w częstości zdarzeń sercowo-

-naczyniowych między badanymi grupami. W badaniu ACCOMPLISH wykazano, że terapia preparatem zawierającym inhibitor ACE i antagonistę wapnia spowodowała istotne korzyści dla chorego — zmniejszoną częstość punktu końcowego badania, który obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz niezakończony zgonem zawał serca i udar mózgu (o 21%), zmniejszenie o 14% częstości rewaskularyzacji tętnic wieńcowych oraz ograniczenie częstości hospitalizacji. Cytowane badanie ACCOMPLISH jest drugim badaniem w historii, w którym stosowano złożony preparat hipotensyjny. Otrzymane wyniki wykazały, że zastąpienie dwóch leków hipotensyjnych preparatem złożonym może istotnie poprawiać skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego. Należy jednak mieć na uwadze, że poprawa skuteczności terapii może się także wiązać z włączeniem chorego do badania, a tym samym — poddaniem go skutecznemu nadzorowi medycznemu. Autorzy badania ACCOMPLISH podkreślają także, że nie podważa ono skuteczności leków diuretycznych. W trzech badaniach — ADVANCE, *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) i PROGRESS — wykazano niewątpliwie korzyści z terapii kombinowanej inhibitorem ACE i diuretykiem. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami ESH z 2009 roku [16], należy pamiętać, że diuretyk stanowi istotny element terapii trójlekowej. Trzeba podkreślić, że leki diuretyczne cechuje duża skuteczność hipotensyjna.

Podobne korzystne działanie inhibitora ACE i antagonisty wapnia wykazywały już wcześniejsze wyniki badania ASCOT-BPLA z 2005 roku, a także rezultaty *Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance* (STAR) oraz *Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance — Long-Term Extension Trial* (STAR-LET) z 2008 roku [17, 18]. Wyniki badania ASCOT-BPLA sugerowały, że połączenie inhibitora ACE

▶▶ Zastąpienie dwóch leków hipotensyjnych preparatem złożonym może istotnie poprawiać skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego ◀◀

Tabela 2

Korzyści związane ze stosowaniem preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego (źródła: [20, 21])

Poprawa stosowania się do zaleceń terapeutycznych
Uproszczenie schematu leczenia
Zmniejszenie liczby stosowanych tabletek
Wzmocnienie efektu hipotensyjnego i efekt addycyjny/synergistyczny
Ograniczenie działań niepożądanych
Większy efekt hipotensyjny
Niższy koszt terapii

z antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny może zmniejszać częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. Z kolei we wspomnianym badaniu STAR-LET, w którym stosowano inhibitor ACE z werapami-lem, wykazano, że taka kombinacja lekowa może obniżyć ryzyko cukrzycy *de novo* w porównaniu z terapią sartanem i diuretykiem.

Innym badaniem, w którym około 32% włączonych do leczenia pacjentów przyjmowało inhibitor ACE z antagonistą wapnia, było badanie *EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery* (EUROPA) [19]. Grupa chorych na nadciśnienie tętnicze zakwalifikowanych do leczenia inhibitorem ACE i antagonistą wapnia odniosła istotne korzyści, wyrażające się między innymi 46-procentową redukcją liczby zgonów.

Zaprezentowane wyniki badań sugerują wysoką skuteczność terapii kombinowanej inhibitorem ACE i antagonistą wapnia oraz inhibitorem ACE i diuretykiem. Ponadto stosowanie takich skojarzeń leków w postaci jednego preparatu w istotny sposób ułatwia współpracę z chorym, a co z tym związane — obniża ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy aktualnych zaleceń ESH z 2009 roku podkreślają w swoim stanowisku korzyści z terapii hipotensyjnej gotowymi połączeniami lekowymi [16]. Podkreślają oni, że u znacznej

większości chorych koniecznym staje się podawanie co najmniej dwóch leków przeciwnadciśnieniowych, zaś około 20% chorych na nadciśnienie wymaga trzech leków zapewniających normalizację wartości ciśnienia tętniczego. Zgodnie z aktualizacją wytycznych ESH z 2009 roku preparaty złożone (z 2 leków) w terapii hipotensyjnej można stosować w sytuacji, gdy monoterapia jest nieskuteczna i zachodzi konieczność dołączenia drugiego leku, a także w chwili rozpoczynania terapii skojarzonej. Podkreśla się także, że leczenie preparatem złożonym nie wymaga podawania maksymalnych dawek leków, co ogranicza liczbę objawów niepożądanych (tab. 2). Najstarszym leczeniem skojarzonym pozostaje połączenie leku diuretycznego z beta-adrenolitykiem. Taka kombinacja lekowa pozwala częściowo zrównoważyć stymulację układu RAA, indukowaną przez diuretyk, ponieważ beta-adrenolityk hamuje wydzielanie reniny zależnie od aktywacji receptorów beta₁ w aparacie przykłębuszkowym. Jednak w badaniach pochodzących z ostatnich lat wykazano, że połączenie diuretyku tiazydowego z beta-adrenolitykiem zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy *de novo*, a zgodnie z ostatnimi zaleceniami ESH należy go unikać, zwłaszcza u chorych z upośledzoną tolerancją glukozy czy z zespołem metabolicznym.

»» Leczenie preparatem złożonym nie wymaga podawania maksymalnych dawek leków, co ogranicza liczbę objawów niepożądanych ◀◀

Zatem celowym pozostaje skojarzenie diuretyku z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II. Diuretyk zwiększa wrażliwość leków wpływających na układ RAA. Korzystnym pozostaje przeciwstawny wpływ diuretyku i leków działających na układ RAA na gospodarkę potasową, co w efekcie zapobiega hiperpotasemii lub nadmiernej kaliurii po podaniu diuretyku tiazydowego. Wyniki badań z użyciem walsartanu — antagonisty receptora angiotensyny II — i tiazylu wskazują, że skojarzenie tego diuretyku z sartanem ogranicza ryzyko wystąpienia cukrzycy [22].

Dyskusyjnym pozostaje łączenie inhibitorów ACE z sartanami. Połączenie powyższych leków jest przydatne w zmniejszaniu białkomoczu, ale nie zaleca się go w leczeniu hipotensyjnym. W badaniu *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) wykazano, że wspomniana kombinacja lekowa powoduje niewielkie obniżenie ciśnienia w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków, nie wykazano natomiast zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Co więcej, analiza dotycząca wpływu tego skojarzenia na czynność nerek nie potwierdziła nefroprotekcijnego działania, wykazano natomiast zwiększone ryzyko hiperpotasemii i rozwoju niewydolności nerek [23].

Obecnie toczy się badanie *Veterans Affairs Nephropathy* (VA-NEPHRON), do którego zakwalifikowano chorych z nefropatią i białkomoczem. Jego wyniki rozstrzygną, czy tak zwana podwójna blokada układu RAA ma charakter nefroprotekcyny [24].

Wreszcie, należy wspomnieć o terapii skojarzonej diuretykiem tiazydowym z diuretykiem oszczędzającym potas. W świetle ostatnich badań, podkreślających znaczenie blokady aldosteronu, połączenie hydrochlorotiazylu ze spironolaktonem należy rozważyć na przykład u osób otyłych.

PRAKTYCZNE ZASADY PODAWANIA PREPARATÓW ZŁOŻONYCH W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Możliwości rozpoczynania terapii od leczenia skojarzonego oceniono w dwóch szeroko dyskutowanych programach *STRATegies of Treatment in Hypertension Evaluation* (STRATHE) i *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure* (STITCH) [25, 26]. W badaniu z randomizacją STRATHE stosowano trzy odmienne schematy postępowania hipotensyjnego. Celem wspomnianego badania była ocena skuteczności terapii. Analizie poddano trzy metody terapii:

- leczenie skojarzone dwoma lekami podawanymi w małych dawkach;
- monoterapię — zmianę leku stosowano w przypadku nieskuteczności terapii;
- rozpoczynanie leczenia od monoterapii — poprzez zwiększenie dawki/dołączenie kolejnego leku w przypadku braku normalizacji ciśnienia.

Obserwację prowadzono przez 9 miesięcy. Stwierdzono istotnie większy odsetek skutecznie leczonych pacjentów (< 140/90 mm Hg) w grupie chorych na nadciśnienie poddanych terapii skojarzonej małymi dawkami leków (62%), zaś w przypadku stosowania pozostałych schematów leczenia skuteczność terapii wynosiła 49% (schemat B) oraz 47% (schemat C).

We wszystkich przypadkach stwierdzono porównywalną częstość objawów niepożądanych, jednak w przypadku terapii skojarzonej (schemat A) u 56% chorych na nadciśnienie osiągających prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego nie wystąpiły żadne działania niepożądane. W komentarzu do badania STRATHE Waeber i wsp. [25] podkreślają, że leczenie skojarzone dwoma lekami w małych dawkach prowadzi do zmniejszenia odsetka chorych należących do grupy umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji wzrostu liczby chorych cechujących się niskim ryzykiem zdarzeń kardiologicznych.

► Wyniki badań z użyciem walsartanu i tiazylu wskazują, że skojarzenie tego diuretyku z sartanem ogranicza ryzyko wystąpienia cukrzycy ◀◀

Tabela 3

Skojarzenia leków dla chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem, bez wskazań zastosowania konkurencyjnego leku, służące obniżeniu ryzyka sercowo-naczyniowego

Diuretyk tiazydowy + inhibitor ACE
Diuretyk tiazydowy + antagonist receptoru angiotensyny II
Diuretyk tiazydowy + antagonist wapnia
Antagonista wapnia + inhibitor ACE
Antagonista wapnia + antagonist receptoru angiotensyny II

(ACE, *angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny

Analizując kolejne badanie *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH), którego wyniki opublikowano w 2009 roku, obejmujące 2111 chorych z 45 poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Kanadzie, wykazano wysoką skuteczność terapii hipotensyjnej opartej na leczeniu skojarzonym [26]. W badaniu tym terapię rozpoczynano od podawania preparatu złożonego z inhibitora ACE/sartanu i diuretyku tiazydowego. Wyniki cytowanego badania sugerują, że terapia preparatem złożonym upraszcza schemat leczenia, a także poprawia skuteczność terapii.

Jednak preparaty złożone to nie tylko inhibitory ACE lub sartany w kombinacji z diuretykiem. Kolejnym wartościowym skojarzeniem jest połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia. Na uwagę zasługuje *Strength Training Ongoing Study* (STRONG) [27]. Próbą tą objęto 1250 chorych, otrzymujących przez 60 dni preparat złożony z perinoprilu w dawce 4 mg i amlodipiny w dawce 5 mg. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego uzyskano u 68,3% chorych wcześniej nieleczonych i u 68,4% chorych stosujących uprzednio monoterapię. Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego wynosiło 42/23 mm Hg. Korzyści z zastosowania preparatu złożonego spostrzegano we wspomnianym uprzednio badaniu ACCOMPLISH. Należy podkreślić, że w powyższym badaniu zastąpienie stosowanego dotychczas leczenia preparatem złożonym z inhibitora ACE i antagoni-

sty wapnia lub diuretyku tiazydowego wiązało się z 2-krotnym zwiększeniem odsetka chorych z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Celowość stosowania preparatów złożonych w terapii hipotensyjnej potwierdzają także wyniki innych badań, takich jak HEALTH, *Valsartan. Hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve Optimal Therapeutic Effect* (Val-DICTATE) czy OPTIMAX [28].

Rodzi się zatem pytanie, jakie preparaty złożone wdrożyć w terapii chorych z nowo wykrytym nadciśnieniem. Poniżej przedstawiono możliwości wyboru skojarzeń lekowych, zgodnie z zaleceniami ESH z 2007 roku, aktualizację zaleceń z 2009 roku i stanowisko PTNT z 2011 roku.

Przed rozpoczęciem terapii należy oszacować ryzyko sercowo-naczyniowe. U wielu chorych z nadciśnieniem tętniczym występują zaburzenia metaboliczne lub choroby współistniejące (dyslipidemia, zespół metaboliczny, cukrzyca, otyłość), które w istotny sposób modyfikują ryzyko sercowo-naczyniowe, a zatem wpływają na wybór leczenia hipotensyjnego (tab. 3).

Kolejnym problemem, wokół którego toczą się dyskusje, jest opracowanie leku złożonego z wielu leków — tabletki typu *polypill*. Rozważania te wiążą się z hipotezą, że połączenie wielu leków hipotensyjnych w małych dawkach w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu kardioprotekcyjnym, na przy-

kład kwasem acetylosalicylowym czy statyną, może się przyczynić do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych obciążonych niewysokim ryzykiem nawet o 80%. W 2009 roku ogłoszono wyniki badania, w którym oceniano krótkoterminowe efekty stosowania preparatu złożonego (*Polycap*), zawierającego diuretyk tiazydowy, beta-adrenolityk, inhibitor ACE, statynę i kwas acetylosalicylowy [30]. Celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności tabletki typu *polypill*. W czasie 12-tygodniowej terapii wykazano, że powyższe skojarzenie nie zmniejsza efektu hipotensyjnego, obniża natomiast ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 62%, a udaru — o 48%. Jednak stosowanie preparatów złożonych z kilku różnych leków wymaga dalszych, prospektywnych badań. Obecnie trwa program *Single Pill to Alert Cardiovascular Events (SPACE)*. Stosowana tabletkę zawiera 75 mg kwasu acetylosalicylowego, 40 mg simwastatyny, 50 mg atenololu i 10 mg lisinoprilu. Do badania zakwalifikowano 2000 chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub po przebytych incydencie sercowym.

Czas pokaże, czy tabletki typu *polypill* znajdą szersze zastosowanie w praktyce.

PODSUMOWANIE

Wszystkie dostępne klasy leków oraz zasadne połączenia lekowe mogą być stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Nieskuteczność monoterapii wynika ze złożonej patogenezy choroby nadciśnieniowej, a także z niedostatecznej współpracy z chorym. Złożony schemat terapii staje się często barierą trudną do pokonania przez chorego. Gotowe połączenia lekowe wykazują wiele zalet — większą skuteczność hipotensyjną, lepszą tolerancję i prostotę dawkowania, co przekłada się na lepszą współpracę z chorym. W opublikowanym w 2010 roku stanowisku Amerykańskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego (ASH, *American Society of Hyperten-*

sion) [31] także podkreśla się zasadność rutynowego podawania preparatów złożonych.

Obecne na rynku farmaceutycznym kombinacje różnych dawek leków w preparacie złożonym umożliwiają łatwość doboru właściwego preparatu. Należy pamiętać, że jeśli chorzy wymagają większego obniżenia ciśnienia tętniczego niż 20/10 mm Hg, koniecznym staje się wdrożenie terapii co najmniej dwoma lekami. Preparaty złożone umożliwiają proste dawkowanie, a tym samym zwiększają możliwość optymalizacji ciśnienia, ku zadowoleniu zarówno lekarza, jak i chorego.

PIŚMIENNICTWO

1. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.
2. Tykarski A., Małaczyńska A., Wyrzykowski B. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki badania WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4): 1–6.
3. Bakris G., Hill M., Mancia G. i wsp. Achieving blood pressure by goals globally: five core actions for health-care professionals. A worldwide call to action. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 22: 63–70.
4. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
5. 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* 2005; 363: 2049–2051.
6. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
7. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
8. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — rok 2008. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12 (supl.): C5–30.

►► Jeśli chorzy wymagają większego obniżenia ciśnienia tętniczego niż 20/10 mm Hg, koniecznym staje się wdrożenie terapii co najmniej dwoma lekami ◀◀

9. 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.
10. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a lowdose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2379–2386.
11. 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.
12. 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 randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
13. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 370: 829–840.
14. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
15. 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.
16. 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.
17. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
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. Cardiol. Metab. Syndr.* 2008; 3: 18–25.
19. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. i wsp. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 795–802.
20. Black H.R. Triple fixed-dose combination therapy: back to the past. *Hypertension* 2009; 54: 19–22.
21. Pimenta E. Olmesartan/amlodipine: combination therapy for the treatment of hypertension [corrected]. *Adv. Ther.* 2009; 26: 1–11.
22. NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. i wsp. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.
23. Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
24. Fried L.F., Duckworth W., Zhang J.H. i wsp.; VA NEPHRON-D Investigators. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4 (2): 361–368.
25. Waeber B., Feihl F., Ruilope L.M. Fixed-dose combinations as initial therapy for hypertension: a review of approved agents and a guide to patient selection. *Drugs* 2009; 69: 1761–1776.
26. Zannad F. Managing hypertension: a question of STRATHE. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: S3–S7.
27. De Simone G., Devereux R.B., Chinalli M. i wsp. Diabetes and Incident Heart Failure in Hypertensive and Normotensive Participants of the Strong Heart Study: The Strong Heart Study. *J. Hypertens.* 2010; 28 (2): 353–360.
28. Mourad J.J., Nguyen V., Lopez-Sublet M. i wsp. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX test. *Vasc. Health Risk Manag.* 2007; 3: 173–180.
29. Tykarski A., Widecka K. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15 (4).
30. Yusuf S., Pais P., Afzal R. i wsp. Effects of a poly-pill (Polycap) on risk factors in middle-ages individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–1351.
31. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. i wsp. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 90–98.