

Marcin Cwynar, Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Rola preparatów łączonych w terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym

Role of fixed combinations in the therapy of hypertension in the elderly

Abstract

Almost one billion individuals worldwide are currently estimated to be affected by hypertension, or high blood pressure, with this trend predicted to rise to over 1.56 billion by 2025. Although monotherapy is often the preferred choice for initiating treatment of hypertension, this approach is only modestly effective in many patients and target blood pressure goals are often not reached. Most hypertensive patients require the co-administration of two or more drugs from different therapeutic classes to achieve a blood pressure of less than 140/90 mm Hg. Administration of a combination of two complementary antihypertensive drugs in low doses is well known to cause an additive reduction in both systolic and diastolic blood pressure. Combining drugs from different classes is approximately 5 times more effective in lowering blood pressure than increasing the dose of 1 drug. Such therapy is often associated with fewer adverse effects than high-dose monotherapy, which may lead to improved patient compliance. ESH/ESC 2007 guidelines confirm, that combination therapy is the preferred initial strategy in the treatment of high blood pressure.

Gerontol. Pol. 2009; 17, 2:55–63

key words: hypertension, fixed combination, elderly

Wstęp

Polska należy do krajów, w których stwierdza się częste występowanie schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Za to zjawisko odpowiada między innymi mała skuteczność zwalczania głównych, modyfikowalnych czynników ryzyka miażdżycy, do których należy nadciśnienie tętnicze. Jest ono najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na całym świecie. Przewiduje się, że do 2025 roku globalnie będzie ono występować u 29,2% dorosłych osób (1,56 mld) [1]. W populacji ogólnej dobrą kontrolę ciśnienia, zdefiniowaną jako wartość poniżej 140/90 mm Hg, uzyskuje się jedy-

nie u 37% chorych na nadciśnienie w Stanach Zjednoczonych [2] i 14% osób z nadciśnieniem w Polsce [3]. Co gorsza, odsetek ten jest jeszcze mniejszy w grupach zwiększonego ryzyka, czyli u chorych na cukrzycę, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz u osób w podeszłym wieku [3].

Tak mały odsetek osób z dobrą kontrolą ciśnienia w populacji ogólnej ma złożone przyczyny. Należą do nich, między innymi, niska wykrywalność nadciśnienia, niestosowanie się przez znaczną część pacjentów do zaleceń lekarskich oraz mała skuteczność postępowania lekarskiego. Do ważniejszych przyczyn nieskuteczności działań lekarskich należą: stosowanie zbyt małej liczby preparatów hipotensyjnych, przepisywanie zbyt małych dawek leków, niewłaściwe łączenie ze sobą klas leków hipotensyjnych oraz nieuwzględnianie wpływu innych leków.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CM UJ
ul. Śniadeckich 10, 31–351 Kraków
tel.: (012) 424 88 00; faks: (012) 424 88 54
e-mail: tomekg@su.krakow.pl

Nowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego — leczenie skojarzone

Leczenie skojarzone, zalecane dawniej jako kolejny etap terapii hipotensyjnej, zyskało w ostatnim czasie na znaczeniu. Okazało się bowiem, że monoterapia, zdefiniowana jako zwiększanie dawki pojedynczego leku aż do dawki maksymalnej w celu oczekiwanej redukcji ciśnienia tętniczego [4], z reguły jest zbyt słaba, by u chorych z nadciśnieniem II lub III stopnia doprowadzić do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego. Co więcej, trudno przewidzieć, który z możliwych do zastosowania leków pozwoli na najszybsze uzyskanie zamierzonego efektu terapeutycznego. Próby zwiększania skuteczności terapii na podstawie wartości aktywności reninowej nie znalazły powszechniejszego zastosowania, a metoda zalecania diuretyków u otyłych chorych (ze zwiększoną objętością wewnątrznaczyniową) i wazodylatorów [antagoniści wapnia i inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*)], choć atrakcyjna z punktu widzenia patofizjologicznego, nie została poparta przekonującymi danymi klinicznymi. W rezultacie obserwuje się słabą skuteczność terapii I rzutu, co prowadzi do częstych modyfikacji stosowanej farmakoterapii i dodatkowo niekorzystnie wpływa na współpracę z pacjentem, który obserwuje nieskuteczność postępowania lekarzy. W metaanalizie Lawa i wsp. [5], opublikowanej w 2003 roku w *British Medical Journal*, wykazano, że zastosowanie pojedynczego preparatu, nawet w największej możliwej do zastosowania dawce, nie prowadziło do redukcji ciśnienia tętniczego większej niż 20% wyjściowej wartości skurczowo-rozkurczowej. Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu standardowej dawki leku wyniosło 9,1/5,5 mm Hg, podczas gdy połączenie 3 leków w dawce wynoszącej połowę dawki standardowej prowadziło do obniżenia ciśnienia o 19,9/10,7 mm Hg. Tak więc zwiększenie dawki do maksymalnej w niewielkim stopniu wpływało na poprawę efektu hipotensyjnego, natomiast znacznie zwiększało ryzyko działań niepożądanych.

Wyniki niedawno zakończonych randomizowanych programów terapeutycznych *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT) [6], *International Verapamil SR-Trandolapril Study* (INVEST) [7] i *Losartan Intervention For Endpoint Study* (LIFE) [8] wykazały, że osiągnięcie zakładanego celu terapeutycznego u większości chorych wymagało zastosowania 2, a niekiedy większej liczby leków hipotensyjnych. Badania te dostarczyły argumentów za łączeniem leków o różnym mechanizmie działania, których za-

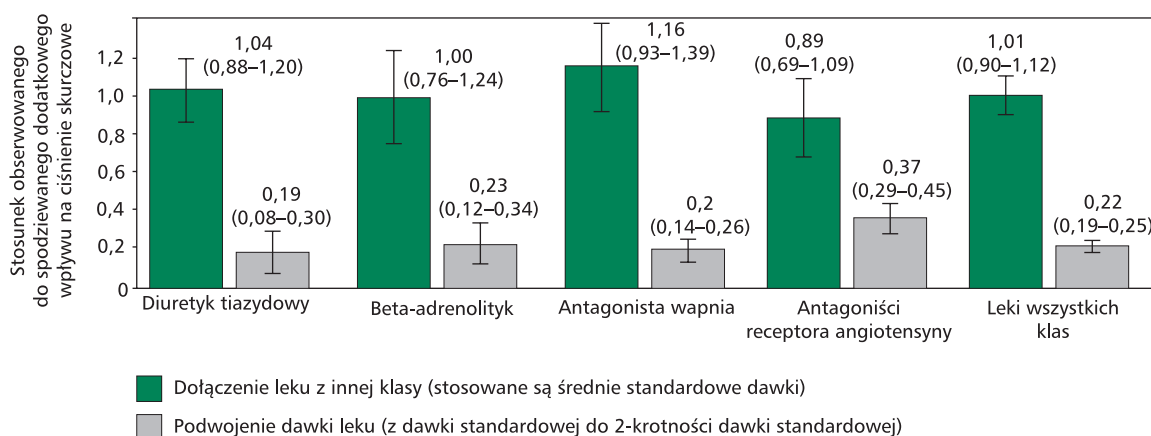
stosowanie zapewnia najbardziej skuteczny efekt hipotensyjny, przy jednocześnie korzystnym profilu tolerancji i wpływie na częstość incydentów sercowo-naczyniowych.

Za skuteczne i dobrze tolerowane są uznawane połączenia:

- ACEI i antagonistą wapnia;
- ACEI i diuretyk tiazydowy;
- antagonistą receptora AT₁ (ARB, *angiotensin receptor blocker*) i antagonistą wapnia;
- ARB i diuretyk tiazydowy;
- antagonistą wapnia i diuretyk tiazydowy;
- beta-adrenolityk i dihydropirydynowy antagonistą wapnia.

W ostatnio opublikowanych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH, *European Society of Hypertension*; ESC, *European Society of Cardiology*) z 2007 roku [4] potwierdzono, że w rozpoczęciu terapii hipotensyjnej jest dopuszczalne, a nawet wskazane zastosowanie od samego początku leczenia połączenia 2 leków w małych dawkach. W zaleceniach rekomenduje się zastosowanie terapii skojarzonej, jeśli skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) wynosi co najmniej 160 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) ma wartość nie mniejszą niż 90 mm Hg, oraz u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (np. z cukrzycą, po zawale serca), u których szczególnie ważne jest szybkie osiągnięcie celów terapeutycznych.

Najnowszym doniesieniem dotyczącym terapii skojarzonej jest metaanaliza Walda i wsp. [9], obejmująca 10 968 pacjentów z 42 badań klinicznych. W badaniu tym, zawierającym doniesienia dostępne w bazach medycznych *Medline*, *Cochrane Collaboration* oraz *EMBASE* w latach 1966–2008, analizowano wpływ najczęściej stosowanych w terapii hipotensyjnej leków (diuretyków tiazydowych, ACEI, antagonistów wapnia oraz beta-adrenolityków) na redukcję ciśnienia — zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. W odniesieniu do diuretyków tiazydowych wykazano redukcję SBP o 7,3 mm Hg w monoterapii oraz o 14,6 mm Hg w leczeniu skojarzonym. W odniesieniu do pozostałych klas leków obniżenie SBP wyniosło: dla ACEI 6,8 mm Hg w monoterapii i 13,9 mm Hg w leczeniu skojarzonym oraz kolejno: dla antagonistów wapnia — 8,4 mm Hg i 14,3 mm Hg oraz dla beta-adrenolityków — 9,3 mm Hg i 14,6 mm Hg. Na podstawie wielkości redukcji SBP w terapii skojarzonej potwierdzono addycyjny efekt hipotensyjny jej składowych oraz wyliczono, że



Rycina 1. Stosunek obserwowanego do oczekiwanego zwiększenia efektu hipotensyjnego poprzez dodanie drugiego leku lub podwojenia dawki pojedynczego leku

Figure 1. Ratio of observed to expected incremental blood pressure-lowering effects of adding a drug or doubling the dose according to the class of drug

połączone leczenie jest około 5-krotnie skuteczniejsze od podwojenia dawki leku w monoterapii

(ryc. 1). Co dodatkowo ważne, brak dążenia do maksymalizacji dawek prowadził do znaczącej redukcji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy badania sformułowali końcowy wniosek polegający na konieczności jeszcze silniejszego zaakcentowania korzyści wynikających z zastosowania terapii skojarzonej, już od początku leczenia hipotensyjnego.

Leczenie skojarzone może być także uzasadnione z ekonomicznego punktu widzenia. W szacowaniu wydatków na konkretny sposób leczenia, poza ceną leku, należy również uwzględnić liczbę wizyt ambulatoryjnych (koszt zarówno po stronie systemu opieki zdrowotnej, jak i pacjenta — dojazd, utrata czasu pracy itd.), koszty klinicznego i laboratoryjnego monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych, leczenia powikłań (hospitalizacji, udarów, zawałów, niewydolności serca i nerek), a także odległych następstw podwyższonego ciśnienia, na przykład niepełnosprawności (utrata pracy, koszty opieki) w wyniku wspomnianych powikłań. Większa skuteczność i szybsze osiągnięcie celów terapeutycznych, lepsza współpraca oraz mniejsze ryzyko działań niepożądanych czynią z leczenia skojarzonego uzasadnioną opcję z punktu widzenia analizy kosztów terapii do skuteczności — ocenianej przez pryzmat zarówno kontroli ciśnienia, jak i wydłużenia życia.

Dwie główne przesłanki łączenia określonych leków przeciwnadciśnieniowych to synergizm działania i wzajemne znoszenie efektów niepożądanych. Wyniki zakończonych badań klinicznych i metaanaliz wykazały, że niektóre z połączeń lekowych mogą być

korzystniejsze w porównaniu z innymi. Szczególną uwagę w badaniach klinicznych poświęcono leczeniu skojarzonemu antagonistą wapnia i lekiem hamującym układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA, *renin–angiotensin–aldosterone*) (ACEI lub ARB) oraz diuretykiem tiazydowym i preparatem hamującym układ RAA.

Połączenie ACEI i antagonisty wapnia

Szczególnie skuteczne w terapii hipotensyjnej, lecz również bezpieczne i dobrze tolerowane okazało się połączenie ACEI i antagonisty wapnia. Leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia powodują rozkurcz naczyń tętniczych, co prowadzi do kompensacyjnej aktywacji układu RAA i układu współczulnego, a w konsekwencji — do skurczu naczyń, tachykardii oraz retencji sodu i wody. Dodany do leczenia ACEI, poprzez blokadę układu RAA, zapobiega tym niekorzystnym mechanizmom.

Do pierwszych badań analizujących wpływ terapii skojarzonej ACEI i antagonistą wapnia (benazepryl i amlodypina), w porównaniu z monoterapią podwójnymi dawkami każdego z leków, na ciśnienie oraz naczyniowe i sercowe subkliniczne uszkodzenia narządowe należały badania *A Lortel Evaluation of Hypertensive Patients with Arterial Stiffness and Left Ventricular Hypertrophy* (ALERT) [10] oraz *Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies* (SELECT) [11]. Uzyskane wyniki potwierdziły istotnie statystycznie lepszy wpływ terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią na redukcję wartości ciśnienia, poprawę podatności ścian tętnic oraz regresję masy lewej komory w badanej grupie 106 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem

tętnicznym w badaniu ALERT oraz na SBP, DBP i ciśnienie tętna w grupie 443 pacjentów powyżej 55. roku życia z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym w badaniu SELECT.

W badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) [6] wykazano, że u chorych z nadciśnieniem skuteczniejsze w redukcji częstości wystąpienia niezakończonych zgonem zawałów serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest połączenie amlodypiny i peryndoprylu niż połączenie atenololu i bendroflumetiazdy. Do badania zakwalifikowano 19 257 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stwierdzono co najmniej 3 inne czynniki ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Badanie zakończono przed zakładanym terminem z powodu wyższej o 11% śmiertelności całkowitej w grupie chorych, u których zastosowano terapię opartą na stosowaniu beta-adrenolityku i tiazdydu, w porównaniu z grupą przyjmującą antagonistę wapnia z ACEI. Grupa osób otrzymujących amlodypinę z peryndoprylem charakteryzowała się także o 24% wyższą redukcją śmiertelności sercowo-naczyniowej, o 13% — incydentów sercowo-naczyniowych, o 23% — udarów mózgu oraz o 30% większą redukcją częstości wystąpienia nowych przypadków cukrzycy, w porównaniu pacjentami leczonymi beta-adrenolitykiem i diuretykiem tiazydowym. Rozwinięciem powyższego badania było badanie *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) [12], w którym wykazano, że zastosowanie amlodypiny i peryndoprylu wiąże się z obniżeniem skurczowego ciśnienia wewnątrzaoortalnego o 4,4 mm Hg i centralnego ciśnienia tętna o 3,0 mm Hg (przy niewielkich różnicach ciśnienia na tętnicy ramiennej), w porównaniu ze schematem, którego podstawę stanowiło podawanie atenololu i diuretyku.

Bardzo podobne do badania ASCOT były założenia próby klinicznej INVEST [7], w której połączenie tranolaprylu z werapamillem nie okazało się jednak skuteczniejsze od skojarzenia atenololu i hydrochlorotiazdy w redukcji ryzyka śmiertelności całkowitej oraz niezakończonych zgonem zawałów serca i udarów mózgu. Wskazuje to, że różne leki w obrębie tych samych klas terapeutycznych mogą prowadzić do odmiennych efektów klinicznych.

Najnowszymi danymi dotyczącymi zagadnienia terapii skojarzonej, opartej na stosowaniu ACEI i antagonisty wapnia, są wyniki badania *Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [13]. Dowiedziono w nim, że skojarzona terapia ACEI i antagonistą wapnia (benazepryl i amlodypina),

w porównaniu z połączonym stosowaniem ACEI i diuretyku tiazydowego (benazepryl i hydrochlorotiazyd), przynosi dodatkowe korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej. Do badania zakwalifikowano 11 446 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z nadciśnieniem tętniczym, powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego, rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z przewlekłą chorobą nerek. Badanie zakończono przed terminem ze względu na osiągnięcie istotnych różnic w częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych między porównywanymi grupami. W grupie leczonej antagonistą wapnia i ACEI uzyskano redukcję ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20%, w porównaniu z osobami leczonymi ACEI i hydrochlorotiazylem.

Połączenie ACEI i diuretyku tiazydowego

Najczęściej obecnie stosowanym skojarzeniem leków hipotensyjnych jest połączenie diuretyku tiazydowego z ACEI. Lek moczopędny, poprzez swoje działanie natriuretyczne, zmniejsza objętość krwi krążącej i prowadzi do aktywacji układu RAA. W konsekwencji, mimo obniżenia ciśnienia tętniczego, można obserwować niekorzystne efekty stymulacji układu RAA. Dołączenie do diuretyku ACEI prowadzi do zahamowania układu RAA, co ma szczególne znaczenie zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, u których obserwuje się z reguły niską aktywność reninową osocza. Jednocześnie obie składowe tego połączenia wywierają przeciwstawne działanie na stężenie potasu w surowicy krwi, zmniejszając ryzyko jego nadmiernej retencji (ACEI) lub utraty (diuretyk tiazydowy).

Niekorzystne efekty działania diuretyków tiazydowych (zwłaszcza jeśli były podawane w dużych dawkach) w postaci stymulacji układu RAA i hipokaliemii mogły być odpowiedzialne za wzrost liczby nagłych zgonów lub cukrzycy, obserwowany w niektórych badaniach. W rezultacie, w ciągu ostatnich lat obserwuje się tendencję do stosowania znacznie mniejszych dawek dobowych (hydrochlorotiazyd: 6,25–12,5 mg; indapamid: 0,625–1,5 mg) oraz częstsze zalecanie indapamidu, który oprócz właściwości moczopędnych wywiera również efekt wazodilacyjny. Rekomendacja ta ma szczególne zastosowanie u chorych z zachowaną funkcją nerek, u których nawet niewielka dawka leku moczopędnego jest skuteczna.

Korzystny wpływ ze stosowania terapii skojarzonej, opartej na ACEI i diuretyku (peryndopryl z indapamidem), w porównaniu z monoterapią, na redukcję powikłań narządowych nadciśnienia potwierdziły

Tabela 1. Cechy idealnego leku hipotensyjnego
Table 1. Features of a perfect antihypertensive drug

Optymalny lek hipotensyjny
• Efektywna redukcja ciśnienia tętniczego
• Skuteczny efekt działania pojedynczej dawki przekraczający 24 godziny
• Dobra współpraca z pacjentem we wszystkich podgrupach chorych
• Brak/znacząca redukcja działań niepożądanych
• Brak/znacząca redukcja metabolicznych działań niepożądanych
• Skuteczna ochrona narządowa poza efektem hipotensyjnym
• Niższy całkowity koszt leczenia (lek + badania + wizyty + itp.)

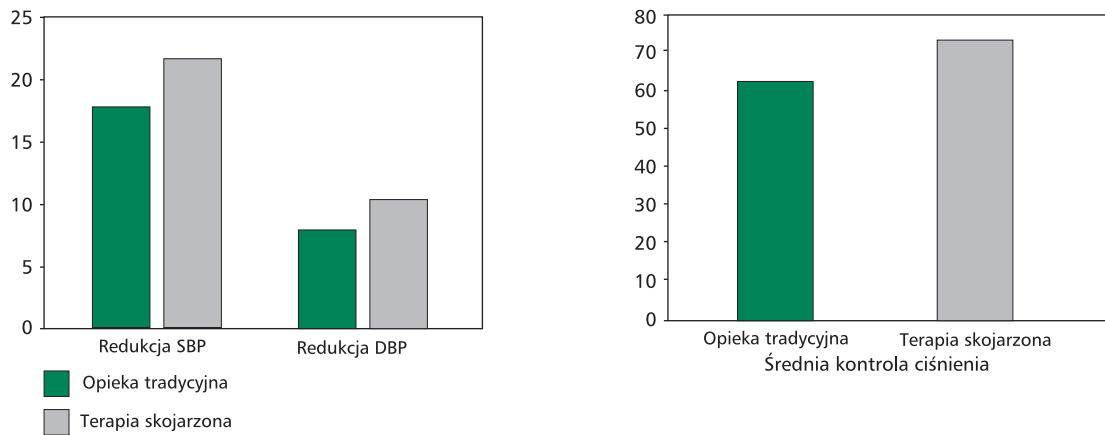
wyniki badań *Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind Study* (REASON) [14, 15] i *Preterax in Albuminuria Regression* (PREMIER) [16]. Wykazały one przewagę powyższego połączenia leków nad enalaprylem i atenololem, w odniesieniu do regresji przerostu lewej komory [14], prędkości fali tętna [15] i redukcji albuminurii [16]. Skojarzenie ACEI z diuretykiem jest szczególnie przydatne także w leczeniu chorych z grupy wysokiego ryzyka. Wpływ leczenia skojarzeniem peryndoprylu z indapamidem na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych w grupie chorych po przebyłym udarze mózgu analizowano w badaniu *Peryndopryl Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) [17]. Badaną grupę stanowiło 6105 pacjentów z wywiadem w kierunku przebytego przemijającego epizodu niedokrwiennego lub udaru mózgu, zakwalifikowanych do 2 grup — stosującej terapię skojarzoną lub placebo. Po około 4-letnim okresie obserwacji stwierdzono redukcję ryzyka udaru mózgu o 28%, zmniejszenie ryzyka ostrych incydentów wieńcowych o 26% oraz redukcję ryzyka niewydolności serca u osób przyjmujących ACEI z tiazydem o 26%. Jak wykazano w badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [18], dołączenie do już stosowanego leczenia hipotensyjnego, niezależnie od wartości ciśnienia, preparatu złożonego z peryndoprylu i indapamidem w stałych dawkach, u chorych na cukrzycę przyczyniło się do zmniejszenia śmiertelności ogólnej, sercowo-naczyniowej, obniżenia ryzyka powikłań nerkowych, mimo że większość pacjentów była już leczona ACEI. Badanie przeprowadzono w grupie 11 140 chorych na cukrzycę typu 2, obarczonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Terapia z zastosowaniem połączenia peryndoprylu z indapamidem prowadziła do redukcji ryzyka zgonu ogółem o 14%, z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 18% oraz ryzyka mikro-

i makroangiopatii — o 9%. Korzyści z terapii występowały we wszystkich grupach chorych, w tym także w grupie bez rozpoznanego nadciśnienia tętniczego w momencie włączenia do badania.

Preparaty złożone — miejsce w strategii leczenia

Konieczność stosowania leczenia skojarzonego u większości pacjentów prowadzi do obniżenia znaczenia leku I rzutu, a jednocześnie zwiększa znaczenie stosowania preparatów złożonych. Preparaty te mogą zarówno zwiększyć skuteczność leczenia poprzez lepsze wykorzystanie odmiennych mechanizmów działania różnych klas leków, jak i poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych — dzięki uproszczeniu schematu farmakoterapii. Można więc wysunąć wnioski, że preparaty łączone nabierają cech i zbliżają się do istniejącego jedynie teoretycznie optymalnego leku hipotensyjnego (tab. 1).

W badaniach wskazuje się, że wytrwałość w przyjmowaniu połączonych leków hipotensyjnych połączonych w 1 tabletkę jest większa niż w przypadku stosowania tych środków w postaci 2 oddzielnych tabletek [19]. Także skuteczność hipotensyjna preparatów łączonych jest większa od monoterapii, co udowodniono w badaniu *Strategies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE) [20]. W badaniu tym pacjenci byli leczeni według jednej ze strategii: monoterapii stopniowanej, monoterapii sekwencyjnej oraz gotowego skojarzenia leków. Pacjenci zakwalifikowani do grupy z lekiem łączonym otrzymywali preparat peryndoprylu z indapamidem, chory z grupy monoterapii sekwencyjnej — walsartan, natomiast z grupy monoterapii stopniowanej — atenolol, zamieniany w razie nieskuteczności na losartan, a następnie, w razie potrzeby, na amlodypinę. Za podstawowy cel badania przyjęto redukcję ciśnienia wartości tętniczego poniżej 140/90 mm Hg. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli to zamierzenie,



Rycina 2. Redukcja ciśnienia i kontrola ciśnienia w zależności od modelu terapii: terapia stopniowa vs. terapia skojarzona — badanie STITCH

Figure 2. Reduction of blood pressure and blood pressure control depending on the model of therapy: stepped-care vs. combination therapy – STITCH study

był znacząco wyższy w grupie otrzymującej skojarzenie peryndoprylu z indapamidem (62%), w porównaniu z grupą stosującą monoterapię sekwencyjną (49%) i stopniowaną (47%). Także odsetek osób, u których uzyskano zakładaną redukcję ciśnienia bez wystąpienia działań niepożądanych, był największy w grupie otrzymującej skojarzenie leków (56%), w porównaniu z grupą leczoną monoterapią sekwencyjną (42%) i stopniowaną (42%). Dowodem przewagi terapii opartej na gotowych połączeniach są również wyniki kanadyjskiego badania *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH) [21], opublikowanego w 2009 roku w miesięczniku *Hypertension*, przeprowadzonego w 45 praktykach lekarzy rodzinnych. Pacjentów zakwalifikowanych do badania (2048 osób) leczono na podstawie 2 modeli: wytycznych Kanadyjskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętnicznego oraz według schematu stworzonego na użytek badania, obejmującego 4 kolejne kroki:

- rozpoczęcie leczenia połową tabletki zawierającej gotowe połączenie ACEI i diuretyku bądź ARB i diuretyku;
- zwiększenie dawki stosowanego preparatu do możliwie maksymalnej;
- włączenie do leczenia antagonisty wapnia i zwiększenie dawki do największej tolerowanej;
- dodanie do leczenia kolejnego leku hipotensyjnego.

Po 6 miesiącach terapii pacjenci w grupie leczonej na podstawie modelu STITCH charakteryzowali się o 12% (64,8% vs. 52,7%) lepszą kontrolą ciśnienia (RR < 140/90 mm Hg w populacji ogólnej oraz < 130/80 mm

Hg w grupie z cukrzycą) w porównaniu z grupą leczoną zgodnie z wytycznymi (ryc. 2). Wyniki powyższych badań wskazują, że rozpoczęcie terapii gotowym skojarzeniem leków pozwala na szybkie i bezpieczne osiągnięcie kontroli ciśnienia tętniczego. Problematyka terapii skojarzonej w aspekcie globalnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych wydawała się dotychczas pojęciem z praktycznego punktu widzenia futurystycznym. Jednak w tegorocznym kwietniowym numerze miesięcznika *Lancet*, ukazały się wyniki niezwykle interesującego badania Yusufa i wsp. — *The Indian Polycap Study* (TIPS) [22] — dotyczące tego właśnie zagadnienia. Założenie badania oparto na opublikowanej wcześniej w *British Medical Journal* symulacji Walda i Lawa [23], z której wynika, że terapia oparta na połączeniu 3 leków hipotensyjnych (ACEI, diuretyku tiazydowego i beta-adrenolityku), statyny, kwasu acetylosalicylowego oraz kwasu foliowego prowadzi u zdrowych osób do redukcji ryzyka ostrych incydentów wieńcowych o 88% i udarów mózgu o 80%. W badaniu TIPS, przeprowadzonym w populacji indyjskiej, w grupie 2053 osób bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca, testowano wpływ tabletki nazwanej Polycap, zawierającej 12,5 mg hydrochlorotiazydu, 50 mg atenololu, 5 mg ramiprylu, 20 mg simwastatyny i 100 mg kwasu acetylosalicylowego, na ciśnienie tętnicze, profil lipidowy, częstość akcji serca oraz na stężenie tromboksanu B₂ w moczu. Pacjentom podzielonym na grupy po około 200 osób podawano różną kombinację leków hipotensyjnych, statyny i kwasu acetylosalicylowego, a w grupie 412 osób tabletkę Polycap. W odniesieniu do ciśnienia

tętniczego wykazano, że działanie tabletki Polycap jest porównywalne z efektem hipotensyjnym terapii 3-lekowej (redukcja RR o 7,4/5,6 mm Hg vs. 6,3/4,5 mm Hg), chociaż jej efekt hipotensyjny był niższy od prognozowanego przez Walda i Lawa (8,7/6,1 mm Hg) [23]. W odniesieniu do redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, u osób przyjmujących Polycap obserwowano redukcję ryzyka ostrych incydentów wieńcowych o 62% oraz zmniejszenie o 48% ryzyka udarów mózgu. Ponadto w grupie osób przyjmujących Polycap tolerancja i bezpieczeństwo leczenia były porównywalne z grupami badanych przyjmujących leki w monoterapii, co świadczy o braku niekorzystnych interakcji lekowych pomiędzy składnikami stosowanego preparatu [22].

Wyniki przedstawionego powyżej badania TIPS mogą być bardzo wartościowe, zwłaszcza w aspekcie kształtowania nowoczesnego myślenia o strategii populacyjnej prewencji sercowo-naczyniowej. W podejściu do terapii opartej na stosowaniu Polycap (według modelu zaproponowanego w badaniu) tkwią jednak pewne niebezpieczeństwa; przede wszystkim polegają one na kwalifikacji do przyjmowania preparatu, opartej na występowaniu co najmniej 1 czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli: nadciśnienia, otyłości, hipercholesterolemii, cukrzycy lub palenia tytoniu. Wynika z tego, że na przykład u palaczy tytoniu bez wywiadu w kierunku nadciśnienia, otyłości i hipercholesterolemii należy wdrożyć 5-lekową terapię skojarzoną. Podejście to pozostaje sprzeczne z aktualnymi zaleceniami ESH/ESC dotyczącymi prewencji pierwotnej choroby sercowo-naczyniowej [4]. Kontrowersyjne wydaje się także stosowanie dawek 3 leków hipotensyjnych będących składową terapii, zwłaszcza w odniesieniu do farmakoterapii u osób w podeszłym wieku. Mimo że autorzy nie wykazali istotnie wyższego ryzyka hipotonii polekowej, będącej przyczyną eliminacji z programu w grupie przyjmującej Polycap, w porównaniu z osobami stosującymi monoterapię, terapię 2- lub 3-lekową (2,4% vs. 2,35%), należy zauważyć, że średni wiek osób uczestniczących w badaniu wynosił jedynie 54 lata (45–80 lat). Zbyt duże wyjściowe dawki leków hipotensyjnych, zastosowane zwłaszcza w grupie osób w podeszłym wieku, mogłyby spowodować dużo wyższy odsetek działań niepożądanych. Skłania to do poglądu o konieczności różnicowania dawek leków będących składowymi tabletki, co pozwoliłoby na lepsze dopasowanie terapii do poszczególnych grup pacjentów. Podsumowując, zdaniem autorów niniejszej pracy, choć stosowanie Polycap mogłoby być bardzo korzystne z punktu widzenia społecznego, to

jednak zwiększenie indywidualnego ryzyka pacjenta poprzez działania niepożądane nie usprawiedliwia takiego postępowania.

Zasady terapii hipotensyjnej po 80. roku życia

Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w starszym wieku, jeśli nie ma szczególnych wskazań, można rozpocząć od leków ze wszystkich podstawowych klas, z wyjątkiem beta-adrenolityku. Cel terapii i podstawowe zasady leczenia są takie same jak u młodszych chorych, natomiast odrębności dotyczą dawkowania. Początkowe dawki leków powinny być mniejsze, a późniejsze intensyfikowanie leczenia — wolniejsze, ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych wiążących się ze zbyt gwałtownym obniżaniem wartości ciśnienia tętniczego. Dotychczas leczenie osób po 80. roku życia budziło wiele kontrowersji, ponieważ wyniki badań obejmowały niewystarczającą liczbę pacjentów w zaawansowanym wieku, aby jednoznacznie określić korzyści ze stosowanej terapii. W 2008 roku opublikowano wyniki badania *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [24], które wykazały, że pacjenci po przekroczeniu 80. roku życia, nieobciążeni współistniejącymi chorobami, z wartościami ciśnienia wyższymi niż 160/90 mm Hg i nadal przekraczającymi 140/90 mm Hg po pionizacji, powinni być leczeni hipotensyjnie. U tych pacjentów, w wyniku terapii opartej na stosowaniu indapamidu (przy braku wystarczającego działania hipotensyjnego dołączano peryndopryl), w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, uzyskano zmniejszenie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej oraz powikłań sercowo-naczyniowych i mózgowych. Obserwowano u nich redukcję śmiertelności ogólnej o 21%, śmiertelności sercowo-naczyniowej — o 23%, zgonów z powodu udaru mózgu — o 39%, wystąpienia udaru mózgu — o 30% oraz zmniejszenie częstości niewydolności serca o 64%. Na podstawie tego badania w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2008 roku stwierdzono, że celem terapii u chorych po 80. roku życia powinno być osiągnięcie ciśnienia poniżej 150/90 mm Hg, a terapię należy rozpocząć od długodziałającego diuretyku tiazydowego w połączeniu z ACEI.

Zalety i wady terapii skojarzonej

Jak sprawić, by leczenie hipotensyjne było skuteczne? Odpowiedni lek jest tylko jednym z warunków powodzenia tej terapii. Kolejnym warunkiem, równie istotnym, jest współpraca pacjenta, jego rzetelność i systematyczność w przyjmowaniu preparatów

zapisanych przez lekarza. Wiadomo, że brak skuteczności terapii działa zniechęcająco na pacjentów; równie zniechęca duża liczba leków. Im więcej tabletek i im większa częstość ich stosowania w ciągu dnia, tym rzadziej pacjent przestrzega zaleceń lekarskich. W przypadku konieczności stosowania leku raz dziennie tylko 84% pacjentów stosuje się do zaleceń, gdy lek trzeba przyjmować 2 razy dziennie, odsetek ten spada do 75%, jeśli 3 razy dziennie — wynosi już tylko 59% [25]. Umiejętna terapia skojarzona pozwala prawdopodobnie zlikwidować te ograniczenia. Łączenie leków umożliwia ich stosowanie w mniejszych dawkach, co z kolei redukuje częstość występowania działań niepożądanych — częściej przyczyny zaniechania terapii hipotensyjnej przez pacjentów. Ponadto przeciwstawne działania niepożądane, a także hipertensyjne mechanizmy kompensacyjne mogą się nawzajem znosić, co pozwala na lepszą kontrolę ciśnienia.

Leczenie skojarzone można prowadzić z użyciem 2 osobnych preparatów lub z zastosowaniem leku złożonego o stałym składzie. Lek złożony gwarantuje prostsze dawkowanie, zmniejsza liczbę tabletek i opakowań, obniża koszt terapii. Stosowanie takich preparatów zwiększa szanse na powodzenie terapii, zwłaszcza u pacjentów w starszym wieku, u których redukcja przyjmowanych leków jest szansą na dokładne przestrzeganie zaleceń

lekarskich. Wadą leku złożonego, w porównaniu z preparatami w monoterapii, jest mniejsza elastyczność w doborze najskuteczniejszej dawki, ale uwzględniając wyniki przedstawionych wyżej badań, można się spodziewać, że konieczność modyfikacji leczenia będzie rzadsza niż w przypadku monoterapii.

Podsumowanie

Przedstawione wyniki badań wskazują, że terapia skojarzona pozwala na lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego, dzięki większej skuteczności i lepszej tolerancji leczenia początkowego. Cytując zalecenia *The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, warto podkreślić, że „najlepsze leki, przepisane przez najbardziej doświadczonego lekarza, zapewniają kontrolę nadciśnienia tylko wtedy, gdy chorzy mają odpowiednią motywację do terapii. Motywacja pacjentów wzrasta, jeśli mają oni dobre doświadczenia z konkretnym lekarzem i darzą go zaufaniem” [26]. Odpowiednio dobrane leki, zgodnie z zasadami terapii skojarzonej, dzięki większej skuteczności i mniejszej częstości działań niepożądanych, na pewno przyczynią się do wzrostu zaufania do lekarza, które jest silnym czynnikiem motywującym do rzetelnego przestrzegania zaleceń lekarskich.

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest najczęściej występującym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego na całym świecie. Przewiduje się, że do 2025 roku będzie ono występować w skali globalnej u 29,2% dorosłych osób (1,56 mld). Monoterapia, często stosowana w nadciśnieniu jako leczenie I rzutu, z reguły jest zbyt słaba, by doprowadzić do normalizacji ciśnienia. U dużego odsetka chorych, by uzyskać redukcję ciśnienia tętniczego do wartości przynajmniej 140/90 mm Hg, konieczne jest zastosowanie co najmniej 2 leków hipotensyjnych. W licznych badaniach potwierdzono addytywny efekt hipotensyjny terapii skojarzonej oraz wyliczono, że jest ona około 5-krotnie skuteczniejsza od podwojenia dawki leku w monoterapii. Preparaty złożone mogą także zwiększyć skuteczność leczenia — poprzez lepsze wykorzystanie odmiennych mechanizmów działania różnych klas leków oraz dzięki uproszczeniu schematu farmakoterapii, który przyczynia się do poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W ostatnio opublikowanych wytycznych ESH/ESC z 2007 roku potwierdzono, że w rozpoczęciu terapii hipotensyjnej dopuszczalne, a nawet wskazane jest zastosowanie od samego początku leczenia połączenia 2 leków w małych dawkach.

Gerontol. Pol. 2009; 17, 2: 55–63

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, preparat złożony, podeszły wiek

PIŚMIENNICTWO

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. i wsp.: *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet 2005; 365: 217–223.
2. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B. i wsp.: *Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004*. Hypertension 2007; 49: 69–75.
3. Tykarski A., Posadzy-Malaczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp.: *Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ*. Kardiol. Pol. 2005; 63 (supl. 4): 613–619.
4. Mancia G., DeBacker G., Dominiczak A. i wsp.: *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European*

- Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
5. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. i wsp.: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br. Med. J.* 2003; 326: 1427–1434.
 6. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopryl 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.
 7. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp.: A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial.* *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
 8. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
 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. Neutel J.M., Smith D.H., Weber M.A.: Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 37–42.
 11. Neutel J.M., Smith D.H., Weber M.A. i wsp.: Efficacy of combination therapy for systolic blood pressure in patients with severe systolic hypertension: the Systolic Evaluation of Lotrel Efficacy and Comparative Therapies (SELECT) study. *J. Clin. Hypertens.* 2005; 7: 641–646; quiz 647–548.
 12. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.: Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
 13. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp.: Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
 14. de Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M.F. i wsp.: Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopryl/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 660–667.
 15. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G.S. i wsp.: Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 445–451.
 16. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp.: Effect of low-dose perindopryl/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
 17. PROGRESS Collaborative Group. Effect of a perindopryl-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 475–484.
 18. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S. i wsp.: Effects of a fixed combination of perindopryl 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.
 19. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag. Care* 2000; 9 (supl.): 2–6.
 20. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. i wsp.: Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopryl/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2379–2386.
 21. 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.
 22. The Indian Polycap Study (TIPS): Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–1351.
 23. Wald N.J., Law M.R.: A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419–1424.
 24. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp.: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
 25. Dubiel M., Cwynar M., Januszewicz A., Grodzicki T. Patient's education in the arterial hypertension. *Blood Pressure* 2005; 14 (supl. 2): 53–56.
 26. The Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.