

Agnieszka Jaguś-Jamiola, Anna Kaźmierczak-Dziuk,  
Andrzej Skrobowski

Received: 03.11.2011

Accepted: 10.11.2011

Published: 30.12.2011

## Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego

### Combined therapy of arterial hypertension

Oddział Kardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie. Kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Andrzej Skrobowski, prof. nadzw.

Adres do korespondencji: Oddział Kardiologii Nieinwazyjnej i Telemedycyny, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwale podwyższenie ciśnienia tętniczego powyżej przyjętych wartości. Jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Przed wystąpieniem powikłań narządowych może nie dawać żadnych objawów, a dodatkowo najczęściej współistnieje z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego z grupy zaburzeń metabolicznych. Podstawą postępowania medycznego jest normalizacja ciśnienia tętniczego i eliminacja czynników ryzyka, które należy osiągnąć poprzez zmobilizowanie pacjenta do istotnych zmian stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne) oraz wdrożenie odpowiedniej farmakoterapii. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dysponujemy pięcioma głównymi grupami leków hipotensyjnych. Są to: diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), beta-adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne), antagoniści wapnia (preferowane pochodne dihydropirydynowe), inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokery receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny drugiej. Leki z tych grupa można stosować w monoterapii, jak również w pewnych wzajemnych połączeniach. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym terapię hipotensyjną rozpoczyna się od pojedynczego leku, wybierając spośród pięciu głównych grup o udowodnionym korzystnym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej. Większość chorych wymaga jednak stosowania więcej niż jednego leku w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Wówczas należy wdrożyć terapię skojarzoną, stosując leki w połączeniach uwzględniających wypadkowy efekt synergistyczny i addytywny mechanizmów działania poszczególnych substancji czynnych. Szczególnie korzystne pod względem siły działania, pożądanych efektów naczynioprotekcyjnych i minimalizacji działań ubocznych jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny z antagonistą kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydynowych. W terapii skojarzonej należy zawsze rozważyć stosowanie leków w postaci preparatu złożonego, gdyż wpływa to istotnie na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego i sprzyja przestrzeganiu zaleceń lekarza.

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe, leczenie farmakologiczne, leczenie skojarzone, synergizm

### Summary

Primary arterial hypertension is a long-lasting elevation of blood pressure above the accepted numbers. It is one of the most common causes of mortality in the world. Not until the complications occur it may be symptomless, furthermore it coexists with other cardiovascular risk factors such as metabolic disorders. The aim of medical treatment is to reduce hypertension but also eliminate the risk factors by encouraging changes in the patient's lifestyle (non-pharmacological actions) and introducing proper therapy. According to Polish Hypertension Society there are five major groups of hypotensive drugs. These are: thiazide diuretics (thiazide-like preferred), beta-adrenolytics (vasodilators preferred), calcium channel antagonists (dihydropyridine preferred), angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. Drugs from the groups above may be used as a monotherapy and also in various specific combination. In the uneventful hypertension the hypotensive therapy should be started from single medication chosen from five main groups of drugs, which have proved favorable influence on the reduction of cardiovascular mortality. But the majority of treated population needs more than one drug to control the hypertension. Then it is necessary to start the combined therapy and use medication in connections with regards to the favorable synergic and additive mechanism of action of each active sub-

stance. The remarkable advantages in efficiency, blood vessels protection and avoiding side effects are reached with the combination of angiotensin converting enzyme inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonist. In the combined therapy it is always necessary to take into account the use of combined pill, because it essentially improves the effectiveness of hypertension treatment and raises the compliance.

**Key words:** arterial hypertension, cardiovascular risk, pharmacotherapy, combined therapy, synergism

## DEFINICJA I ZNACZENIE KLINICZNE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

**N**adciśnienie tętnicze (NT) pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W pierwotnym nadciśnieniu, w przeciwieństwie do wtórnego, nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny dolegliwości. Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) nadciśnienie tętnicze jako niepodważalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jest, obok palenia papierosów i hipercholesterolemii, jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie<sup>(1)</sup>. Choroba ta przez długi czas nie daje objawów. Często chory zgłasza się do lekarza dopiero wtedy, kiedy dają o sobie znać powikłania, a wówczas zmiany narządowe spowodowane hipertensją są już zazwyczaj nieodwracalne. Izolowane nadciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu u kobiety 2 razy, a u mężczyzny 3 razy w porównaniu z osobami zdrowymi, ale w połączeniu z towarzyszącymi czynnikami (modyfikowalnymi – zaburzenia metaboliczne, palenie papierosów; niemodyfikowalnymi – dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych) ryzyko to wzrasta nawet kilkadziesiąt razy<sup>(2)</sup>. Lecząc nadciśnienie tętnicze, nie można myśleć tylko o prawidłowej kontroli wartości ciśnienia, ale należy mieć na uwadze całokształt obrazu klinicznego, gdyż zaburzenia metaboliczne i układu krążenia nierozdzielnie łączą się z nadciśnieniem<sup>(3)</sup>.

## ROZPOZNIANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Nadciśnienie tętnicze, czyli podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego, klasyfikuje się na podstawie pomiarów klinicznych<sup>(3)</sup>.

Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, jeśli:

1. Średnie wartości ciśnienia krwi (*blood pressure*, BP) z co najmniej 2 pomiarów wykonanych podczas co najmniej 2 wizyt są równe lub wyższe 140 mm Hg dla skurczowego ciśnienia krwi (*systolic blood pressure*, SBP) i 90 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia krwi (*diastolic blood pressure*, DBP).
2. Średnie wartości BP wyliczone z co najmniej 2 wiarygodnych pomiarów wykonanych podczas 1 wizyty są równe lub wyższe niż 180 mm Hg dla SBP i/lub 110 mm Hg dla DBP.
3. Na podstawie wiarygodnych danych z wywiadu lub dokumentacji pacjenta<sup>(3)</sup>.

Prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego skurczowe i rozkurczowe to odpowiednio <140/90 mm Hg. Za optymalne uznajemy wartości <120/80 mm Hg<sup>(4)</sup>. W tabeli 1 przedstawiono aktualną klasyfikację ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego.

## LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Wdrożenie leczenia u chorego z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi, wśród których należy wyróżnić: redukcję liczby udarów mózgu o około 35%-40%, zmniejszenie liczby zawałów serca o około 20%-25% i redukcję liczby chorych z niewydolnością serca o ponad 50%<sup>(5)</sup>. W badaniu HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) wykazano, że przy nieznacznej redukcji ciśnienia skurczowego o 3 mm Hg uzyskano aż 22% redukcję incydentów sercowo-naczyniowych<sup>(6)</sup>. W badaniu FEVER (The Felodipine Event Reduction Study) z kolei przy redukcji ciśnienia o 3,5/1,5 mm Hg osiągnięto zmniejszenie występowania wszystkich incydentów sercowo-naczyniowych o około 28%<sup>(7)</sup>.

W celu obrania najlepszej strategii leczenia nadciśnienia tętniczego przed jego rozpoczęciem należy u pacjenta ocenić ryzyko sercowo-naczyniowe na podstawie

Kategoria	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120-129	i/lub	80-84
Wysokie prawidłowe	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze I stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie tętnicze II stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie tętnicze III stopnia	≥180	i/lub	≥110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥140	i	<90

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego<sup>(3)</sup>

Grupa leków hipotensyjnych	Charakterystyka
<b>Diuretyki tiazydowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podstawowe w monoterapii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid), z niewydolnością serca, po udarze i w terapii złożonej NT</li> <li>• efekt hipotensyjny po kilkunastu dniach leczenia</li> <li>• preferowane powinny być leki tiazydopodobne (chlortalidon i indapamid) ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny, więcej dowodów na korzyści w prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz słaby efekt hipotensyjny hydrochlorotiazydu w monoterapii w stosowanych obecnie dawkach</li> </ul>
<b>Beta-adrenolityki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane w NT u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego, tachykardią i zaburzeniami rytmu serca, szczególnie u osób młodych oraz w NT współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po zawale</li> <li>• działanie hipotensyjne po podaniu doustnym występuje w ciągu kilku godzin, ale pełen efekt ujawnia się dopiero po paru tygodniach</li> <li>• klasyczne beta-blokery kardioselektywne (atenolol) okazują się mniej skuteczne w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z lekami blokującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron i Ca-blokerami – szczególnie mniejsza efektywność w regresji przerostu lewej komory i w prewencji udaru, co może być spowodowane słabszym działaniem tych leków na obniżenie ciśnienia centralnego w aorcie</li> <li>• klasyczne kardioselektywne beta-blokery są najbardziej skuteczne w leczeniu NT u chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym</li> <li>• beta-blokery kardioselektywne (bisoprolol, metoprolol, betaksolol) przydatne w przypadku konieczności osiągnięcia redukcji częstości rytmu serca (niewydolność serca, choroba wieńcowa)</li> <li>• u chorych z niepowikłanym NT powinny być stosowane preparaty wazodylatacyjne (celiprolol, nebiwolol, karwedilol) ze względu na odmienne właściwości hemodynamiczne i w konsekwencji korzystniejszy wpływ na ciśnienie centralne; udokumentowanie ich skuteczności w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych wymaga badań klinicznych</li> <li>• dodatkowe właściwości receptorowe (celiprolol – aktywacja receptorów beta-2, karwedilol – blokada receptorów alfa-1, nebiwolol – aktywacja receptorów beta-3), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna, a także wyniki badań (GEMINI, COMET, SENIORS) stanowią przesłanki do preferowania beta-blokerów wazodylatacyjnych w NT z towarzyszącą cukrzycą i ZM, a dla dwóch ostatnich również w przypadku przebytych powikłań sercowo-naczyniowych i chorób układu krążenia</li> </ul>
<b>Antagoniści wapnia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W tej grupie leków wyróżniamy: <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ <b>pochodne dihydropirydyny – nifedypina, nitrendypina, amlodypina</b></li> <li>⇒ <b>pochodne benzotiazepiny – diltiazem</b></li> <li>⇒ <b>pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil</b></li> </ul> </li> <li>• ważna zaleta Ca-blokerów – neutralność metaboliczna – są przydatne w leczeniu skojarzonym i u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i/lub lipidowej</li> <li>• w monoterapii należy preferować pochodne dihydropirydynowe posiadające znacznie więcej dowodów klinicznych (ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH)</li> <li>• należy podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydynowych u: <ul style="list-style-type: none"> <li>– osób w podeszłym wieku</li> <li>– pacjentów z izolowanym NT skurczowym</li> <li>– chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą oskrzelową</li> </ul> </li> </ul>
<b>Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE-I są lekami preferowanymi w NT z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w NT współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym u pacjentów po udarze</li> <li>• dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACE-I w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, które może być związane z efektem bradykininowym</li> </ul>
<b>Leki blokujące receptor AT<sub>1</sub> dla angiotensyny II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ARB są preferowane u chorych z NT i przerostem lewej komory, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy), po przebytych udarze</li> <li>• u chorych z chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca ARB są zalecane jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I</li> <li>• metaanalizy sugerują, że ARB skuteczniej zapobiegają udarowi niż zawałowi</li> <li>• w niepowikłanym NT ich pozycja jest porównywalna z ACE-I</li> <li>• sugestie dotyczące zwiększonego ryzyka nowotworów związanego ze stosowaniem ARB nie zostały potwierdzone</li> </ul>

Tabela 2. Charakterystyka poszczególnych grup leków hipotensyjnych<sup>(3)</sup>

stopnia NT, innych obciążeń, powikłań narządowych i chorób współistniejących. Głównym celem terapii jest zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych poprzez obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych oraz skorygowanie wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka<sup>(3)</sup>. Niezmiernie ważne w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest postępowanie niefarmakologiczne, na które skła-

dają się: normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, w tym ograniczenie spożycia alkoholu i soli, ograniczenie spożycia tłuszczów, zwłaszcza nasyconych, a ponadto zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie aktywności fizycznej<sup>(3)</sup>. Modyfikacja stylu życia jest priorytetem w leczeniu NT, ale nie należy zwlekać z farmakoterapią, gdy istnieje potrzeba jej zastosowania.

Stan kliniczny							
	Diuretyk tiazydowy	Beta-bloker	Ca-bloker dihydropirydynowy	Ca-bloker niedihydropirydynowy	ACE-I	ARB	Diuretyk pętłowy
Przerost lewej komory					I	I	
Przebyte zawał serca		I			I	II	
Niewydolność serca	II	I <sup>1</sup>			I	II	II
Choroba niedokrwienności serca		I	II	II	I <sup>2</sup>	II	
Migotanie przedsionków utrwalone		I		I			
Przebyte udar	I				II	I	
Zespół metaboliczny			II	II	I	I	
Cukrzyca	II <sup>3</sup>		II		I	I	
NT u osób w podeszłym wieku	I		I		II	II	
NT u osób po 80. r.ż.	I <sup>4</sup>				II		
Izolowane NT skurczowe	I		I		II	II	
Niewydolność nerek					I	I	II
Astma oskrzelowa POCHP			I			I	
Zaburzenia potencji		II			I	I	
Jaskra		I					

<sup>1</sup> Tylko: karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol.  
<sup>2</sup> Preferowany peryndopryl i ramipryl.  
<sup>3</sup> Preferowany indapamid.  
<sup>4</sup> Tylko indapamid.

Tabela 3. Preferowane grupy leków pierwszego (I) i drugiego (II) wyboru w leczeniu NT, w zależności od wskazań dodatkowych<sup>(3)</sup>

## WYBÓR LEKÓW HIPOTENSYJNYCH

W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym terapię hipotensyjną można rozpocząć od preparatów z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych, które mają udowodniony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej. Można je stosować w monoterapii i w leczeniu skojarzonym. Są to:

- diuretyki tiazydowe – preferowane tiazydopodobne;
- beta-adrenolityki – preferowane wazodylatacyjne;
- antagoniści wapnia (Ca-blokery) – preferowane dihydropirydynowe;
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACE-I);
- blokery receptora AT<sub>1</sub> dla angiotensyny drugiej (*angiotensin II receptor blockers*, ARB)<sup>(3)</sup>.

W tabeli 2 przedstawiono krótką charakterystykę poszczególnych grup lekowych.

### INDYWIDUALIZACJA TERAPII HIPOTENSYJNEJ

Aktualna strategia leczenia hipotensyjnego kładzie szczególny nacisk na jego indywidualizację<sup>(3)</sup>. Przyjmuje się, że duże znaczenie ma wybór terapii pierwszego

rzutu ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych NT oraz chorób współistniejących. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku<sup>(3)</sup> wybór leku hipotensyjnego powinien uwzględniać:

- wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii;
- wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;
- istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe;
- choroby współistniejące;
- wiek chorego;
- preferencje chorego;
- możliwość interakcji lekowych;
- koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.

W tabeli 3 przedstawiono najważniejsze zasady indywidualizacji leczenia hipotensyjnego – leki pierwszego i drugiego wyboru w zależności od wskazań dodatkowych.

### MONOTERAPIA W PORÓWNANIU Z LECZENIEM SKOJARZONYM NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Powyższe leki pierwszego rzutu można stosować w monoterapii, jednak jest ona wystarczająca tylko w przy-

padku NT I stopnia. Przy braku efektu hipotensyjnego zwiększanie dawki do maksymalnej rzadko gwarantuje efekt, zwykle wiedzie do nasilenia działań niepożądanych. W NT II i III stopnia leczenie należy rozpocząć już od 2 leków hipotensyjnych.

Podobnego zdania są eksperci amerykańscy – według American Society of Hypertension u 75% chorych na nadciśnienie tętnicze konieczne jest leczenie skojarzone, a u chorych, u których wyjściowe wartości ciśnienia tętniczego przekraczają docelowe o  $\geq 20/10$  mm Hg, należy rozpocząć od leczenia skojarzonego<sup>(8)</sup>.

Dobra reakcja na leczenie monoterapią oznacza obniżenie ciśnienia skurczowego  $\geq 20$  mm Hg i ciśnienia rozkurczowego  $\geq 10$  mm Hg. Taka redukcja dotyczy około 50% leczonych, jednak docelowe wartości dobrej kontroli BP w monoterapii udaje się uzyskać jedynie u około 20%-30% pacjentów<sup>(3)</sup>. W chwili obecnej leczenie pojedynczym lekiem służy głównie sekwencyjnej monoterapii, to jest przy doborze najlepiej działającego leku. Monoterapia może być stosowana jako leczenie początkowe w przypadku niewielkiego wzrostu BP przy małym lub umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym.

Przyczyny małej skuteczności monoterapii są następujące:

- włączanie się mechanizmów kompensujących działanie leku;
- heterogenne podstawy rozwoju nadciśnienia tętniczego (retencja sodu, wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, wzrost aktywności układu współczulnego, wzrost oporu obwodowego, zmiany strukturalne dużych tętnic) uniemożliwiające leczenie pojedynczym lekiem;
- monoterapia w większych dawkach wiąże się ze znacznie większą częstością występowania objawów niepożądanych niż leczenie skojarzone w umiarkowanych dawkach.

Na podstawie badań klinicznych szacuje się, że niezależnie od wybranej grupy leków przeciwnadciśnieniowych dodanie leku z innej klasy wiąże się z około 5-krotnie większym efektem hipotensyjnym w porównaniu ze zwiększeniem dawki stosowanego leku w monoterapii do dawki maksymalnej. Przewagę terapii skojarzonej dwoma lekami w dawkach średnich nad monoterapią lekiem stosowanym w dużej dawce dobrze pokazują wyniki metaanalizy 42 badań<sup>(9)</sup>, której celem było porównanie skuteczności zwiększania dawki leku przeciwnadciśnieniowego ze średniej do maksymalnej w porównaniu z dodaniem leku (w dawce standardowej) z innej grupy terapeutycznej. Przykładowo leki z grupy ACE-I stosowane w średniej dawce w monoterapii obniżyły ciśnienie skurczowe średnio o 6,8 mm Hg, a preparaty z innych klas również podane w monoterapii także o 6,8 mm Hg. Zwiększenie dawki ACE-I do maksymalnej obniżyło ciśnienie skurczowe o 8,2 mm Hg (dodatkowo 1,4 mm Hg), z kolei dodanie leku z innej grupy do średniej dawki ACE-I po-

wodowało obniżenie ciśnienia skurczowego o 13,9 mm Hg, czyli o dodatkowe 7,1 mm Hg<sup>(9,10)</sup>.

Istotne wydają się więc przesłanki teoretyczne skojarzonej terapii hipotensyjnej:

- **skuteczność** – łączenie leków, które działają na wyrażnie różne mechanizmy presyjne albo skutecznie blokują reakcje przeciwregulacyjne – kompensacyjne;
- **tolerancja** – minimalizacja skutków ubocznych zależnych od dawki, wzajemne znoszenie efektów ubocznych;
- **kompatybilność farmakokinetyczna** – terapia skojarzona powoduje stabilne i ciągle obniżenie BP w całym okresie między kolejnymi dawkami;
- **poprawa przestrzegania przyjmowania leków** – mniejsza częstość zaprzestawania leczenia przez chorych, uniknięcie rozczarowania nieskutecznością monoterapii<sup>(8)</sup>.

### ZASADY LECZENIA SKOJARZONEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Generalną zasadą łączenia leków w terapii skojarzonej jest to, że proponowane substancje mają zupełnie odmienny mechanizm działania. W ten sposób leki nasilają swoje działanie hipotensyjne, a równocześnie mogą wzajemnie neutralizować działania niepożądane<sup>(8)</sup>.

Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego<sup>(3)</sup> w jasno sprecyzowany sposób definiują połączenia lekowe jako:

#### Połączenia preferowane:

- ACE-I + antagonistą wapnia;
- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny;
- ARB + diuretyk tiazydowy;
- ARB + antagonistą wapnia.

#### Połączenia dopuszczalne:

- ACE-I + beta-adrenolityk;
- antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy;
- beta-adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydynowa);
- diuretyk tiazydowy + diuretyk oszczędzający potas.

#### Połączenia niezalecane:

- beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy;
- ACE-I+ARB;

W tabeli 4 przedstawiono charakterystykę poszczególnych połączeń lekowych z uwzględnieniem mechanizmów działania leków.

Powyższe połączenia preferowane podyktowane są synergistycznym działaniem: diuretyk tiazydowy poprzez działanie natriuretyczne zmniejsza ilość krwi krążącej, co prowadzi do aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), w konsekwencji czego efekt hipotensyjny może być niezadowalający. Zablokowanie układu RAA poprzez dołączenie ACE-I lub ARB istotnie wpływa na efekt terapii. Z kolei leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia rozszerzają na-

Połączenia lekowe	Charakterystyka
<b>POŁĄCZENIA PREFEROWANE</b>	
ACE-I lub ARB + diuretyk tiażydowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa skuteczności leczenia, jedyne połączenie wykazujące hipotensyjny efekt synergistyczny</li> <li>diuretyk → spadek objętości wewnątrznaczyniowej → odpowiedź przeciuregulacyjna → aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) → skurcz naczyń krwionośnych, zatrzymywanie sodu i wody ← RAA inhibitory tłumią odpowiedź przeciuregulacyjną</li> <li>diuretyk → hipokalemia, zaburzenia metaboliczne ← RAA inhibitory poprawiają bezpieczeństwo leczenia</li> </ul>
ACE-I lub ARB + antagonistą wapnia	<ul style="list-style-type: none"> <li>antagonista wapnia – pochodna dihydropirydynowa → odpowiedź przeciuregulacyjna → aktywacja układu współczulnego → przyspieszenie czynności serca ← RAA inhibitory – tłumienie odpowiedzi przeciuregulacyjnej poprzez działanie przeciwwspółczulne</li> <li>antagonista wapnia → działanie niepożądane – obrzęki (rozszerzenie tętniczek) → odruchowa aktywacja RAA ← RAA inhibitory – rozszerzenie naczyń żylnych – częściowa neutralizacja obrzęków</li> </ul>
<b>POŁĄCZENIA DOPUSZCZALNE</b>	
ACE-I + beta-adrenolityk	<ul style="list-style-type: none"> <li>w połączeniu mają niewielki efekt addytywny</li> <li>potwierdzony efekt kardioprotekcyjny u chorych z NT i powikłaniami sercowo-naczyniowymi: chorobą niedokrwienną serca, po zawale, z niewydolnością serca</li> </ul>
Antagonista wapnia + diuretyk tiażydowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>nakładanie się właściwości farmakologicznych</li> <li>połączenie nie wiąże się z korzystnym wzajemnym wpływem na profile skutków ubocznych (diuretyki nie zmniejszają obrzęków spowodowanych działaniem niepożądanym blokerów kanału wapniowego)</li> </ul>
Beta-adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydynowa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>efekt addytywny</li> </ul>
Diuretyk tiażydowy + diuretyk oszczędzający potas	<ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa profilu bezpieczeństwa, zapobieganie hipokalemii</li> </ul>
<b>POŁĄCZENIA NIEZALECANE</b>	
Beta-adrenolityk + diuretyk tiażydowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>diuretyk → odpowiedź przeciuregulacyjna → przyspieszenie czynności serca poprzez aktywację RAA ← beta-blokerzy tłumią aktywację RAA</li> <li>dodanie diuretyku poprawia skuteczność beta-blokerów u chorych rasy czarnej i innych chorych z NT niskoreninowym → połączenie dopuszczalne według American Society of Hypertension, 2010 r.</li> <li>stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia upośledzonej tolerancji glukozy, zmęczenia i dysfunkcji seksualnej → połączenie niezalecane według PTNT, 2011 r.</li> </ul>
ACE-I + ARB	<ul style="list-style-type: none"> <li>hamują aktywność tego samego układu, dlatego ich połączenie nie jest bardziej skuteczne i jednocześnie prowadzi do częstszego występowania działań niepożądanych</li> <li>Badanie ONTARGET<sup>(11)</sup> → w populacji z objawową miażdżycą lub DM, bez niewydolności serca – GFR szybciej zmniejszał się w grupie leczonej ACE-I i ARB niż w grupach leczonych pojedynczymi lekami</li> </ul>

Tabela 4. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej<sup>(3)</sup>

czynia tętnicze, co poprzez aktywację RAA prowadzi do skurczu naczyń, tachykardii, retencji sodu i wody – dodanie ACE-I lub ARB znosi niekorzystne mechanizmy kompensacyjne<sup>(12)</sup>.

W badaniu ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)<sup>(13)</sup> porównano terapię złożoną z ACE-I (benazepryl) w połączeniu z amlodypiną i hydrochlorotiazidem. Warto podkreślić, że zastosowano preparaty złożone, co znacząco podniosło efektywność terapii – do badania włączono chorych leczonych hipotensyjnie, u których mimo terapii wielolekowej tylko u 37,2% wartości ciśnienia tętniczego były zadowalające. Po zastosowaniu jednej tabletki efekt ten osiągnięto u 50% pacjentów. W badaniu stwierdzono podobną redukcję ciśnienia tętniczego, ale różny wpływ na punkty końcowe (incydenty lub zgon sercowo-naczyniowy). W grupie ACE-I + amlodypina odnotowano w ciągu 30 miesięcy obserwacji 20% spadek ryzyka pierwotnego punktu końcowego w stosunku do gru-

py ACE-I + hydrochlorotiazyd. Przewagę amlodypiny należy tłumaczyć korzystnym działaniem naczynioprotekcyjnym i niekorzystnym działaniem metabolicznym diuretyku tiażydowego.

Badanie ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)<sup>(14)</sup> miało na celu porównanie wpływu 2 strategii terapeutycznych nadciśnienia tętniczego na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych (zawałów serca i zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca). Chorych randomizowano do grupy amlodypiny i dodatkowo w razie potrzeby peryndoprylu oraz do grupy atenololu i dodatkowo w razie potrzeby diuretyku tiażydowego. U pacjentów z grupy amlodypiny obserwowano znacząco mniej powikłań sercowo-naczyniowych i znacząco mniej przypadków rozwoju niekorzystnych efektów metabolicznych, w tym cukrzycy typu II. Pacjenci z tej grupy po leczeniu mieli znamienne niższy wskaźnik masy ciała (*body mass index*, BMI), stężenie triglicerydów, glukozy, kreatyniny, a wyższe HDL<sup>(14)</sup>.

Leki	Preparat	Dawki leków w tabletkach w mg
<b>ACE-I + diuretyk</b>		
Benazepryl + hydrochlorotiazyd	Lotensin HCT	5+6,25; 10+12,5; 20+25
Cilazapryl + hydrochlorotiazyd	Inhibace Plus	5+12,5
Chinapryl + hydrochlorotiazyd	Accuzide, Accuzide 20	10+12,5; 20+12,5
Enalapryl + hydrochlorotiazyd	Enap H, Enap HL	10+25; 10+12,5
Lizynopryl + hydrochlorotiazyd	Lisiprol HCT	10+12,5; 20+25
Peryndopryl + indapamid	Noliprel Co-Prenessa Noliprel Forte, Tertensif Kombi	2,5+0,625 2+0,625; 4+1,25 5+1,25
Ramipryl + hydrochlorotiazyd	Tritace comb	2,5+12,5; 5+25
<b>ACE-I + antagonistą wapnia</b>		
Lizynopryl + amlodypina	Dironorm	10+5
Peryndopryl + amlodypina	Co-Prestarium	5+5; 5+10; 10+5; 10+10
Ramipryl + felodypina	Delmuno 2,5 Delmuno 5	2,5+2,5 5+5
Trandolapryl + werapamil	Tarka	2+180
<b>ARB + diuretyk</b>		
Losartan + hydrochlorotiazyd	Hyzaar, Lorista H, Lozap HCT, Presartan H Hyzaar Forte, Lorista HD, Presartan H	50+12,5 100+25
Telmisartan + hydrochlorotiazyd	Micardis Plus Pritor Plus	80+12,5 40+12,5; 80+12,5
Walsartan + hydrochlorotiazyd	Co-Diovan Co-Valsacor Tensart HCT	160+25; 320+25 160+12,5; 160+25 80+12,5; 160+12,5; 160+25
<b>ARB + antagonistą wapnia</b>		
Walsartan + amlodypina	Exforge	80+5; 160+5; 160+10
<b>ARB + antagonistą wapnia + diuretyk</b>		
Walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd	Exforge HCT	160+10+25
Wszystkie stosuje się 1 × dz.		

Tabela 5. Preparaty złożone leków hipotensyjnych dostępne w Polsce<sup>(15)</sup>

### PREPARATY ZŁOŻONE W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Coraz częściej zwraca się uwagę na korzystne działanie preparatów złożonych zawierających stałe, określone dawki dwóch lub więcej leków w jednej tabletkach. Takie postępowanie upraszcza schemat terapeutyczny, a co za tym idzie zwiększa komfort osoby leczonej, a tym samym przestrzeganie przez pacjenta zaleceń lekarza (poprawa *compliance*). W niedawno opublikowanym badaniu STITCH (The Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension Study, 2009) wykazano, że rozpoczęcie terapii NT od preparatu złożonego z diuretyku oraz ACE-I lub ARB prowadzi do lepszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z leczeniem standardowym<sup>(16)</sup>.

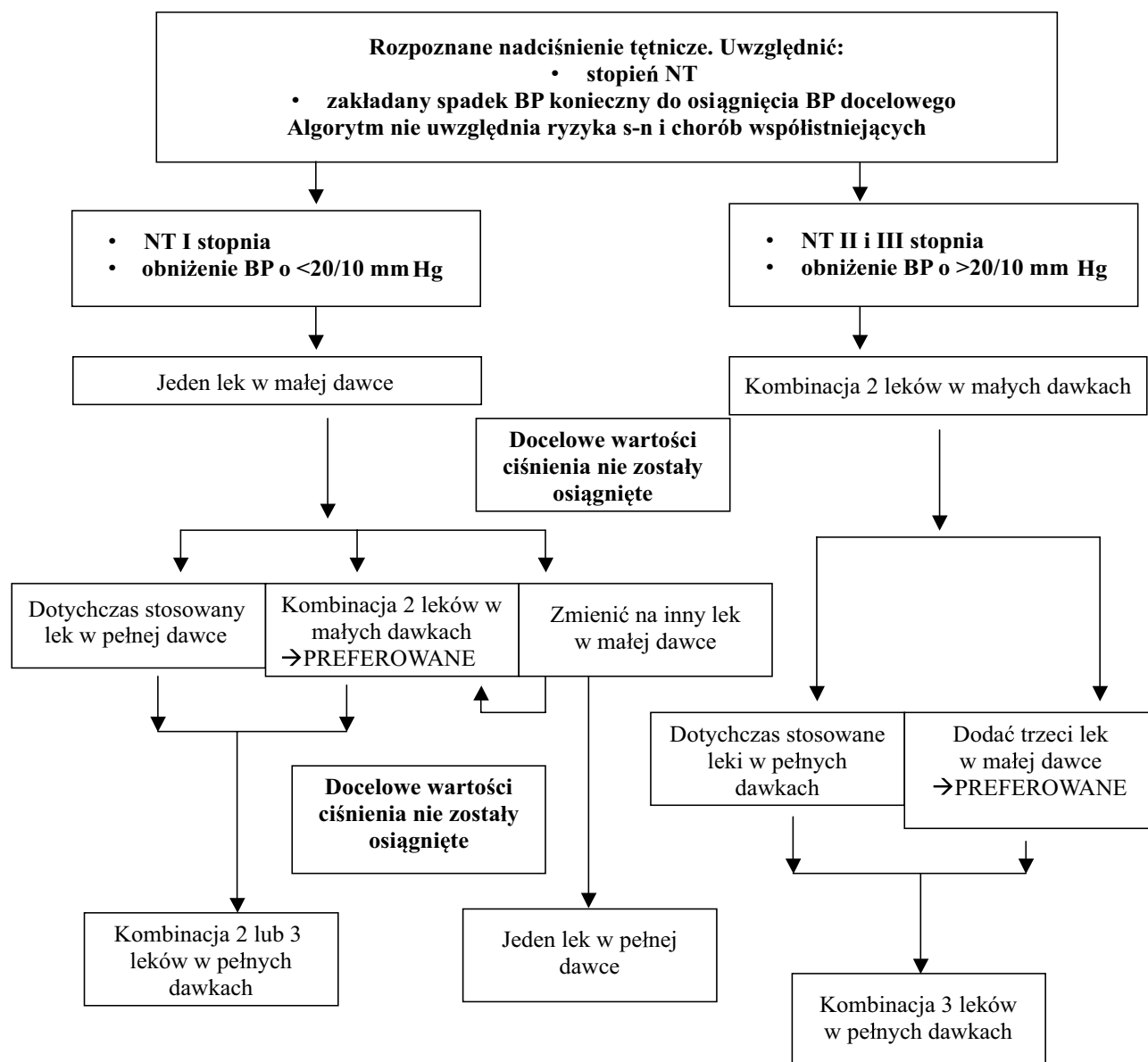
W najnowszych Wytycznych Leczenia Nadciśnienia Tętniczego<sup>(3)</sup> zwrócono szczególną uwagę na kwestię indywidualizacji leczenia, czyli dobrania leczenia pod kątem korzyści pozahipotensyjnych, określonych powikłań sercowo-naczyniowych i chorób współistniejących, a także na ułatwienie przestrzegania zaleceń poprzez uproszczenie terapii, na przykład stosowanie preparatów leków złożonych. Takie preparaty polecane

są zamiast monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym II stopnia i/lub chorobami współistniejącymi. Preparaty złożone leków hipotensyjnych dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli 5.

W dokumencie przedstawionym przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, będącym próbą komentarza do nowych wytycznych<sup>(17)</sup>, stwierdzono, że szczególną wartość mają takie preparaty złożone, które spełniają trzy cechy: są oparte na lekach składowych o udowodnionym wpływie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie w skojarzeniu; oba leki składowe mają wysoki wskaźnik T/P (*trough:peak ratio*), zapewniający równomierną całodobową kontrolę ciśnienia; są dostępne w postaci kilku dawek, co pozwala na zwiększenie dawki wybranego leku w preparacie złożonym. Te cechy mają następujące połączenia:

- peryndopryl + indapamid;
- peryndopryl + amlodypina;
- telmisartan + amlodypina.

W świetle wyników badań ACCOMPLISH<sup>(13)</sup> i ASCOT<sup>(14)</sup> wymienione dwa połączenia leków blokujących RAA z amlodypiną mają szczególne znaczenie w leczeniu nadciśnienia tętniczego bez powikłań sercowo-naczyniowych.



Rys. 1. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej<sup>(3)</sup>

Nie ma najmniejszych wątpliwości, że preparaty złożone, będące stałymi połączeniami dwóch leków, pozwalają na uproszczenie schematu leczenia, mogą zwiększać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych oraz prowadzić do lepszej kontroli ciśnienia tętniczego. Niezmiernie ważny jest również fakt, że w przypadku niektórych preparatów złożonych do dyspozycji pozostają leki z różnymi proporcjami poszczególnych składników (tabela 5), przez co uzyskuje się indywidualną dla każdego pacjenta dawkę substancji leczniczych, a tym samym odpowiednią elastyczność leczenia<sup>(18)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Większość chorych z nadciśnieniem tętniczym w celu osiągnięcia pożądanego efektu hipotensyjnego i do-

datkowych korzyści pozahipotensyjnych wymaga leczenia skojarzonego. Na rys. 1 przedstawiono aktualnie obowiązujący schemat postępowania u chorych z NT<sup>(3)</sup>. Połączenie dwóch leków działających synergistycznie daje znacząco lepszy efekt i mniej działań niepożądanych niż maksymalizacja dawki jednego preparatu. Stosowanie preparatów złożonych sprzyja przestrzeganiu zaleceń przez pacjentów, a na rynku dostępne są zalecane połączenia lekowe w różnych dawkach, co pozwala na dostosowanie terapii do potrzeb chorego.



## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

1. Lewandowski J.: Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przew. Lek.* 2010; 4: 31-35.
2. Rywik S.: Ocena ryzyka u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśn. Tętn.* 2001; 5: 75-82.
3. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55-80.
4. Januszewicz A., Prejbisz A., Więcek A. i wsp.: Nadciśnienie tętnicze. W: Szczeklik A., Tendera M. (red.): *Kardiologia. Tom 2, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 757-768.*
5. MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
6. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145-153.
7. Liu L., Zhang Y., Liu G. i wsp.: The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157-2172.
8. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. i wsp.: Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. of Hypertens.* 2010; 4: 90-98.
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. Jankowski P.: Jak leczyć nadciśnienie tętnicze w 2010 roku? Najnowsze stanowisko ekspertów Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Kardiol. na co Dzień* 2010; 5: 3-7.
11. 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, randomised, double-blind, controlled trial. Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553.
12. Widecka K.: Badanie ACCOMPLISH – terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego. Które połączenia są najlepsze? *Nadciśn. Tętn.* 2008; 12: 245-251.
13. 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.
14. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.: ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive 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.
15. Januszewicz A. i wsp.: Nadciśnienie tętnicze pierwotne. W: Szczeklik A., Gajewski P. (red.): *Kompendium Medycyny Praktycznej: choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 265.*
16. 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.
17. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 211-235.
18. Banach M.: Nadciśnienie tętnicze w 2010 r. Wywiad z Prezesem Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego – profesorem Krzysztofem Narkiewiczem. *KOF* 2010; 1: 1-2.