

Rola preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego

The role of combined drugs (fixed-dose combination pills) in the therapy of arterial hypertension

Lucyna Woźnicka, Anna Posadzy-Mańczyńska

Streszczenie

Większość pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze wymaga leczenia więcej niż jednym lekiem hipotensyjnym. Dotyczy to szczególnie pacjentów z innymi współistniejącymi chorobami. Z tego względu terapia nadciśnienia tętniczego przy użyciu preparatów złożonych jest konieczna do osiągnięcia właściwych wartości ciśnienia tętniczego. W wielu przypadkach terapia ta przyspiesza osiągnięcie celów terapeutycznych przy porównywalnej lub lepszej tolerancji niż w przypadku monoterapii wyższymi dawkami leków hipotensyjnych. Dodatkowymi kwestiami mogą być korzyści ekonomiczne takiej terapii oraz efektywniejsza współpraca z pacjentem.

Przeprowadzone w ostatnich latach duże próby kliniczne dowodzą, że terapia złożona nadciśnienia tętniczego ma już ugruntowaną pozycję. Coraz częściej na rynku pojawiają się preparaty złożone – jako bezpośredni efekt informacji płynących z wielośrodkowych badań. Takie preparaty w niedalekiej przyszłości mogą stać się podstawowym sposobem terapii wielu pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, próby kliniczne, preparaty złożone.

Abstract

Most patients with hypertension require more than a single antihypertensive agent, particularly if they have comorbid conditions. Combination therapy of hypertension with fixed-dose combination pills is required by most patients with hypertension to reach target blood pressure. In many cases, combination therapy improves rates of blood pressure control and requires less time to achieve target blood pressure with equivalent or better tolerability than higher-dose monotherapy. Additional benefits may include cost savings and better compliance.

Large clinical trials performed in the last few years prove that combined therapy of essential hypertension has reached a secure position lately. Combined drug regimens are increasingly widely available in the pharmaceutical market – as a direct effect of information acquired from multicentre trials. Fixed-dose combination pills may in the near future become a basic part of treatment in many hypertensive patients.

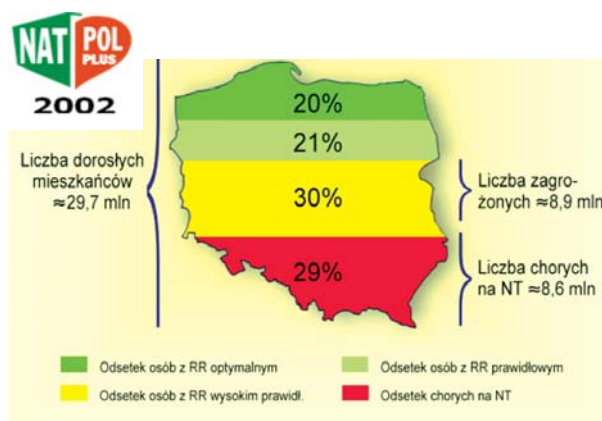
Key words: hypertension, clinical trials, combined drugs (fixed-dose combination pills).

Wstęp

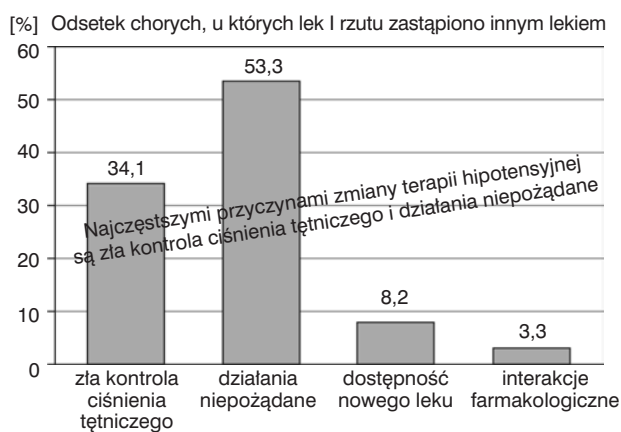
Nadciśnienie tętnicze należy obecnie do przewlekłych chorób układu krążenia najczęściej występujących zarówno na świecie, jak i w Polsce. Jest to najczęstszy modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które aktualnie odpowiadają za 30% zgonów na świecie [1] i są wiodącą przyczyną zgonów w Polsce [2]. Nadciśnienie tętnicze to jeden z podstawowych problemów, z jakim w codziennej praktyce stykają się lekarze różnych specjalności. Często pozostaje przez wiele lat nierozpoznane. Objawy kliniczne pojawiają się zwykle w zaawansowanym okresie, kiedy dochodzi do rozwoju powikłań narządowych, dotyczących najczęściej układu sercowo-naczyniowego, nerwowego oraz nerek.

Wyniki przeprowadzonego w 2002 r. ogólnopolskiego badania **NATPOL III PLUS** (trzy serie pomiarów dokonywane w ciągu trzech różnych dni), w próbie losowej populacji polskiej po 18. roku życia, wskazują, że zgodnie z kryteriami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego na nadciśnienie tętnicze choruje 29% mężczyzn i 29% kobiet. Ciśnienie optymalne stwierdzono łącznie u 20% osób, a wysokie prawidłowe u 29% osób (ryc. 1.) [3].

W badaniu **WOBASZ** (wyniki jednej serii pomiarów wykonanych podczas jednej wizyty), przeprowadzonym w latach 2003–2005 w próbie losowej populacji polskiej w wieku 20–74 lat, nadciśnienie stwierdzono u 42% mężczyzn i 33% kobiet. Tylko 11% mężczyzn i 29% kobiet miało ciśnienie optymalne i aż 27% mężczyzn i 17% kobiet miało ciśnienie wysokie prawidłowe [4].



Ryc. 1. Ciśnienie tętnicze Polaków w 2002 r. – badanie NATPOL III PLUS [2]



Ryc. 2. Przyczyny ograniczonej skuteczności monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego [5]

We wspomnianym badaniu **NATPOL PLUS** wykazano, że w Polsce 33% osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym nie wie o swojej chorobie, dalsze 10% – mimo rozpoznania – nie leczy się, aż 45% chorych jest leczonych nieskutecznie i tylko 12% osiąga cele leczenia [2].

Mimo tak częstego występowania nadciśnienia tętniczego oraz wyraźnych korzyści z jego leczenia, niestety, okazuje się, że wielu pacjentów nie wie o chorobie, nie jest leczonych lub stosowane leczenie nie jest skuteczne.

Stanowisko ekspertów: wybór leków hipotensyjnych [5]

U większości osób docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynoszą poniżej 140/90 mm Hg, a u osób z cukrzycą lub chorobą nerek poniżej 130/80 mm Hg. Niższe wartości ciśnienia tętniczego (< 130/85 mm Hg) zalecane bywają również w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [6] oraz osobom młodym lub w średnim wieku [7]. Decyzja o rozpoczęciu leczenia hipotensyjnego powinna być uzależniona od dwóch kryteriów, czyli wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Aktualne wytyczne europejskie European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) [8] podają, że liczne próby z randomizacją potwierdzają wnioski zawarte w zaleceniach ESH/ESC z 2003 r., że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego. Preparaty z pięciu głównych klas leków hipotensyjnych – tj. diuretyków tiazydowych, beta-adrenolityków, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensynowego – mogą odpowiednio obniżać ciśnienie tętnicze oraz powodować istotne zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Wszystkie te leki nadają się do rozpoczynania i kontynuowania leczenia hipotensyjnego w monoterapii lub skojarzeniu. Każda z zalecanych klas może mieć szczególne właściwości, zalety i ograniczenia. Ponieważ u wielu pacjentów konieczne jest stosowanie więcej niż jednego leku, nacisk na identyfikację najwłaściwszej pierwszej klasy leków bywa często bezcelowy. Należy jednak pamiętać, że istnieje

wiele stanów, dla których dostępne są dowody przemawiające za wyborem określonych leków albo jako leczenia początkowego, albo elementu leczenia skojarzonego (ryc. 2.).

Dokonując wyboru określonego leku lub połączenia leków, a także unikając innych ich klas, należy brać pod uwagę następujące kwestie:

- wcześniejsze doświadczenia danego pacjenta z rozważaną klasą leków zarówno pod względem efektu hipotensyjnego, jak i występowania działań niepożądanych,
- wpływ leków na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego w odniesieniu do profilu tego ryzyka u danego pacjenta,
- występowanie subklinicznych powikłań narządowych, jawnych klinicznie chorób układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek lub cukrzycy, na które pewne leki mogą wywierać bardziej korzystny wpływ niż inne,
- występowanie innych chorób mogących ograniczać możliwości stosowania określonych klas leków hipotensyjnych,
- możliwość wystąpienia interakcji z lekami stosowanymi w leczeniu innych chorób występujących u pacjenta,
- koszt leków dla pacjenta lub świadczeniodawcy,
- czas działania i liczba dawek: lekarze powinni preferować leki o długim działaniu, podawane raz dziennie – uproszczenie schematu leczenia zwiększa stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [5]; długo działające leki zapewniają również bardziej jednorodny efekt hipotensyjny w ciągu całej doby, co minimalizuje zmienność ciśnienia tętniczego [9].

Problem skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego

Pacjent chorujący na nadciśnienie tętnicze musi przyjmować leki hipotensyjne do końca życia, konieczna jest także modyfikacja jego stylu życia. Główny cel terapii nadciśnienia tętniczego to zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu incydentów sercowo-naczyniowych, a w konsekwencji wydłużenie życia chorych. Bardzo ważny element terapii hipotensyjnej stanowi również zapobieganie oraz hamowanie rozwoju powikłań narządowych tej choroby.

Można wyróżnić następujące czynniki utrudniające współpracę chorego na nadciśnienie tętnicze z lekarzem:

- przewlekła, nieuleczalna choroba,
- choroba bezobjawowa,
- brak natychmiastowych skutków przerywania leczenia,
- koszty leczenia i wizyt,
- trudności z uzyskaniem kwalifikowanej porady lekarskiej,
- obawa przed objawami niepożądanymi.

Odpowiednie leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje, zgodnie z wytycznymi, nie tylko monoterapię, ale głównie politerapię. Autorzy podkreślają, że leczenie nadciśnienia tętniczego nadal nie jest optymalne, szczególnie u pacjentów obciążonych największym ryzykiem, oraz że zastosowanie terapii skojarzonej u większej liczby pacjentów pozwoliłoby na lepszą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. Jak dowodzą wyniki badań, skuteczność monoterapii jest ograniczona. Według autorów badania

NATPOL III PLUS skuteczność terapii hipotensyjnej wynosi ok. 12%. Może być to związane z tym, że często w mniemaniu pacjentów nadciśnienie tętnicze nie jest chorobą niosącą ze sobą bardzo poważne konsekwencje. Wielokrotnie chorzy przerywają leczenie hipotensyjne po normalizacji ciśnienia tętniczego. Może to także wynikać z braku wiedzy na temat istoty przewlekłej terapii tej choroby. Pacjenci muszą otrzymywać pełen zestaw informacji dotyczących ryzyka związanego z nadciśnieniem oraz korzyści wynikających z regularnej terapii. Należy również pamiętać, aby leczenie było maksymalnie dostosowane do stylu życia pacjenta. Ma to ogromne znaczenie, gdyż w grupie chorych na nadciśnienie tętnicze znajdują się zarówno osoby młode, w wieku średnim, aktywne zawodowo, jak i osoby starsze, niekiedy niesamodzielne i nieradzące sobie z codziennymi obowiązkami. Dlatego podkreśla się potrzebę leczenia hipotensyjnego w jak najprostszym sposobie, najlepiej w formie preparatów długo działających, przyjmowanych raz na dobę. Już w 1993 r. Guerrerro i wsp. udowodnili, że do satysfakcjonującej kontroli nadciśnienia tętniczego pacjent powinien przyjmować ok. 80% leków przepisanych przez lekarza [10].

Bardzo ciekawe jest to, że w zależności od poziomu współpracy z lekarzem pacjentów można podzielić na: niewspółpracujących (*non-compliers*), stanowiących 5–10%, częściowo współpracujących (*partial compliers*), stanowiących 30–40%, oraz całkowicie współpracujących (*full compliers*), stanowiących 50–60%. Aby uznać pacjenta za częściowo współpracującego, musi on przyjmować 60–75% dawek przepisanych leków. Pacjent całkowicie współpracujący przyjmuje 80–100% dawek (ryc. 3.) [11].

Zauważono, że stopień współpracy pacjenta z lekarzem zależy od dziennej liczby przepisanych mu tabletek [12] i zmniejsza się wraz z jej zwiększeniem (ryc. 4.).

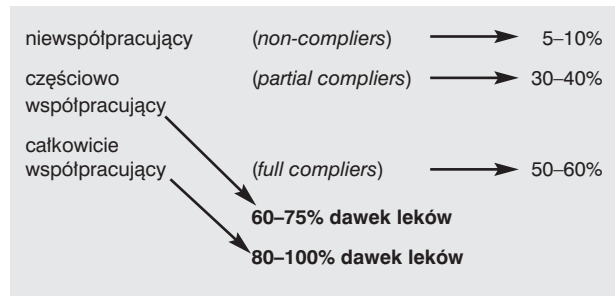
Należy pamiętać o czynnikach wpływających na wskaźnik współpracy związanych ze schematem terapii:

- korzystne – prosty schemat dawkowania,
- niekorzystne – złożony schemat dawkowania, stosowanie innych leków, objawy niepożądane.

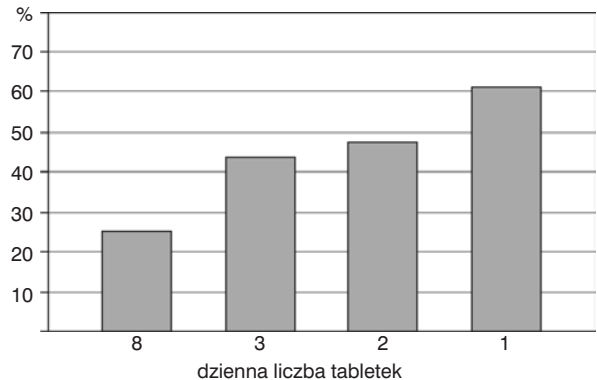
Uproszczenie terapii dzięki zastosowaniu złożonego preparatu hipotensyjnego znacznie poprawia motywację pacjenta do ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich. Zastosowanie takich preparatów zwiększa prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego u większej liczby pacjentów w krótszym czasie, co z kolei zmniejsza liczbę wizyt kontrolnych, co najczęściej przekłada się na większą satysfakcję pacjenta z zastosowanego leczenia i poprawę współpracy [13, 14].

Warto również przywrócić się objawom niepożądanym występującym czasami podczas terapii hipotensyjnej. Są one najczęstszą przyczyną przerwania leczenia przez pacjentów. Należy zwracać baczną wagę na zgłaszane przez chorego działania niepożądane i w razie potrzeby modyfikować dawkę podawanego leku hipotensyjnego lub wymieniać go na inny preparat.

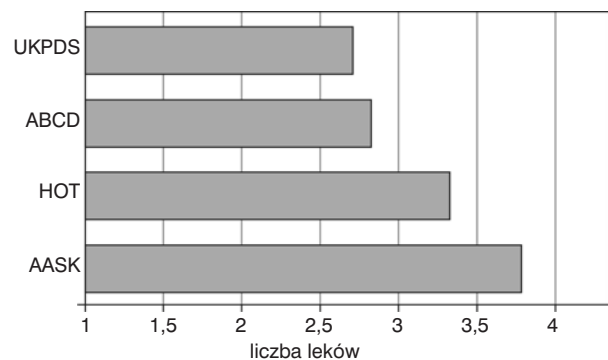
W badaniu **HOT** [15] tylko u 33% chorych osiągnięto docelowe wartości ciśnienia za pomocą monoterapii, 45%



Ryc. 3. Podział pacjentów w zależności od poziomu współpracy z lekarzem [11]



Ryc. 4. Zależność stopnia współpracy pacjenta z lekarzem od dziennej liczby przepisanych mu tabletek [12]



Ryc. 5. Osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów w zależności od liczby zażywanych leków hipotensyjnych w badaniach klinicznych [15]

pacjentów wymagało podawania dwóch leków hipotensyjnych, a 22% – trzech lub więcej (ryc. 5.). Zaobserwowano także, że wraz z czasem trwania badania zwiększał się odsetek pacjentów wymagających zastosowania politerapii. W badaniu *Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension (LIFE)* [16] 65% pacjentów wymagało zastosowania leczenia skojarzonego. Obserwacje te potwierdzono również w badaniu **PRAKTIK**, przeprowadzonym we Francji [17].

Bardzo istotne jest pytanie, dlaczego w terapii nadciśnienia tętniczego nie wystarcza monoterapia i sięga się po leczenie skojarzone?

Monoterapia może być też przyczyną częstszego występowania działań niepożądanych przy stosowaniu większych dawek leków, prowadzącego do pogorszenia współpracy pacjenta i lekarza [18]. Alternatywą jest łączenie leków pochodzących z różnych grup, co pozwala na do-

datkowe obniżenie ciśnienia tętniczego przez działanie na różne mechanizmy patofizjologiczne [19, 20].

Ponadto, przy nieskuteczności małej dawki leku najczęściej podejmuje się próbę stopniowego jej zwiększenia do maksymalnej, co zazwyczaj wiąże się ze zwiększeniem częstości i/lub nasileniem działań niepożądanych charakterystycznych dla danego preparatu.

Ramię nadciśnieniowe badania **ASCOT** wykazało, że blisko 90% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym należących do grupy wysokiego ryzyka musiało pobierać co najmniej dwa leki hipotensyjne celem obniżenia wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg [21].

Z kolei analiza badań dotyczących populacji wysokiego ryzyka (chory na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek) dokonana przez Bakrisa wykazała, że do osiągnięcia zalecanych wartości ciśnienia tętniczego pacjenci musieli przyjmować średnio trzy leki hipotensyjne [22].

Wszystkie te badania podkreślają rolę złożonych preparatów hipotensyjnych we współczesnym świecie.

Terapia złożona jako próba poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego

W ostatnich latach zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych wzrasta dostępność i częstość stosowania preparatów będących połączeniem dwóch leków hipotensyjnych w stałych dawkach, które mogą być wykorzystane zarówno jako leki pierwszego rzutu, jak i na każdym innym etapie leczenia nadciśnienia tętniczego.

Przez wiele lat zalecaną strategią terapeutyczną w przypadku nieskuteczności dotychczasowego leczenia nadciśnienia tętniczego było zwiększanie dawki leku hipotensyjnego [23]. Nie ma wątpliwości, że takie podejście prowadziło do obniżenia ciśnienia tętniczego, jednak kosztem zmniejszonej tolerancji leczenia. Ponieważ większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga leczenia przez całe życie, dlatego bardzo ważne jest, aby działania uboczne stosowanych preparatów w jak najmniejszym stopniu obniżały jego jakość. Należy pamiętać, że wraz ze zwiększaniem dawki leku wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych [18]. Zastosowanie terapii skojarzonej nie tylko umożliwia osiągnięcie lepszego efektu hipotensyjnego, ale pozwala także na zmniejszenie dawek leków w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii, co umożliwia uzyskanie mniejszej liczby działań niepożądanych i lepszą współpracę z pacjentem.

Obecnie wiadomo, że istnieją pewne stany kliniczne, takie jak cukrzyca czy choroba nerek, w których leczenie skojarzone jest potrzebne częściej i wcześniej niż w przypadku innych schorzeń.

Przesłanki do zastosowania **politerapii** lub terapii z użyciem **preparatu złożonego** wg wytycznych ESH/ESC 2007 są następujące:

- zbyt mała liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym osiąga wartości docelowe ciśnienia tętniczego w monoterapii, niezależnie od stosowanego leku,

- dostępnych jest wiele skutecznych i dobrze tolerowanych połączeń lekowych stosowanych w terapii hipotensyjnej,
- leczenie hipotensyjne można rozpocząć od zastosowania jednego leku w małej dawce lub od leczenia skojarzonego za pomocą dwóch leków w małych dawkach, również w postaci preparatu złożonego,
- preparaty złożone pozwalają na uproszczenie schematów terapeutycznych, co może zwiększyć odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń leczniczych [24],
- monoterapia może być początkowym leczeniem w przypadku niewielkiego wzrostu ciśnienia tętniczego oraz małego lub umiarkowanego całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- połączenie dwóch leków w małych dawkach powinno być preferowanym leczeniem pierwszego rzutu w nadciśnieniu 2. lub 3. stopnia albo u osoby z dużym bądź bardzo dużym oszacowanym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- u pacjentów z grupy większego ryzyka należy dążyć do szybszego osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego, a to skłania do zastosowania od początku leczenia skojarzonego i częstszej modyfikacji dawek,
- w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym oraz u osób w podeszłym wieku leczenie hipotensyjne należy zwykle wdrażać stopniowo.

Dobór preparatów do terapii skojarzonej odbywa się na podstawie wzajemnego znoszenia działań niepożądanych oraz działania synergistycznego, najlepiej w oparciu o różne punkty uchwytu. Dzięki zniesieniu działań niepożądanych leki złożone są lepiej tolerowane przez chorego, poprawiają komfort życia, co przekłada się na lepszą realizację zaleceń lekarskich (pojęcie *compliance*) [25].

Celem, do którego nadal się dąży, pozostaje, aby dwa leki w jednej tabletkie kosztowały mniej niż kupowane oddzielnie.

Do złożonych preparatów hipotensyjnych dostępnych w Polsce należą:

- diuretyk + diuretyk oszczędzający potas, hydrochlorotiazyd + amilorid = Tialorid;
- inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk, chinapril + hydrochlorotiazyd = Accuzide, cilazapril + hydrochlorotiazyd = Inhibace Plus, perindopril + indapamid = Noliprel, Tertensif Kombi, ramipril + hydrochlorotiazyd = Tritace comb;
- sartan + diuretyk, walsartan + hydrochlorotiazyd = Co-Diovan, telmisartan + hydrochlorotiazyd = Micardis Plus;
- inhibitor konwertazy angiotensyny + dihidropirydynowy bloker kanału wapniowego, benazepril + amlodypina = Lotrel (nieдоступny), perindopril + amlodypina = Co-Prestarium;
- inhibitor konwertazy angiotensyny + niedihidropirydynowy bloker kanału wapniowego, trandolopril + werapamil = Tarka;
- sartan + dihidropirydynowy bloker kanału wapniowego, walsartan + amlodypina = Exforge.

Terapia złożona w aktualnych badaniach klinicznych

Pierwsze preparaty złożone, będące połączeniem metyldopy z diuretykiem czy rezerpiny, hydralazyny z lekiem moczopędnym, były stosowane w latach 60. XX w. Stanowiły wówczas wartościowe uzupełnienie leczenia nadciśnienia tętniczego – cechowały się skutecznością hipotensyjną, ale jednocześnie nie były pozbawione wielu działań niepożądanych.

W następnych latach wprowadzono połączenia dwóch różnych leków hipotensyjnych o długim czasie działania i korzystnych własnościach w odniesieniu do profilu metabolicznego i powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Przykładem mogą być preparaty będące połączeniem inhibitora konwertazy lub sartanu i diuretyku czy sartanu lub inhibitora konwertazy i długo działającego antagonisty wapnia.

Terapia złożona – inhibitor konwertazy angiotensyny + bloker kanału wapniowego

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydynowych na drodze rozkurczu naczyń aktywują układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz współczulny układ nerwowy. To z kolei powoduje skurcz naczyń oraz zatrzymanie w organizmie sodu i wody. Dodanie do terapii inhibitorów konwertazy angiotensyny hamuje te mechanizmy, a także chroni przed wystąpieniem nefropatii cukrzycowej oraz przerostem lewej komory serca.

Przełomowe okazało się ramię nadciśnieniowe badania **ASCOT-ASCOT-BPLA** [24]. W badaniu tym podstawowym celem było porównanie wpływu dwóch schematów leczenia na występowanie zawałów serca niezakończonych zgonem oraz zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca. Punktami końcowymi były także: śmiertelność ogólna, całkowita liczba udarów mózgu, zdarzenia wieńcowe oraz zdarzenia i procedury sercowo-naczyniowe, niewydolność serca, *nieme* zawały serca, epizody niestabilnej dusznicy bolesnej, miażdżycy tętnic obwodowych, zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca, rozwój cukrzycy i rozwój niewydolności nerek. Badaną populację podzielono na dwie grupy: w jednej stosowano amlodypinę i dodatkowo, w razie potrzeby, perindopril, a w drugiej atenolol i dodatkowo, w razie potrzeby, diuretyk tiazydowy. Choć uzyskana kontrola ciśnienia tętniczego była zbliżona, redukcja w zakresie pierwotnego punktu końcowego oraz w zakresie śmiertelności całkowitej była na tyle znamienna, że komisja bioetyczna wcześniej zakończyła to badanie. W grupie amlodypina + perindopril obserwowano wysoce znamienne zmniejszenie ryzyka: śmiertelności sercowo-naczyniowej, wszystkich incydentów wieńcowych, udarów mózgu, wszystkich incydentów i procedur sercowo-naczyniowych oraz nowych przypadków cukrzycy. Autorzy podkreślają, że połączenie amlodypina + perindopril ma przewagę nad połączeniem atenolol + diuretyk tiazydowy w redukcji ryzyka incydentów i śmiertelności sercowo-naczyniowej, a także ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez choroby sercowo-naczyniowej.

Podczas kongresu ACC w 2008 r. zaprezentowano rezultaty próby klinicznej **ACCOMPLISH** (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) [26]. Badanie to poświęcone było porównaniu leczenia nadciśnienia tętniczego z użyciem w pierwszym rzucie terapii złożonej z inhibitora konwertazy angiotensyny i tiazydu bądź blokera kanału wapniowego. Zostało przerwane po przeanalizowaniu ok. 95% zebranych danych, gdy okazało się, że ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (obejmującego poważne powikłania sercowo-naczyniowe) uległo istotnemu zmniejszeniu w grupie leczonej benazeprilem i amlodypiną w porównaniu z grupą leczoną benazeprilem i hydrochlorotiazydem. Stwierdzono również istotne zmniejszenie częstości ocenianych łącznie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawałów serca i udarów mózgu w grupie leczonej amlodypiną i benazeprilem w porównaniu z grupą leczoną hydrochlorotiazydem i benazeprilem. Wyniki tego badania wskazują, że rozpoczęcie leczenia nadciśnienia tętniczego od dwóch leków hipotensyjnych wiąże się z poprawą kontroli ciśnienia tętniczego oraz że różne schematy leczenia oparte na dwóch lekach hipotensyjnych mogą różnić się skutecznością hipotensyjną i wpływem na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W badaniu **INVEST** [27], prowadzonym na podstawie podobnego schematu, porównywano strategię opartą na blokerze kanału wapniowego o przedłużonym uwalnianiu – werapamilu, oraz bez blokera kanału wapniowego w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym oraz chorobą wieńcową. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej werapamil SR lub atenolol. W razie nieosiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego w podgrupie chorych leczonych werapamilem dodawano kolejno trandolapril i hydrochlorotiazyd w stopniowo zwiększanych dawkach oraz zwiększano dawkę werapamilu. W podgrupie chorych leczonych atenolem kolejno dodawano hydrochlorotiazyd, trandolapril i zwiększano dawkę atenololu. Po 2 latach leczenia w obu podgrupach uzyskano bardzo zbliżony spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. W celu uzyskania założonego spadku ciśnienia u ponad połowy chorych trzeba było zastosować 3 leki hipotensyjne. Głównymi punktami końcowymi tego badania były zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem. Badanie wykazało, że zarówno główny punkt, jak i jego składowe występowały z jednakową częstością w obu podgrupach badanych. W podgrupie leczonej werapamilem istotnie rzadziej występowały natomiast objawy dławicy piersiowej. Ciekawa może być wykonana przez Messerliego subanaliza wyników tego badania [28]. Otóż w podgrupie chorych nieotrzymujących nigdy leków z grupy tiazydów, kombinacja trandolaprilu i werapamilu SR w postaci preparatu złożonego lub przyjmowanych oddzielnie składników obniżała ciśnienie tętnicze skurczowe do wartości zalecanych (< 140 mm Hg) niezależnie od wyjściowych poziomów ciśnienia skurczowego. Jak widać, stra-

tegia połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny i blokera kanału wapniowego w postaci werapamilu może mieć uzasadnienie w pewnych grupach chorych.

Bardzo istotne jest również badanie STAR (*Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance*) [29]. Punktem wyjścia była hipoteza o przewadze preparatu złożonego z trandolaprilu i werapamilu SR nad lekiem złożonym z losartanu i hydrochlorotiazidu we wpływie na tolerancję glukozy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i upośledzoną tolerancją glukozy. Dawki leków były zwiększane do momentu osiągnięcia ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg. Pacjentów randomizowano do dwóch grup: jednej leczonej trandolaprilem i werapamilem SR oraz drugiej leczonej losartanem i hydrochlorotiazidem. Pierwotnie ocenianym punktem końcowym była zmiana w doustnym teście tolerancji glukozy wykonywanym na końcu badania. Kolejnymi punktami końcowymi były: zmiany insulinowrażliwości, pomiary ciśnienia tętniczego w gabinecie i metodą ABPM, częstość nowych przypadków cukrzycy, parametry gospodarki lipidowej oraz markery stanu zapalnego. W przeprowadzonym badaniu wykazano, że zastosowanie preparatu złożonego z trandolaprilu i werapamilu SR wiązało się z istotną redukcją częstości nowych przypadków cukrzycy w stosunku do terapii losartanem z tiazylem.

Kontynuacją tego badania była próba kliniczna **STARLET** [30], poświęcona zagadnieniu odwracalności nowych przypadków cukrzycy. Wynik tego badania dowodzi, że zaburzenia metabolizmu glukozy obserwowane w grupie leczonej preparatem zawierającym diuretyk tiazydowy mogą być odwrócone poprzez zamianę środka leczniczego na niezawierający diuretyku. Daje to szansę preparatom złożonym z inhibitorów konwertazy angiotensyny i niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego do zastosowania u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz zespołem metabolicznym, którzy zagrożeni są wystąpieniem cukrzycy lub chorują na cukrzycę.

Terapia złożona – antagonistą receptora dla angiotensyny II + bloker kanału wapniowego

Kolejną grupą preparatów złożonych stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego są połączenia sartanów i antagonistów kanału wapniowego z grupy dihydropirydynowych. Pośrednie wnioski na temat skuteczności takiego połączenia można wyciągnąć na podstawie badania JIKEI [31], w którym przeanalizowano wpływ stosowania walsartanu dodanego do standardowej terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami układu krążenia. Testowano hipotezę, że terapia walsartanem przynosi dodatkowe korzyści ponad te osiągnięte dzięki odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Osoby badane musiały otrzymywać standardowe leczenie (diuretyki, ACEI, beta-blokery lub ich kombinacje) przynajmniej przez 4 tyg. przed rozpoczęciem badania. Chorzy w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy dodanego walsartanu lub leczenia konwencjonalnego. Za pierwotny punkt końcowy badania przyjęto łącznie śmiertelność i chorobowość ser-

cowo-naczyniową. Celem badania było uzyskanie ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg. Pacjenci w grupie nadciśnienia tętniczego otrzymywali początkowo 80 mg walsartanu, dawkę zwiększano stopniowo do 40–160 mg/dobę w celu uzyskania zakładanej kontroli ciśnienia tętniczego. Chorzy w grupie niewydolności serca i choroby wieńcowej otrzymywali początkowo 40 mg walsartanu, dawka ta była stopniowo zwiększana do największej dobrze tolerowanej. Osoby z grupy kontrolnej otrzymywały standardowe leczenie, w celu uzyskania zakładanej kontroli ciśnienia tętniczego, w miarę potrzeb zwiększano dawki otrzymywanych leków lub dodawano inne leki (z wyłączeniem sartanów). Ciśnienie tętnicze i akcja serca nie różniły się pomiędzy obiema grupami w czasie całego badania. Główną korzyścią ze stosowania walsartanu było zmniejszenie częstości występowania: udaru mózgu, przejściowych ataków niedokrwiennych, duszniczy bolesnej, rozwarstwienia aorty oraz niewydolności serca.

Skuteczność preparatu złożonego z walsartanu i amlodypiny została oceniona w analizie **EX-FAST** (*The Exforge in Failure after Single Therapy*) [32]. Badacze przeanalizowali grupę chorych, u których zastosowana w pierwszym rzucie monoterapia hipotensyjna okazała się nieskuteczna. W obu badanych grupach podawano preparat amlodypiny i walsartanu, ale w różnych kombinacjach dawek: odpowiednio 5 mg/160 mg lub 10 mg/160 mg. Znaczącą redukcję ciśnienia tętniczego uzyskano w obu grupach, niezależnie od sposobu wcześniejszej monoterapii, stopnia ciężkości nadciśnienia, obecności lub nieobecności cukrzycy, wskaźnika masy ciała i wieku. Co istotne, większą redukcję ciśnienia tętniczego obserwowano w grupie otrzymującej większą dawkę amlodypiny w kombinacji. Uzyskane wyniki pozwoliły na wysunięcie wniosków, że terapia preparatem złożonym z amlodypiny i walsartanu jest skuteczną formą terapii u chorych z niepowodzeniem monoterapii jako leczenia pierwszego rzutu.

Terapia złożona – perindopril + indapamid w aktualnych badaniach klinicznych

Skojarzenie perindopril + indapamid należy do najlepiej przebadanych. Przewaga tego skojarzenia wynika z polepszenia tolerancji i redukcji zaburzeń metabolicznych wywołanych przez diuretyk. Inhibitory konwertazy angiotensyny redukują również zagrożenie zaburzeniami rytmu poprzez zmniejszenie ryzyka hipokaliemii wywołanej diuretykiem. Ponadto, zwiększają one przepływ krwi w nerkach, co potencjalnie odwraca hiperurykemię wywołaną diuretykami. Znaczenie tej kombinacji leków udowodniono w wielu badaniach.

Wytyczne zalecają inhibitory konwertazy angiotensyny jako leki pierwszego rzutu przede wszystkim u osób z towarzyszącą cukrzycą, nefropatią, chorobą niedokrwienną serca, zwłaszcza po zawale serca, a także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powikłanym przerostem lewej komory serca. Istotne jest, że diuretyki cechują się zwiększaniem skuteczności hipotensyjnej wszystkich pozostałych grup leków. Połączenie diuretyków z inhibitorami

ACE może przynosić potencjalnie więcej korzyści niż inne połączenia, ze względu na uzupełniające się wzajemnie działanie obu grup. Jest to jedyne połączenie dające synergistyczny efekt hipotensyjny, czyli większy niż suma działania hipotensyjnego obu leków. Diuretyki prowadzą do wzrostu aktywności reninowej osocza, dzięki czemu siła działania hipotensyjnego inhibitora ACE jest znacznie większa niż w przypadku monoterapii tym lekiem. Jednocześnie aktywność reninowa osocza jest niwelowana przez inhibitor ACE. Z kolei inhibitor ACE zapobiega działaniu niepożądanym diuretyków tiazydowych – hipokaliemii, hiperurykემii i nasileniu insulinooporności. Połączenie to będzie szczególnie korzystne u osób z cukrzycą, ze względu na konieczność intensywniejszego obniżenia ciśnienia tętniczego oraz ochronne działanie inhibitora ACE na nerki.

Obecnie uważa się, że takie połączenie niesie ze sobą wiele korzyści polegających m.in. na:

- poprawie tolerancji leku przyjmowanego przez pacjenta,
- poprawie współpracy chorego z lekarzem (*compliance*), szczególnie w przypadku pacjentów w podeszłym wieku oraz przyjmujących wiele leków równocześnie,
- zwiększeniu skuteczności hipotensyjnej w porównaniu z monoterapią, przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości występowania działań niepożądanych,
- korzystnym wpływie na regresję powikłań narządowych nadciśnienia,
- możliwości zmniejszenia ryzyka makroangiopatii i mikroangiopatii, które jest szczególnie duże u osób z cukrzycą,
- ochronnym wpływie na nerki, wynikającym z redukcji mikroalbuminurii u osób z cukrzycą typu 2.

Preparatem złożonym najszerzej przebadanym w próbach klinicznych jest połączenie blokera konwertazy angiotensyny – perindoprilu, oraz tiazydopodobnego leku diuretycznego – indapamidu. Należy pamiętać o badaniu **ADVANCE**, w którym osoby z cukrzycą typu 2 losowo przydzielano do grupy otrzymującej preparat złożony: perindopril + indapamid lub placebo. W czasie ponad 4 lat obserwacji wykazano, że leczenie preparatem złożonym perindopril + indapamid w porównaniu z placebo wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania poważnych powikłań o charakterze makroangiopatii i mikroangiopatii. Duża skuteczność hipotensyjna, działanie nefroprotektoryjne, kardioprotektoryjne i wazoprotektoryjne, korzystny wpływ na insulinowrażliwość i poprawa funkcji śródbłonna pod wpływem preparatu złożonego pierwszego rzutu perindopril + indapamid przemawia za tym, że taka kombinacja jest szczególnie korzystna u osób z cukrzycą. Co więcej, aktywne leczenie preparatem złożonym z perindoprilu i indapamidem, niezależnie od wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego, spowodowało 14-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, w tym 18-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wyniki tego badania udowadniają, że zastosowanie skojarzenia perindoprilu i indapamidem w prepa-

racie złożonym należy rozważyć u każdej osoby z cukrzycą, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowanego dotychczas leczenia hipotensyjnego. Wyniki tego badania wskazują, że rutynowe stosowanie preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem w grupie osób z cukrzycą typu 2, a więc w populacji osób dużego ryzyka, zmniejsza ryzyko zgonu i dużych incydentów sercowo-naczyniowych niezależnie od wyjściowego ciśnienia tętniczego oraz wielokierunkowego leczenia tej choroby. Badanie to wykazało, że leczenie hipotensyjne ma najistotniejszy wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Największe korzyści odnoszą pacjenci leczeni intensywnie w sposób kompleksowy – terapia hipotensyjna + hipoglikemizująca.

Warto podkreślić, że dodanie do standardowego leczenia (leki hipotensyjne, hipoglikemizujące, hipolipemizujące i przeciwplatekcyjne) preparatu złożonego ze stałych dawek perindoprilu i indapamidem wiąże się z istotnym zmniejszeniem częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badaniem, które jako jedno z pierwszych zwróciło uwagę na korzyści z połączenia tych dwóch leków, było badanie o akronimie **PROGRESS** (*Perindopril PROtection aGainst RecurrEnt Stroke Study*) [33]. Miało ono za zadanie udowodnić skuteczność i bezpieczeństwo terapii hipotensyjnej w populacji pacjentów zarówno bez, jak i z nadciśnieniem tętniczym, mających w wywiadzie przebyty mózgowy incydent naczyniowy. Obserwacja trwała 4 lata. Oceniane było wystąpienie udaru mózgowego jako pierwszorzędnego punktu końcowego. Do kolejnych punktów końcowych należały: wystąpienie incydentu naczyniowego (złożonego z udaru lub zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem lub zgonem z przyczyn naczyniowych), całkowita liczba zgonów, liczba przyjęć do szpitala oraz pojawienie się u pacjentów otępienia lub zmniejszenia sprawności poznawczej. Po okresie wstępnym podawania samego perindoprilu oceniano połączenie indapamidem z perindoprilem lub perindopril względem placebo. W grupie leczonej samym perindoprilem uzyskano spadek ciśnienia tętniczego średnio o 9/4 mm Hg oraz redukcję ryzyka względnego udaru o 28%, zaobserwowano także zmniejszenie względnego ryzyka głównych incydentów naczyniowych o 26%. Niestety, parametry te nie uzyskały znamienności statystycznej. Natomiast w grupie leczonej skojarzeniem dwóch leków korzyści były największe: uzyskano redukcję wartości ciśnienia tętniczego średnio o 12/5 mm Hg oraz redukcję ryzyka względnego udaru o 43%. Wyniki badania wykazały w sposób niebudzący wątpliwości, że dopiero leczenie skojarzone perindopril + indapamid jest skutecznym i bezpiecznym sposobem zmniejszenia wystąpienia ponownego udaru mózgowego, zarówno u osób z podwyższonym, jak i prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Leczenie połączone jest więc rekomendowane wg autorów badania w populacji pacjentów po przebytych udarach lub TIA niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego.

W kolejnym badaniu – **STRATHE** (*STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation*) [34], autorzy porównali monoterapię sekwencyjną i terapię stopniowaną z terapią opartą na preparacie złożonym z perindoprilu i indapamidem. Badanie przeprowadzono w grupie osób z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Chorych z wyjściowym RR > 160/95 mm Hg zrandomizowano do trzech ramion: otrzymujących preparat złożony, otrzymujących leczenie w monoterapii sekwencyjnej (atenolol zastępowany losartanem, a następnie w razie potrzeby amlodypiną) oraz poddanych terapii stopniowanej (z użyciem zwiększanych dawek walsartanu i dołączonego na koniec hydrochlorotiazidu). Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym bez efektów ubocznych był największy w grupie preparatu złożonego. Autorzy badania stwierdzili więc większą skuteczność leczenia hipotensyjnego tym preparatem złożonym w porównaniu z dotychczasowymi strategiami terapeutycznymi, osiąganą przy dobrej tolerancji leku. Strategia rozpoczynania terapii od preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem okazała się istotnie skuteczniejsza od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej.

W innej próbie, przeprowadzonej pod akronimem **PRIMUS** (*PReterax® flx koMbiniert Und niedrig doSiert bei hypertonie von Anfang an*) [35], badacze starali się udowodnić skuteczność oraz dobrą tolerancję preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem użytego jako lek pierwszego wyboru w codziennej praktyce leczenia hipotensyjnego. W badaniu tym pacjenci otrzymywali perindopril + indapamid przez 12 tyg. Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano w gabinecie lekarza rodzinnego. Leczenie perindoprilem i indapamidem skutkowało znaczącym obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz ciśnienia tętna – 96% pacjentów zareagowało na leczenie, a u 50% osiągnięto normalizację wartości ciśnienia tętniczego. We wnioskach autorzy badania dowodzą, że użycie leku złożonego z perindoprilu i indapamidem jako terapii pierwszego rzutu jest bezpieczne, skuteczne i bardzo dobrze tolerowane w codziennej praktyce.

Ogromnie ważne dla populacji osób w podeszłym wieku są opublikowane niedawno wyniki badania **HYVET**

(*The HYpertension in the Very Elderly Trial*) [36]. Za wartości docelowe w terapii przyjęto 150/80 mm Hg. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 1,8 roku uzyskano redukcję ciśnienia tętniczego średnio o 15/6 mm Hg oraz redukcję udarów mózgu ogółem o 30%, redukcję śmiertelności całkowitej o 21%, redukcję wystąpienia udaru zakończonego zgonem o 39%, redukcję częstości wystąpienia nowej niewydolności serca aż o 64%, co pokazuje, że terapia kombinowana perindopril + indapamid jest terapią bezpieczną i korzystną także w tej grupie chorych.

Problematyce albuminurii w populacji osób z cukrzycą poświęcone było badanie **PREMIER** (*PREterax in albuminuria rEgression*) [37]. W tej próbie klinicznej porównywano wpływ preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem vs enalaprilu w dawce 10 mg na wydalanie albumin w populacji osób z cukrzycą, ze zdiagnozowaną mikroalbuminurią. Po początkowym okresie podawania placebo pacjenci otrzymywali odpowiednio: 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidem lub 10 mg enalaprilu. W 12. tyg. obserwacji w zależności od wartości ciśnienia tętniczego dawki leków zwiększono do maksymalnie 8 mg perindoprilu/2,5 mg indapamidem lub 40 mg enalaprilu. W grupie leczonej preparatem złożonym zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję wartości ciśnienia tętniczego oraz albuminurii. Badacze wnioskują, że terapia początkowa z użyciem perindoprilu i indapamidem w małych dawkach w preparacie złożonym bardziej redukuje albuminurię niż monoterapia pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny. Wyniki tego badania potwierdzają słuszność strategii rozpoczynania terapii od preparatu złożonego z inhibitorem ACE i diuretyku tiazydowego również u osób z cukrzycą i zagrożonych nefropatią.

Z kolei w badaniu **PICXEL** (*Perindopril/Indapamide in a double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy*) [38] badano skuteczność preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem vs enalapril w redukcji przerostu lewej komory. Obserwacja była prowadzona w wielu ośrodkach przez 12 miesięcy. Połączenie perindoprilu z indapamidem powodowało większą regresję przerostu lewej komory w porównaniu z enalaprilem. Efekt ten był niezależny od redukcji ciśnienia tętniczego.

Tab. 1. Redukcja wartości ciśnienia tętniczego w terapii złożonej – porównanie z monoterapią [34, 37, 38]

	Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym	Leki porównywane z lekiem złożonym I rzutu (perindopril/indapamid)	Redukcja SBP (mm Hg)		p
			porównywane leki	perindopril/indapamid	
PICXEL	LVH n = 556	enalapril	-18	-22	< 0,0001
PREMIER	cukrzyca typu 2 n = 457	enalapril	-12	-15	= 0,012
REASON	LVH n = 406	atenolol	-16	-23	< 0,001
STRATHE	n = 533	monoterapia sekwencyjna (atenolol, losartan, amlodypina)	-23	-27	= 0,047
		terapia stopniowana (walsartan, walsartan + HCTZ)	-22	-27	< 0,0088

LVH – przerost lewej komory serca

Podobne wyniki przyniosło badanie **REASON** (*The Preterax in Regression of Arterial Stiffness In a Controlled Double-Blind Study*) [39]. Udowodniło ono wpływ terapii złożonej z perindoprilu i indapamidu na regresję przerostu lewej komory oraz sztywności naczyń oceniane w porównaniu z leczeniem atenololem. Badanie to zaznaczyło wyraźną przewagę preparatu złożonego w zakresie redukcji masy lewej komory oraz jej wewnętrznego wymiaru rozkurczowego. Uzyskano dowody na znaczniejsze zmniejszenie wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna w grupie pacjentów leczonych lekiem złożonym. Przekłada się to na wyższą użyteczność preparatu perindopril + indapamid w terapii I rzutu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory. Zbadano również wpływ opisywanej kombinacji leków na funkcje elastyczne aorty. Zauważono, że zarówno połączenie perindopril + indapamid, jak i atenolol w tym samym stopniu zmniejszały szybkość fali tętna w aorcie. Należy jednak zaznaczyć, że połączenie perindopril + indapamid efektywniej zmniejszało szybkość fali odbitej. W konsekwencji lek złożony selektywnie zmniejszał centralne ciśnienie tętna (tab. 1.).

Terapia złożona – antagonistą receptora dla angiotensyny II + diuretyk w aktualnych badaniach klinicznych

Dowodem na skuteczność połączenia sartanu i diuretyku tiazydowego jest badanie **VAL-DICTATE** (*The Valsartan Hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve Optimal Therapeutic Effect*) [40]. Porównano w nim ze sobą strategię zwiększania dawki diuretyku lub użycia kombinacji diuretyku z sartanem w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, którym nie udało się osiągnąć zamierzonej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą dawki 12,5 mg hydrochlorotiazyd. Pacjenci z nadciśnieniem 1. lub 2. stopnia wg WHO zostali zrandomizowani do preparatu walsartan + hydrochlorotiazyd lub do grupy, w której podwajano dawkę diuretyku. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, których wartości ciśnienia tętniczego mieściły się poniżej 140/90 mm Hg po 4 tyg. terapii. Znacząco wyższa proporcja pacjentów osiągnęła zamierzony cel terapeutyczny w grupie walsartan + hydrochlorotiazyd w porównaniu z grupą leczoną samym hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg. Wartości ciśnienia tętniczego w stosunku do wyjściowych były znacząco mniejsze w grupie leczonej terapią złożoną w stosunku do ramienia leczonego diuretykiem w monoterapii. Badanie to potwierdza lepsze działanie hipotensyjne tego preparatu złożonego w porównaniu z lekiem diuretycznym w monoterapii. Należy również zwrócić uwagę na inne cechy tego preparatu złożonego:

- bardzo dobrą tolerancję leczenia,
- długotrwały efekt hipotensyjny,
- brak incydentów związanych z kaszlem i pojawieniem się obrzęku angioneurotycznego (co może pojawić się po zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny),
- korzystny wpływ na powikłania narządowe nadciśnienia.

Terapia złożona – wizja przyszłości [41]

Można także pokusić się o hipotezę, że w przyszłości mogą pojawić się nowe złożone preparaty hipotensyjne. Niewykluczone, że będą to połączenia leków obecnie znajdujących się w fazie badań klinicznych na całym świecie, m.in.:

- bezpośrednich stymulatorów cGMP,
- donorów grup –SH, powodujących otwieranie kanałów potasowych w mięśniówce gładkiej naczyń,
- związków hybrydowych NO – inhibitory ACE,
- związków hybrydowych NO – sartany,
- podwójnych antagonistów AT1/ETA,
- inhibitorów wazopeptydazy (ACE/NEP inhibitory),
- nowych antagonistów wapnia IV generacji (związki dihydropirydynowe),
- inhibitorów proreniny,
- pochodnych angiotensyny 1-7,
- inhibitorów aminopeptydazy A,
- nowych sartanów (pratosartan),
- transdermalnych inhibitorów ACE.

Podsumowując, złożone preparaty hipotensyjne mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu, co jest podkreślane w wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego. Nowoczesna forma, mniejsza liczba działań niepożądanych, synergistyczny i addycyjny efekt hipotensyjny, lepsza współpraca lekarza z pacjentem to główne przesłanki wskazujące na istotną wartość terapeutyczną tych preparatów. Wszystkie wyżej wymienione czynniki powinny decydować o szerszym stosowaniu tych leków w terapii nadciśnienia tętniczego, a także o umieszczeniu ich na liście leków refundowanych w naszym kraju.

Piśmiennictwo

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7.
2. NATPOL PLUS; dostępne na: www.natpol.pl.
3. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002*; 11-15.
4. Tykarski A, Posadzy-Mańczyńska A, Wyrzykowski B i wsp. Wielośrodkowe ogólnopolskie badanie stanu zdrowia ludności – projekt WOBASZ. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63 (supl. 4): 614-9.
5. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691-9.
6. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al.; Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
7. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.

8. 2007 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Dostępne na: http://www.swisshypertension.ch/docs/2007_esh_esc.pdf
9. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, et al. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1685-91.
10. Guerrero D, Rudd P, Bryant-Kosling C, et al. Antihypertensive medication-taking. Investigation of a simple regimen. *Am J Hypertens* 1993; 6: 586-92.
11. Ruud P, et al. Hypertension. Lippincott-Raven, New York 1997.
12. Gatley MS. To be taken as directed. *J R Coll Gen Pract* 1968; 16: 39-44.
13. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
14. Waeber B. Very-low-dose combination: a first line choice for the treatment of hypertension? *J Hypertens Suppl* 2003; 21: S3-10.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al.; LIFE Study Group. 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.
17. Amar J, Vaur L, Perret M, et al.; PRATIK Study Investigators. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results from PRAKTIK study). *J Hypertens* 2002; 20: 779-84.
18. Fagan TC. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1430-1.
19. Moser M, Black HR. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: S73-8.
20. Waeber B, Brunner HR. Main objective and new aspects of combination treatment of hypertension. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl): S15-9.
21. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
22. Bakris GL. Maximizing Cardiorenal Benefit in the Management of Hypertension: Achieve Blood Pressure Goals. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999; 1: 141-7.
23. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* 1994; 330: 1852-7.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
25. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973-85.
26. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH Investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
27. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. 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: 2805-16.
28. Messerli, et al. Trandolapril + Verapamil SR Achieves JNC SBP Goals Across All Baseline SBP Levels (in press).
29. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al.; STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.
30. Bakris G, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3: 18-25.
31. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431-9.
32. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 185-94.
33. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
34. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al.; Investigators of the STRATHE Trial. On behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. *J Hypertens* 2004; 22: 2379-86.
35. Holzgreve H, Risler T, Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1849-58.
36. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-98.
37. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al.; Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
38. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al.; The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063-70.
39. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a firstline combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 660-7.
40. White WB, Calhoun DA, Samuel R, et al. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? the valsartan hydrochlorothiazide diuretic for initial control and titration to achieve optimal therapeutic effect (Val-DICTATE) trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 1: 450-8.
41. Tykarski A. Nowe leki hipotensyjne i takie, o których warto pamiętać. *Symposium naukowo-szkoleniowe – Nadciśnienie Tętnicze* 2009.

lek. Lucyna Woźnicka
dr hab. n. med. Anna Posadzy-Małaczyńska
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
kierownik Kliniki prof. dr hab. n. med. Jerzy Gluszek