

## Leczenie nadciśnienia tętniczego w świetle nowych wytycznych PTNT z 2011 r. – od monoterapii do leczenia skojarzonego



prof. dr hab. med.  
Andrzej Januszewicz,  
dr n. med. Aleksander Prejbisz  
Klinika Nadciśnienia  
Tętniczego, Instytut  
Kardiologii, Warszawa

Opracowano na podstawie: Wiedecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011;15:55-82.

### Wprowadzenie

W ostatnich latach w terapii nadciśnienia tętniczego coraz większy nacisk kładzie się na stosowanie leczenia skojarzonego i jego właściwy dobór. Wyniki dużych programów klinicznych jednoznacznie wskazują, że monoterapia jest skuteczna u niewielkiego odsetka pacjentów. U większości konieczne jest stosowanie 2 lub 3, a niekiedy nawet większej liczby leków hipotensyjnych.<sup>1-3</sup> Pod koniec maja br. zostały ogłoszone w Warszawie nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) – „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 r.” Dokument opracowany przez grono wybitnych polskich ekspertów aktualizuje poprzednie wytyczne z 2008 r.<sup>4,5</sup> W artykule przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące stosowania monoterapii i leczenia skojarzonego w terapii nadciśnienia tętniczego.

### Kiedy rozpocząć leczenie hipotensyjne?

W wytycznych ukazujących się w ciągu ostatnich kilkunastu lat stopniowo skracano zalecany czas stosowania wyłącznie zasad modyfikacji stylu życia jako próby obniżenia ciśnienia tętniczego bez farmakoterapii.<sup>2,6,7</sup> Według nowych wytycznych PTNT samą modyfikację stylu życia można zalecać wyłącznie pacjentom z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia, u których ryzyko sercowo-naczyniowe jest małe lub umiarkowane, a więc najwyżej z 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Jeżeli modyfikacja stylu życia będzie nieskuteczna, po 3 miesiącach należy rozpocząć leczenie hipotensyjne. U pozostałych pacjentów leczenie hipotensyjne należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego. Natomiast modyfikację stylu życia należy wdrażać u wszystkich chorych łącznie z leczeniem farmakologicznym.<sup>5</sup>

Autorzy wytycznych PTNT z 2011 r. uznali, że u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym (130-139/85-89 mmHg) i współistniejącymi zespołem metabolicznym, cukrzycą lub chorobą układu krążenia nie ma konieczności rutynowego rozpoczynania leczenia hipotensyjnego. W tej grupie terapia lekami o działaniu hipotensyjnym może być stosowana ze wskazań innych niż konieczność obniżenia ciśnienia tętniczego, ta-

kich jak leczenie powikłań sercowych czy prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>5</sup>

### Do jakich wartości obniżyć ciśnienie tętnicze?

W ciągu ostatnich kilku lat trwały dyskusje na temat docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą lub rozpoznaną chorobą układu krążenia. Analizy badań klinicznych nie dostarczyły przekonujących dowodów na korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego do wartości <130/80 mmHg w tej grupie chorych.<sup>2</sup> Biorąc pod uwagę wyniki tych analiz, eksperci PTNT uznali, że „optymalne zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych uzyskuje się przez obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości <140/90 mmHg u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym u chorych z towarzyszącą cukrzycą, chorobą niedokrwinną serca, przebyłym zawałem mięśnia sercowego lub udarem”.<sup>5</sup>

Autorzy wytycznych zwracają również uwagę na opublikowane ostatnio analizy wskazujące, że osiąganie zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego prowadzi do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego (krzywa J).<sup>5</sup> Należy w tym miejscu przywołać również aktualizację wytycznych European Society of Hypertension (ESH) z 2009 r. Zdaniem ekspertów europejskich obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 120/75 mmHg wiąże się jedynie z niewielkim zmniejszeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do obniżenia zaleconego w wytycznych. Jest mało prawdopodobne, aby przy wartościach >120/75 mmHg wystąpił efekt krzywej J.<sup>2</sup> Należy również dodać, że efekt krzywej J dotyczy występowania zawałów mięśnia sercowego; nie stwierdzono go w odniesieniu do występowania udarów mózgu.<sup>2</sup>

Autorzy najnowszych polskich wytycznych zwracają również uwagę, że u pacjentów  $\geq 80$ . r.ż. ciśnienie należy obniżać ostrożnie do wartości skurczowego ciśnienia tętniczego <150 mmHg.<sup>5</sup>

### Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego – monoterapia czy leczenie skojarzone?

Zaktualizowane wytyczne europejskie z 2009 r. zalecają, aby w zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i jego wartości docelowych leczenie hipotensyjne rozpocząć od jednego leku w małej dawce albo dwóch leków w małych dawkach. Druga możliwość dotyczy pacjentów ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (nadciśnienie tętnicze stopnia 2. lub 3.) lub obciążonych dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, a także pacjentów, u których konieczne jest obniżenie ciśnienia tętniczego do niższych wartości docelowych (np. chorych na cukrzycę).<sup>2</sup> Autorzy wytycznych PTNT z 2011 r. uznali z kolei, że ze względu na ujednoczenie docelowych wartości ciśnienia tętniczego poziom ryzyka sercowo-naczyniowego nie odgrywa roli przy wyborze schematu leczenia (monoterapia v. leczenie skojarzone) podczas rozpoczynania terapii hipotensyjnej (ryc. 1). Wybór schematu zależy od wyjściowych i docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Stanowisko zaprezentowane przez polskich ekspertów



□ Rycina 1. Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego – wybór pomiędzy monoterapią a leczeniem skojarzonym

Opracowano na podstawie 5. pozycji piśmiennictwa.

jest zgodne z opublikowanym w 2010 r. stanowiskiem American Society of Hypertension (ASH) dotyczącym leczenia skojarzonego, w którym uznano również, że terapię należy rozpocząć od leczenia skojarzonego, gdy wartości ciśnienia tętniczego są wyższe od wartości docelowych o  $\geq 20/10$  mmHg. Polscy eksperci zwracają także uwagę, że u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być osiągnięte szybciej. Jeżeli leczenie zostało rozpoczęte od monoterapii, wskazane może być więc szybsze dołączenie kolejnych leków hipotensyjnych.<sup>3,5</sup>

Godne odnotowania są również wymienione w stanowiskach ESH i ASH wybrane potencjalne korzyści z rozpoczynania terapii hipotensyjnej od leczenia skojarzonego:<sup>2,3</sup>

- Leczenie skojarzone pozwala skuteczniej i szybciej obniżyć ciśnienie tętnicze.
- U chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym działania mające na celu zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego powinny być podjęte bez zbędnej zwłoki.
- Rozpoczęcie terapii od leczenia skojarzonego wiąże się z mniejszym ryzykiem zaprzestania leczenia przez pacjenta. Częstymi przyczynami zaprzestania leczenia jest rozczarowanie brakiem skuteczności terapii i odczucie, że osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego nie jest możliwe.
- Zalecane skojarzenia lekowe są bezpieczne i mają korzystny profil działań niepożądanych.
- Jeżeli jest to możliwe, należy preferować preparaty złożone (również w momencie rozpoczynania leczenia) ze względu na fakt, że uproszczenie schematu leczenia może wpłynąć na poprawę stosowania się do zaleceń i umożliwić uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego u większego odsetka chorych.

### Jakie są zalecane skojarzenia leków hipotensyjnych?

Eksperti PTNT wyróżnili 5 grup leków hipotensyjnych, których skuteczność i korzystny wpływ na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego zostały udowodnione. Są to:<sup>5</sup>



□ Rycina 2. Preferowane skojarzenia leków hipotensyjnych

Opracowano na podstawie 5. pozycji piśmiennictwa.

- diuretyki tiazydowe
- β-adrenolityki
- antagoniści wapnia
- inhibitory ACE
- sartany.

Europejskie, amerykańskie, a także nowe polskie wytyczne podkreślają znaczenie właściwego kojarzenia leków hipotensyjnych. Leki stosowane w skojarzeniu powinny nie tylko skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze, ale także zmniejszać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Polscy eksperci uznali poniższe skojarzenia dwóch leków za podstawowe (ryc. 2):<sup>5</sup>

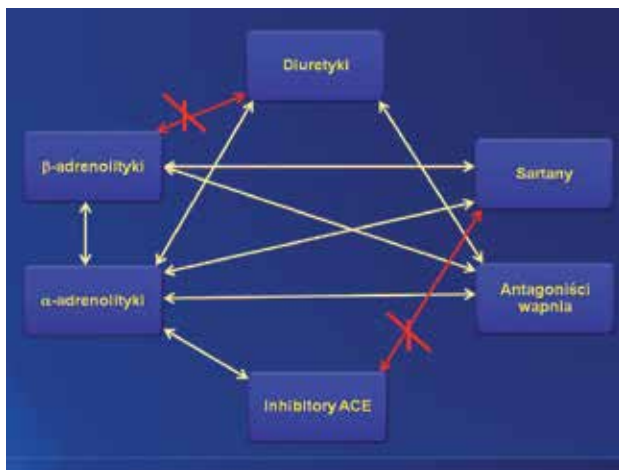
- inhibitor ACE + antagonist wapnia
- inhibitor ACE + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny
- sartan + antagonist wapnia
- sartan + diuretyk tiazydowy.

Zaznaczono również, że u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienne serca, niewydolność serca) powszechnie stosowane jest skojarzenie inhibitora ACE i β-adrenolityku (ryc. 2).<sup>5</sup>

Na rycinie 3 przedstawiono z kolei możliwe skojarzenia leków wg wytycznych PTNT.<sup>5</sup> Skojarzenie antagonisty wapnia z diuretykiem tiazydowym oraz β-adrenolityku z antagonistą wapnia (pochodną dihydropirydyny) należą do możliwych, skutecznych połączeń leków hipotensyjnych. Są stosowane rzadziej, zdaniem autorów głównie w przypadku przeciwwskazań do podawania leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron.<sup>5</sup>

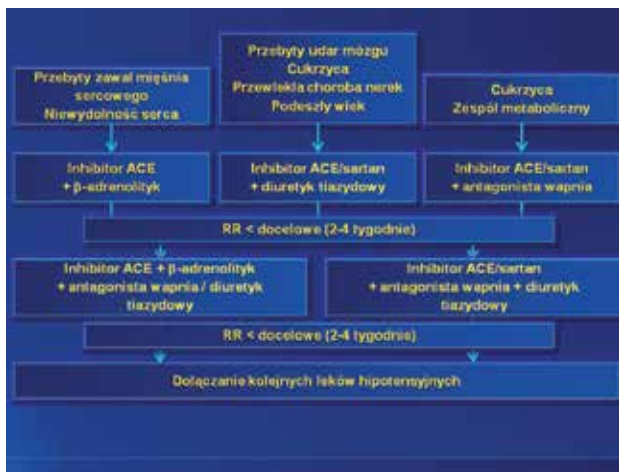
### Jakie skojarzenia leków hipotensyjnych są przeciwwskazane?

Eksperti polscy, podobnie jak europejscy i amerykańscy, nie zalecają łączenia diuretyku tiazydowego i β-adrenolityku (ryc. 3). Takie skojarzenie lekowe może niekorzystnie wpływać na metabolizm glukozy, a także w mniejszym stopniu ograniczać ryzyko sercowo-naczyniowe niż inne, zwłaszcza preferowane skojarzenia



**Rycina 3. Możliwe skojarzenia leków hipotensyjnych oraz połączenia przeciwwskazane**

Opracowano na podstawie 5. pozycji piśmiennictwa.



**Rycina 4. Preferowany wybór skojarzeń lekowych w zależności od wskazań dodatkowych**

Opracowano na podstawie 5. pozycji piśmiennictwa.

lekowe. Należy jednak zaznaczyć, że skojarzenie tych leków stosuje się w przypadku wskazań do podawania poszczególnych grup leków hipotensyjnych (np. w niewydolności serca).<sup>2,3,5</sup>

Wytyczne PTNT nie zalecają również łączenia inhibitora ACE z sartanem. Wyniki badań klinicznych, a zwłaszcza analizy badania ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), wskazują na brak dodatkowych korzyści z takiego skojarzenia oraz na zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych.<sup>5,8</sup>

W stanowisku PTNT zwrócono również uwagę na możliwe działania niepożądane innych skojarzeń lekowych:<sup>5</sup>

- inhibitor ACE/sartan + lek moczopędny oszczędzający potas – ryzyko hiperkaliemii
- antagonist wapnia (niebędący pochodną dihydropirydyny) +  $\beta$ -adrenolityk – ryzyko bradykardii i niewydolności serca
- diuretyk +  $\alpha$ -adrenolityk – ryzyko hipotonii ortostatycznej.

### Indywidualizacja terapii – jakie skojarzenia leków hipotensyjnych wybierać w zależności od chorób współistniejących?

W najnowszych wytycznych PTNT podkreślono znaczenie indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Szczegółowo omówiono wskazania i przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych w różnych sytuacjach klinicznych oraz wyróżniono leki pierwszego i drugiego wyboru. Na rycinie 4. przedstawiono schemat wyboru skojarzeń lekowych w zależności od występowania najczęstszych stanów współistniejących z nadciśnieniem tętniczym.<sup>5</sup>

### Podsumowanie

Nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego podkreślają, że u większości chorych na nadciśnienie tętnicze konieczne jest stosowanie leczenia skojarzonego. Należy stosować zalecane skojarzenia lekowe, których skuteczność hipotensyjna i wpływ na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały udowodnione, a także charakteryzujące się korzystnym profilem tolerancji. Uzasadnione jest również stosowanie preparatów złożonych, które mogą zwiększyć skuteczność terapii.

#### Piśmiennictwo:

1. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2009.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121-2158.
3. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens 2010;4:90-98.
4. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym P – 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Nadciśnienie Tętnicze 2008;12:C1-C30.
5. Wiedecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2011;15:55-82.
6. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-1053.
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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.
8. Tobe SW, Clase CM, Gao P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. Circulation 2011;123:1098-1107.