

# Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego

dr n. med. Helena Martynowicz,<sup>1</sup>

prof. dr hab. med. Andrzej Szuba<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej, Wrocław

<sup>2</sup> Klinika Chorób Wewnętrznych, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 6(183): 46-54

## W skrócie

Ze względu na złożoną patogenezę nadciśnienia tętniczego leczenie pojedynczym lekiem przeciwnadciśnieniowym jest u większości chorych nieskuteczne. Leki stosowane w racjonalnych połączeniach są skuteczne dzięki odmiennym mechanizmom działania i kompatybilności farmakologicznej, mają korzystny profil bezpieczeństwa i zapewniają stabilne obniżenie ciśnienia tętniczego przez całą dobę. Leki stosowane w połączeniu powinny skuteczniej obniżać ciśnienie tętnicze niż stosowane w monoterapii.

Liczne badania kliniczne wskazują na korzyści ze stosowania leczenia skojarzonego w terapii nadciśnienia tętniczego. Coraz większą rolę odgrywają preparaty złożone (dwie lub trzy substancje farmakologicznie czynne w jednej tabletkę), których główna przewaga polega na uproszczeniu schematu leczenia. W artykule omówiono połączenia leków stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego, ich wady i zalety, rolę preparatów złożonych oraz zagadnienia związane ze stosowaniem leczenia skojarzonego u pacjentów w podeszłym wieku lub chorych na cukrzycę.

## Wprowadzenie

Pierwsze próby stosowania leczenia skojarzonego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podjęto już w latach 50. ubiegłego wieku, wówczas jednak, ze względu na niedoskonałość stosowanych preparatów, leczenie to było obarczone dużym ryzykiem działań niepożądanych. W czasie ostatnich 30 lat leczenie dwoma, trzema i większą liczbą leków przeciwnadciśnieniowych było rekomendowane w przypadku nieskuteczności monoterapii, podczas której stosowano maksymalną dawkę leku.

Do terapii skojarzonej, również jako terapii I rzutu, powrócono na początku XXI wieku. Jej rolę podkreślono w wielu wytycznych, w tym European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH/ESC) z 2003 i 2007 r., aktualizowanych w 2009 r.,<sup>1,2</sup> Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce z 2008 r.<sup>3</sup> oraz stanowisku American Society of Hypertension (ASH) z 2010 r.<sup>4</sup>

Ze względu na złożoną patogenezę nadciśnienia tętniczego leczenie jednym lekiem przeciwnadciśnieniowym oddziałują-

cym na pojedynczy patomechanizm jest u większości chorych nieskuteczne. Aby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego, konieczne jest stosowanie dwóch lub więcej leków, szczególnie u pacjentów chorych na cukrzycę, z upośledzoną czynnością nerek lub obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym.<sup>5,6</sup> Według wytycznych europejskich wskazaniem do terapii skojarzonej jest ciśnienie tętnicze znacznie przekraczające wartości docelowe ( $\geq 20/10$  mmHg) lub duże albo bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym liczne czynniki ryzyka, uszkodzenia narządowe, cukrzyca, przewlekła choroba nerek lub choroby układu krążenia. Zgodnie z wytycznymi amerykańskimi dostateczną przesłanką do rozpoczęcia leczenia skojarzonego jest ciśnienie tętnicze znacznie przekraczające wartości docelowe ( $\geq 20/10$  mmHg). U tych chorych pożądane jest szybkie uzyskanie kontroli ciśnienia, a skuteczność monoterapii wydaje się wątpliwa. Jeżeli to możliwe, należy preferować preparaty złożone ze względu na uproszczenie schematu przyjmowania leków. Celem terapii skojarzonej jest nie tylko minimalizacja ryzyka serowo-naczyniowego przez obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, ale również zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i obniżenia jakości życia, często towarzyszącego leczeniu przeciwnadciśnieniowemu. Choremu łatwiej jest przestrzegać zaleceń lekarza, jeżeli przyjmuje mniej tabletek, co przemawia za stosowaniem preparatów złożonych.

O wyborze leku powinna decydować skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego, która determinuje zmniejszenie ryzyka powikłań ze strony układu krążenia. W wielu wytycznych podkreśla się znaczenie osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, wybór konkretnego preparatu ma natomiast znaczenie drugorzędne, choć może mieć pewien wpływ na odległe rokowanie. Inhibitory ACE, sartany, antagoniści wapnia, diuretyki i  $\beta$ -adrenolityki wykazują podobną skuteczność hipotensyjną,<sup>7</sup> w podobnym stopniu zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i wszystkie mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym.

Od czasu publikacji w 2008 r. badania VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) podkreśla się znacze-

nie czasu, jaki upłynął od podjęcia decyzji o rozpoczęciu terapii farmakologicznej do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego.<sup>8</sup> Należy pamiętać, że nie powinien on być dłuższy niż kilka miesięcy; w przeciwnym razie znamienne rośnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

### Zalety terapii skojarzonej i złożonej

Główną zaletą terapii skojarzonej, w tym stosowania preparatów złożonych, jest skuteczność w redukcji wartości ciśnienia tętniczego. Metaanaliza z 2009 r. wykazała, że połączenie dwóch leków jest skuteczniejsze niż podwojenie dawki pojedynczego leku.<sup>9</sup> W badaniu LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) aż u 90% chorych konieczne było stosowanie dwóch leków, żeby uzyskać docelową wartość ciśnienia tętniczego.<sup>10</sup> Co więcej, takie postępowanie niesie ze sobą mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków niż stosowanie dawek maksymalnych w monoterapii.<sup>11</sup> Działania niepożądane leków powodują nie tylko zwiększenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (np. jako skutek hipokaliemii przy stosowaniu leków moczopędnych), ale również pogorszenie jakości życia chorych. Skutkuje to niechętnym stosowaniem tych leków przez pacjentów i tym samym mniejszą efektywnością terapii przeciwnadciśnieniowej. Zastosowanie określonych połączeń lekowych może ograniczyć liczbę działań niepożądanych, np. skojarzenie antagonisty wapnia z inhibitorem układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) zmniejsza ryzyko obrzęków dzięki rozszerzeniu łożyska tętniczego przez sartan lub inhibitor ACE.

Stosując terapię skojarzoną, lekarz i pacjent unikają frustracji spowodowanej nieskutecznym przyjmowaniem kolejnych leków w monoterapii. Terapia skojarzona umożliwia także osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego w krótszym czasie, co jest szczególnie ważne u pacjentów z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego i powikłaniami narządowymi.

W terapii nadciśnienia tętniczego niezwykle ważne jest stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza (*compliance*). Wybór preparatu złożonego może być dobrym rozwiązaniem u pacjentów pomijających część dawek leków, umożliwia lepszą współpracę i tym samym lepszą kontrolę nadciśnienia tętniczego.

### Ograniczenia terapii złożonej

W Polsce dostępne są obecnie preparaty złożone łączące dwa leki (diuretyk tiazydowy i inhibitor ACE, diuretyk tiazydowy i sartan, antagonistę wapnia i inhibitor ACE lub antagonistę wapnia i sartan), a także trzy leki (antagonistę wapnia, sartan i diuretyk tiazydowy). Wciąż dostępny jest także trójskładnikowy lek złożony z klopamidu, rezerpiny oraz dihydrokrystyny, obecnie rzadko stosowany ze względu na ograniczone wskazania.

Ograniczeniem terapii złożonej jest możliwość narażenia pacjenta na działania niepożądane leku, którego stosowanie nie jest konieczne. Wydaje się jednak, że z punktu widzenia lekarza praktyka ten problem ma niewielkie znaczenie w porównaniu

z trudnościami w osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Podczas stosowania preparatów złożonych problemem może być indywidualizacja dawek poszczególnych leków oraz stosowanie zasad chronoterapii. U części pacjentów można uzyskać zdecydowanie lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas całej doby, stosując leki rano i wieczorem. Wiele leków dwuskładnikowych jest obecnie dostępnych w kilku kombinacjach dawek, co umożliwia indywidualne dobranie najbardziej odpowiedniej kombinacji. Doskonałe wyniki z zastosowaniem leków wpływających na układ RAA uzyskano, stosując je właśnie w godzinach wieczornych, np. w badaniu HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators).<sup>12</sup> U wielu pacjentów, np. tych z profilem *reverse dipper* (zamiast fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w nocy następuje jego wzrost) lub *non dipper* (brak spadku ciśnienia tętniczego w nocy lub niedostateczny spadek), w 24-godzinnym monitoringu ciśnienia metodą ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) warto stosować leczenie skojarzone z zachowaniem zasad chronoterapii, nie rezygnując z podawania leku również wieczorem. Problem z chronoterapią można rozwiązać, stosując kapsułki lub tabletki uwalniające lek w sposób zmodyfikowany.<sup>13</sup> Takie rozwiązanie jest już stosowane w wielu preparatach doustnych. Ograniczeniem jest wysoka cena preparatów złożonych. Dostępnych jest wprawdzie coraz więcej preparatów generycznych w cenie akceptowalnej dla polskiego pacjenta, jednak stosowanie preparatów złożonych jest droższe niż klasycznej terapii skojarzonej. Może to wpłynąć na pogorszenie współpracy pacjenta z lekarzem, ograniczyć stosowanie zaleczonej terapii i tym samym zniweczyć próby uzyskania dobrej kontroli nadciśnienia tętniczego.

### Wytyczne dotyczące połączeń lekowych według ESH/ESC z 2009 r. i ASH z 2010 r.

Racjonalne połączenie lekowe to takie, w którym leki mają udowodnioną skuteczność, odmienne patomechanizmy działania oraz zapewniają przez całą dobę stabilne obniżenie ciśnienia krwi. Leki stosowane w połączeniu powinny skuteczniej obniżać ciśnienie tętnicze niż stosowane w monoterapii i mieć korzystny profil bezpieczeństwa.

W leczeniu skojarzonym stosowane są najczęściej inhibitory ACE, sartany, antagoniści wapnia, diuretyki oraz  $\beta$ -adrenolityki. W europejskich wytycznych European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH/ESC) z 2007 r., zaktualizowanych w 2009 r., dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, wymienione są preferowane oraz możliwe połączenia lekowe (tab. 1), natomiast w zaleceniach American Society of Hypertension (ASH) z 2010 r. podzielono połączenia lekowe na preferowane, dopuszczalne i mniej skuteczne (tab. 2). Połączenia dopuszczalne zaleca się stosować z większą ostrożnością, natomiast połączenia mniej skuteczne można stosować tylko w wyjątkowych sytuacjach klinicznych.

Tabela 1. Połączenia lekowe stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego według wytycznych ESH/ESC z 2009 r.

Połączenia preferowane	Połączenia możliwe
Inhibitor ACE i diuretyk tiazydowy	Inhibitor ACE i sartan
Inhibitor ACE i antagonistą wapnia	Antagonista wapnia i $\beta$ -adrenolityk
Sartan i diuretyk tiazydowy	Inhibitor ACE i $\beta$ -adrenolityk
Sartan i antagonistą wapnia	Sartan i $\beta$ -adrenolityk
Antagonista wapnia i diuretyk tiazydowy	Diuretyk tiazydowy i $\beta$ -adrenolityk

Zarówno aktualizowane w 2009 r. wytyczne ESH/ESC, jak i stanowisko ASH z 2010 r. dotyczące leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego zalecają jako leczenie preferowane skojarzenie inhibitora ACE lub sartanu z diuretykiem lub antagonistą wapnia. Warto jednak zauważyć pewne różnice między dokumentem europejskim a amerykańskim. Połączenie antagonisty wapnia i diuretyku w zaleceniach europejskich zostało zakwalifikowane jako preferowane, natomiast w zaleceniach amerykańskich jako dopuszczalne. W aktualizacji z 2009 r. połączenie  $\beta$ -adrenolityku i antagonisty wapnia utraciło status połączenia preferowanego.

Zarówno w wytycznych amerykańskich, jak i w zaktualizowanych wytycznych europejskich,  $\alpha$ -adrenolityki nie są wymienione wśród leków wchodzących w skład połączeń dwulekowych, podczas gdy według wytycznych ESH/ESC z 2007 r. mogły być stosowane w takich połączeniach, mimo że badania z randomizacją nie wykazały korzyści klinicznych z takiego połączenia. W zaktualizowanych w 2009 r. wytycznych podkreśla się fakt, że mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego w określonych sytuacjach klinicznych, gdy konieczne jest stosowanie trzech leków przeciwnadciśnieniowych.

### Preferowane połączenia lekowe według wytycznych ESH/ESC z 2009 r.

#### Inhibitor ACE i diuretyk

Połączenie inhibitora ACE i diuretyku (najczęściej tiazydowego) jest uzasadnione patofizjologicznie, ponieważ diuretyki zmniejszają objętość wewnątrznaczyniową i aktywują układ RAA, a zastosowanie inhibitora ACE znosi ten efekt, przyczyniając się do skuteczniejszego obniżenia ciśnienia tętniczego. W licznych badaniach wykazano większą skuteczność hipotensyjną tego połączenia niż monoterapii każdym z tych leków. W badaniu PROGRESS (Preventing Strokes by Lowering Blood Pressure in Patients With Cerebral Ischemia) stwierdzono, że stosowanie peryndoprylu w skojarzeniu z indapamidem wiąże się z większą redukcją częstości występowania udaru mózgu i powikłań sercowo-naczyniowych niż stosowanie peryndoprylu w monoterapii.<sup>14</sup> W badaniu PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression) indapamid w skojarzeniu z peryndoprylem skuteczniej redukowały wydalanie albuminy z moczem niż enalapryl w monoterapii, przy czym różnica ta była istotna statystycznie również po uwzględnieniu różnic w wysokości ciśnie-

nia tętniczego.<sup>15</sup> Badanie PICXEL (Perindopril/Indapamide in a double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy) wykazało, że stosowanie inhibitora ACE w połączeniu z diuretykiem wiąże się z redukcją masy mięśnia lewej komory.<sup>16</sup> Inhibitory ACE zapobiegają ponadto hipokaliemii wywoływanej przez diuretyki. Jest to niezwykle istotne, ponieważ hipokaliemia może znosić korzyści wywołane leczeniem przeciwnadciśnieniowym i być powodem większej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, może także nasilać zaburzenia metaboliczne, sprzyjając rozwojowi cukrzycy. Skojarzenie inhibitora ACE i diuretyku można zalecić w pierwszej kolejności, ponieważ wykazano, że jego stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem częstości niekorzystnych zdarzeń klinicznych.

#### Inhibitor ACE i antagonistą wapnia

Inhibitory ACE można skutecznie łączyć również z antagonistami wapnia. Inhibitory ACE działają kardioprotekcyjnie i nefroprotekcyjnie oraz są neutralne metabolicznie, co pozwala na ich stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z nefropatią lub cukrzycą. Antagoniści wapnia wykazują umiarkowane działanie natriuretyczne i diuretyczne, stymulując tym samym układ RAA.<sup>4</sup> Inhibitory ACE znoszą ten niekorzystny efekt, poprawiają tolerancję antagonistów wapnia, zapobiegają tachykardii po zastosowaniu pochodnych dihydropirydyny (dzięki zmniejszaniu aktywności układu współczulnego) oraz, jak już wspomniano powyżej, zmniejszają ryzyko częstego działania niepożądanego, jakim są obrzęki. Połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia może być nawet skuteczniejsze niż połączenie tego leku z diuretykiem, co wykazano w badaniu ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through COMBination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension). W badaniu tym stwierdzono, że stosowanie inhibitora ACE w połączeniu z antagonistą wapnia wiąże się z większą o 20% redukcją częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu) niż stosowanie inhibitora ACE w połączeniu z diuretykiem, mimo podobnych wyników pod względem obniżenia ciśnienia tętniczego.<sup>17</sup>

#### Sartan i antagonistą wapnia lub diuretyk

Sartany i antagoniści wapnia stosowane w skojarzeniu skutecznie redukują wartości ciśnienia tętniczego oraz umożliwiają osiągnięcie dobrej kontroli nadciśnienia tętniczego o różnej

Tabela 2. Połączenia lekowe stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego według wytycznych ASH z 2010 r.

Połączenia preferowane	Połączenia dopuszczalne	Połączenia mniej skuteczne
Inhibitor ACE i diuretyk	Antagonista wapnia i diuretyk	Inhibitor ACE i sartan
Sartan i diuretyk	Inhibitor reniny i sartan	Inhibitor ACE i $\beta$ -adrenolityk
Inhibitor ACE i antagonistą wapnia	Inhibitor reniny i diuretyk	Sartan i $\beta$ -adrenolityk
Sartan i antagonistą wapnia	Dihydropirydynowy antagonistą wapnia i $\beta$ -adrenolityk	Niedihydropirydynowy antagonistą wapnia i $\beta$ -adrenolityk
	$\beta$ -adrenolityk i diuretyk	$\beta$ -adrenolityk i lek o działaniu ośrodkowym
	Diuretyk tiazydowy i diuretyk oszczędzający potas	

etiologii. Takie skojarzenie leków jest dobrze tolerowane, ponieważ podczas stosowania sartanów znacznie rzadziej występują kaszel i mniejsze jest ryzyko obrzęku naczynioruchowego niż podczas stosowania inhibitorów ACE. Skuteczności sartanów dowiodły badania LIFE i SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly),<sup>18,19</sup> leki te można więc preferować w przypadku wystąpienia działań niepożądanych inhibitorów ACE, przede wszystkim kaszlu.

#### Antagonista wapnia i diuretyk

Europejskie wytyczne kwalifikują połączenie antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego do grupy połączeń preferowanych, natomiast wytyczne American Society of Hypertension (ASH) uznają je za połączenie dopuszczalne. Badania VALUE, FEVER (Felodipine EVent Reduction) oraz ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis)<sup>8,20,21</sup> dowiodły skuteczności skojarzenia antagonisty wapnia i diuretyku w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leki te należą wprawdzie do dwóch różnych grup, jednak mają podobne mechanizmy działania: zwiększają nerkowe wydalanie sodu (diuretyki w większym stopniu)<sup>4</sup> i długotrwale rozszerzają naczynia krwionośne. Powoduje to jedynie częściowo addytywne obniżenie ciśnienia tętniczego i mniejszą skuteczność w redukcji działań niepożądanych w porównaniu z innymi połączeniami lekowymi, co może ograniczać wskazania do stosowania tych leków w skojarzeniu.

#### Możliwe połączenia lekowe według wytycznych ESH/ESC z 2009 r.

##### Inhibitor ACE i sartan

Wytyczne europejskie nie zaliczają skojarzenia inhibitora ACE i sartanu do połączeń preferowanych, a wytyczne ASH uznają je za połączenie mniej skuteczne. Skojarzenie tych inhibitorów układu RAA wzbudziło w ostatnich latach wiele kontrowersji. Ze względu na częściowo wspólny mechanizm działania nie wydawało się ono optymalne, jednak początkowe publikacje dawały powody do umiarkowanego entuzjazmu: leki te stosowane w skojarzeniu skutecznie zmniejszały białkomocz u chorych

z nefropatią cukrzycową i niecukrzycową oraz obniżały ciśnienie tętnicze.<sup>22,23</sup> Wyniki badania COOPERATE (Combination treatment of angiotensin-II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease) zostały jednak zakwestionowane, a opublikowane w 2009 r. badanie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ujawniło, że połączenie telmisartanu i ramiprylu nie tylko nie redukuje ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale również wiąże się z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak hipotonia, omdlenia i niewydolność nerek.<sup>23</sup> Takie połączenie lekowe można w dalszym ciągu rozważać u chorych z białkomoczem lub niewydolnością serca oraz u niektórych chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, pamiętając jednak o działaniach niepożądanych.<sup>4,24</sup> Ze względu na ograniczoną liczbę badań w tych grupach chorych konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań z randomizacją i klinicznymi punktami końcowymi.

##### Inhibitor ACE lub sartan i $\beta$ -adrenolityk

Połączeniem niepreferowanym, możliwym do stosowania (według ESH/ESC z 2009 r.), mniej skutecznym (według ASH z 2010 r.), ale często stosowanym w codziennej praktyce klinicznej jest skojarzenie  $\beta$ -adrenolityku i inhibitora ACE lub sartanu. Działanie przeciwnadciśnieniowe tego połączenia jest efektem wpływu na rzut serca i pojemność naczyń ( $\beta$ -adrenolityki) oraz układ RAA (zarówno  $\beta$ -adrenolityki, jak i inhibitory RAA). Obie grupy leków obniżają również przesączanie kłębuszkowe (GFR – *glomerular filtration rate*), co może być problemem u pacjentów z istotnym upośledzeniem czynności nerek. Efektywność hipotensyjna tego połączenia nie jest jednak duża, ponieważ stosując leczenie skojarzone, uzyskujemy niewiele większe obniżenie ciśnienia tętniczego, niż stosując każdy z tych leków w monoterapii.<sup>25</sup> Ze względu na działanie kardioprotekcyjne inhibitorów układu RAA i  $\beta$ -adrenolityków oraz ich udowodnioną skuteczność w redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych połączenie to powinno być zarezerwowane dla pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca.

Ze względu na liczne korzyści ze stosowania  $\beta$ -adrenolityków, inhibitorów ACE i sartanów, w tym mniejszą częstość nawrotów zawału mięśnia sercowego i zgonu u chorych po zawale mięśnia sercowego oraz wydłużenie życia chorych z niewydolnością serca, ich stosowanie jest zalecane jako standard w wytycznych kardiologicznych leczenia choroby wieńcowej i niewydolności serca.

### Diuretyk i $\beta$ -adrenolityk

Stosowanie takiego połączenia wiąże się z redukcją ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, ale metaanalizy wykazały, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego korzystniejsze jest łączenie diuretyku z inhibitorami układu RAA lub antagonistami wapnia.<sup>26,27</sup> W wytycznych amerykańskich połączenie to jest określane jako dopuszczalne, również wytyczne europejskie nie kwalifikują go do połączeń preferowanych, wskazując na jego wady, takie jak zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych, rozwoju cukrzycy i dysfunkcji seksualnej. Połączenia tego powinno się więc unikać u osób otyłych, z zespołem metabolicznym i cukrzycą, ale można je stosować, jeśli istnieją do tego wskazania.

### Antagonista wapnia i $\beta$ -adrenolityk

Połączenie antagonisty wapnia i  $\beta$ -adrenolityku wzmacnia efekt przeciwnadciśnieniowy obu leków. Dopuszczalne jest połączenie dihydropirydynowego antagonisty wapnia (amlodypina, felodypina, nitrendypina, nifedypina) z  $\beta$ -adrenolitykiem, nie zaleca się natomiast łączenia  $\beta$ -adrenolityku z niedihydropirydynowym antagonistą wapnia (diltiazem, werapamil) ze względu na ryzyko bradykardii i zaburzeń przewodnictwa mięśnia sercowego.

### Inne połączenia lekowe

Nowym, lecz coraz częściej stosowanym połączeniem lekowym jest skojarzenie inhibitora reniny (aliskirenu) i leku z grupy sartanów. Jest to połączenie o dobrym profilu bezpieczeństwa i dobrze tolerowane. Zastosowanie walsartanu i aliskirenu skutkuje dodatkowym obniżeniem ciśnienia krwi o 30% w porównaniu z monoterapią każdym z nich.<sup>28</sup> Pewnym ograniczeniem jest jednak brak dowodów na skuteczność tego połączenia w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ma ono status połączenia preferowanego według stanowiska ASH z 2010 r., nie zostało jednak uwzględnione w wytycznych europejskich.

W praktyce często stosuje się połączenie diuretyku tiazydowego z diuretykiem oszczędzającym potas. W wytycznych europejskich podkreśla się fakt, że stosowanie leków z tych grup w skojarzeniu może wiązać się ze zmniejszeniem ryzyka nagłego zgonu sercowego. Oczywiście przesłanką do ich zastosowania jest możliwość uniknięcia hipokaliemii wiążącej się z ryzykiem zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci. Spironolakton, amilorid czy triamteren zapobiegają wystąpieniu hipokaliemii wywołanej stosowaniem diuretyków oraz wystąpieniu upośledzonej tolerancji glukozy i cukrzycy związanej z hipokaliemią indukowaną przez tiazydy.<sup>30,31</sup> Należy jednak pamiętać, że rozsądną alternatywą może być zastosowanie inhibitora ACE, sartanu lub wybór

innego, skuteczniejszego połączenia lekowego w skojarzeniu z suplementacją potasu. U osób otyłych racjonalne wydaje się połączenie inhibitora układu RAA z diuretykiem. U tych chorych często występuje hiperaldosteronizm, wynikający z wydzielania przez adipocyty pochodnej kwasu linolowego, będącego stymulatorem syntezy aldosteronu przez nadnercza.<sup>32</sup>

Mechanizm działania  $\beta$ -adrenolityków i leków o działaniu ośrodkowym jest częściowo zbliżony i związany z hamowaniem układu współczulnego, a ich stosowaniu towarzyszą często działania niepożądane, takie jak bradykardia czy zaburzenia przewodnictwa mięśnia sercowego. Nagłe ich odstawienie może spowodować gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego (efekt z odbicia). Nie ma również dowodów epidemiologicznych na skuteczność tego połączenia w redukcji występowania sercowo-naczyniowych punktów końcowych. Brak jest racjonalnych przesłanek do uznania go za efektywne i bezpieczne, stąd w stanowisku ASH zostało ono uznane za mniej skuteczne w terapii nadciśnienia tętniczego.

Nie zaleca się również łączenia  $\alpha$ -adrenolityku z  $\beta$ -adrenolitykiem ze względu na duże ryzyko wystąpienia hipotonii, a także inhibitorów układu RAA (inhibitora ACE i sartanu) z diuretykami oszczędzającymi potas ze względu na możliwość hiperkaliemii.

### Połączenie trójlekowe

W 2009 r. opublikowano wieloośrodkowe badanie z randomizacją porównujące skuteczność terapii trójlekowej i dwulekowej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Terapia trzema lekami (amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazidem) okazała się skuteczniejsza pod względem redukcji ciśnienia tętniczego i dobrze tolerowana, a przewaga terapii trójlekowej nie zależała od wieku, płci, rasy pacjentów i wyjściowej wartości ciśnienia tętniczego.<sup>33</sup> Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC z 2009 r. w razie konieczności stosowania trzech leków przeciwnadciśnieniowych najbardziej racjonalne wydaje się połączenie inhibitora układu RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego w skutecznych dawkach, ale można zastosować lek z innej grupy ( $\alpha$ -adrenolityk lub  $\beta$ -adrenolityk) jako składnik kombinacji trójlekowej w zależności od wskazań klinicznych.

### Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę

Lecząc nadciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę, można stosować wszystkie skuteczne i dobrze tolerowane leki. Preferowane są inhibitory ACE lub sartany ze względu na działanie nefroprotektoryjne i kardioprotektoryjne.<sup>34,35</sup> Ponieważ monoterapia jest skuteczna u <30% pacjentów, leczenie można rozpocząć od terapii skojarzonej lub w razie stwierdzenia nieskuteczności monoterapii (zwykle po 2-4 tygodniach leczenia) dołączyć do inhibitora RAA kolejny lek. Optymalnym wyborem wydaje się antagonistą wapnia. W razie konieczności leczenia trójlekowego do inhibitora ACE lub sartanu i antagonisty wapnia można dołą-

czyć diuretyk (optymalnie indapamid, który nie wykazuje działania diabetogennego lub działanie to jest słabsze w porównaniu z diuretykami tiazydowymi) lub  $\beta$ -adrenolityk (niewykazujący niekorzystnych działań metabolicznych, np. karwedylol lub nebivolol). Niezwykle istotną rolę u pacjentów z cukrzycą pełni połączenie leczenia farmakologicznego z modyfikacją stylu życia, ze szczególnym uwzględnieniem zmniejszenia masy ciała i ograniczenia spożycia soli.

### Leczenie skojarzone chorych w podeszłym wieku

Lecząc nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność i rozwagę, ponieważ w tej grupie częściej występują działania niepożądane, przede wszystkim objawy hipotensja. Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek leków i powoli zwiększać dawki. Lekami o najlepiej udokumentowanej skuteczności w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku są diuretyki, antagoniści wapnia oraz inhibitory układu RAA. W razie konieczności stosowania leczenia skojarzonego warto rozważyć redukcję dawki leków z powodu szczególnie silnego działania addytywnego leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu u osób w podeszłym wieku. Należy pamiętać, że w badaniach, w których wykazano redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, osiągnięte wartości ciśnienia skurczowego były wyższe niż rekomendowane 140 mmHg. Dlatego według wytycznych ESH/ESC z 2009 r. w tej grupie chorych nie należy dążyć do obniżania ciśnienia skurczowego <140 mmHg.<sup>2</sup> Dane dotyczące leczenia u pacjentów >80 r.ż. są skąpe. W 2008 r. opublikowano wyniki badania HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial), które wykazało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diuretyku i inhibitora ACE w tej grupie wiekowej.<sup>36</sup>

### Leczenie skojarzone nadciśnienia a leczenie niefarmakologiczne

Omawiając leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego, warto przypomnieć, że u każdego pacjenta z nadciśnieniem tętniczym konieczne jest także stosowanie niefarmakologicznych metod terapii. Zmiany stylu życia, w tym odpowiednia dieta, powodują,

że nasila się działanie przeciwnadciśnieniowe leków, poprawiają się wskaźniki lipidowe czy węglowodanowe i zmniejsza się ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, np. dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) nasila przeciwnadciśnieniowe działanie losartanu, a dieta niskosodowa – inhibitorów ACE.<sup>37</sup> Dane z badań EUROASPIRE (European Action of Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events) jednoznacznie pokazują, że u pacjentów z chorobą wieńcową konieczna jest modyfikacja stylu życia. Wykazano, że u tych pacjentów samo leczenie farmakologiczne nie pozwala uzyskać wystarczającej kontroli nadciśnienia tętniczego, pomimo znaczącego zwiększenia dawek leków przeciwnadciśnieniowych.<sup>38</sup> Badanie EUROACTION wykazało, że skuteczna modyfikacja stylu życia (75% chorych zmieniło nawyki żywieniowe, a ponad połowa zaprzestała palenia tytoniu) prowadziła do poprawy wyników leczenia farmakologicznego, w tym leczenia hipotensyjnego.<sup>39</sup> Wyniki badań EUROASPIRE i EUROACTION potwierdziły więc konieczność wprowadzenia zmian stylu życia w celu skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego.

### Podsumowanie

Stosowanie połączeń lekowych, w tym preparatów złożonych, jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia nadciśnienia tętniczego. Ma uzasadnienie u chorych, u których wskazana jest duża redukcja ciśnienia tętniczego (>20/10 mmHg), oraz u pacjentów, u których ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże, żeby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego. Wydaje się jednak, że takie postępowanie jest korzystne u wszystkich pacjentów, u których monoterapia lekami w małych lub średnich dawkach jest nieskuteczna. Można je zastosować jako leczenie I rzutu w razie nieskuteczności monoterapii lub w celu ograniczenia działań niepożądanych pierwszego leku. Zaleca się stosowanie połączeń preferowanych (inhibitora ACE lub sartanu z diuretykiem lub z antagonistą wapnia), ale można stosować też inne połączenia lekowe ze wskazań indywidualnych lub w wyjątkowych sytuacjach klinicznych.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

#### Piśmiennictwo:

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task for the management of arterial hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.
2. Mancia G, Laurent S, Agabati-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. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008;12:C1-C30.
4. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. ASH Position Article: Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:90-98.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patient with hypertension: principals results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
7. Neaton JD, Grimm RH Jr., Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. *JAMA* 1993;269:713-724.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. VALUE trial group: Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
9. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11.000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;3:290-300.
10. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hy-

- peritrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-8.
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combination of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55:399-407.
  12. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: effects of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
  13. Patel RR, Patel JK. Novel technologies of oral controlled release drug delivery system. *Syst Rev Pharm* 2010;1:128-32.
  14. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. PROGRESS Collaborative Group. The Effects of Blood Pressure Lowering with Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients with Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-1075.
  15. 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;41:1063-1071.
  16. Dahlof 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;23:2063-2070.
  17. Jamerson K, Bakris GL, Dahlof B, et al. For the ACCOMPLISH Investigators: Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007;16:80-86.
  18. Dahlof 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 randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
  19. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): Outcomes in patient not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004;22:1605-1612.
  20. Liu L, Zhang I, Liu G, et al. Fever Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-2172.
  21. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) – a randomized, double-blind, long term trial. *Circulation* 2002;106:2422-2427.
  22. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8-20.
  23. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitor in non diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-124.
  24. Teo K, Yusuf S, Sleight P, et al. ONTARGET/TRANSCEND Investigators: Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan ramipril and their combination in high risk patients: the Ongoing Telmisartan alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subject with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004;148:52-61.
  25. Filipiak JK, Gaciong Z, Grajek S, et al. Konsensus w sprawie pozycji antagonistów receptora AT1 angiotensyny i inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań sercowo-naczyniowych. *Nadciśnienie tętnicze* 2009;13:1-2.
  26. Wing LMH, Chalmers JP, West MJ, et al. Enalapril and atenolol in essential hypertension: attenuation of hypertensive effects in combination. *Clin Exp Hypertens* 1988;10:119-133.
  27. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;336:1545-1535.
  28. Bradley HA, Wysong CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use  $\beta$ -blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:2131-2141.
  29. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double blind trial. *Lancet* 2007;370:221-229.
  30. Haldermann JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106-111.
  31. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;273:1135-1143.
  32. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, et al. Epoxy-Keto Derivate of Linoleic Acid Stimulates Aldosterone Secretion. *Hypertension* 2004;43:358-363.
  33. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009;54:19-22.
  34. Brenner MB, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Renal Study investigators: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patient with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
  35. Rugenetti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;352:1941-1951.
  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. Conlin PR, Erlinger TP, Bohannon A, et al. The Dash diet enhances the blood pressure response to losartan in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:337-342.
  38. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRES I and II Group. European Action of Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet* 2001;357:995-1001.
  39. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.