

Preparaty zawierające dwie substancje hipotensyjne — różnice i podobieństwa. Nowe możliwości wyboru leku pierwszego rzutu

Fixed-dose Hypotensive Combinations — Differences and Similarities. New Possibilities in the Choice of the First Line Hypertension Treatment

Summary

Reducing blood pressure by pharmacological means clearly reduces cardiovascular morbidity and mortality rate. However, keeping patients on treatment and treating to a goal blood pressure are difficult in practice, and only 6% to 27% of hypertensive patients are controlled in different countries. The majority of antihypertensive drugs administered as monotherapy have similar overall efficacy close to 50%. An alternative strategy to monotherapy is therefore to prescribe two drugs with different modes of action. Low-dose, fixed combination therapy can be used in place of monotherapy as initial hypertension treatment. The recent JNC VI Report, WHO/ISH and PTNT guidelines recommends the use of combination therapy, especially with low-dose diuretics in hypotensive therapy initiation. The advantage of this approach is that low doses of drugs that act by different mechanisms may have additive or synergistic effects on blood pressure with minimal-dose-dependent adverse effects.

key words: hypertension control, low-dose fixed combination, first choice drugs

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 3, pages 159–166.

Wstęp

Dzięki kontrolowanym próbom klinicznym od końca lat 60. wiemy, że farmakologiczne obniżanie nawet łagodnie lub umiarkowanie podwyższonego

ciśnienia tętniczego zmniejsza ryzyko powikłań narządowych i przedwczesnego zgonu [1]. Zasadniczą decyzją w leczeniu nadciśnienia tętniczego po potwierdzeniu rozpoznania i wdrożeniu modyfikacji trybu życia jest wybór leku do rozpoczęcia terapii farmakologicznej. Sukces terapeutyczny przy pierwszej próbie wyboru leku hipotensyjnego ma niezwykle istotne znaczenie dla dobrej współpracy ze strony pacjenta i kontynuacji leczenia przewlekłego schorzenia, jakim jest nadciśnienie tętnicze. Nie skuteczność w obniżaniu ciśnienia oraz kolejne zmiany preparatów często powodują odstąpienie od przyjmowania leków przez pacjentów i utratę możliwości znacznej redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [2].

Jakość kontroli nadciśnienia tętniczego

Historia współczesnej terapii hipotensyjnej zaczęła się w 1957 roku wraz z wprowadzeniem do leczenia nadciśnienia tętniczego diuretyków tiazydowych [3]. Skuteczność wczesnego rozpoznania nadciśnienia tętniczego i wdrożenia terapii poprawiła się w ciągu ostatnich 30 lat zarówno w krajach Ameryki Północnej, jak i Europy. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest korzystne we wszystkich grupach wiekowych. Powoduje ono między innymi redukcję liczby udarów mózgu i, w mniejszym stopniu, incydentów choroby wieńcowej [1]. Pomimo wzrostu wykrywalności i częstości leczenia rezultaty terapii są dalekie od ideału. Wyniki badań populacyjnych wskazują, że przynajmniej u 3/4 hipertoniczków ciśnienie tętnicze utrzymuje się powyżej 140/90 mm Hg pomimo leczenia [4, 5]. Ponadto duży odsetek pacjentów nie jest leczony lub nie jest świadomy podwyższonej

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Rynkiewicz
I Klinika Chorób Serca, AM w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel./faks: (058) 346–12–01

 Copyright © 2000 Via Medica, ISSN 1428–5851

wartości swojego ciśnienia i ryzyka z tym związanego. Trzeba jednak podkreślić, że między różnymi krajami występują istotne różnice w kontroli nadciśnienia tętniczego (tab. I). Badania ankietowe przeprowadzone przez autora niniejszej pracy w 1999 roku w Polsce wykazały, że spośród 15 838 badanych osób z nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie przez lekarzy opieki podstawowej, jedynie u 8% ciśnienie tętnicze zmierzone w trakcie kolejnej wizyty kontrolnej było niższe od wartości progowej dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego 140/90 mm Hg [6]. Dane z początku lat 90. dotyczące polskiej populacji, zebrane w ramach programu WHO/Pol-MONICA przez Rywika i wsp., są bardzo podobne [7]. Równie niezadowolające wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii: 23% leczonych chorych charakteryzowało się prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, co oznaczało dobrą kontrolę nadciśnienia zaledwie u 6% całej populacji leczonych i nieleczonych osób z nadciśnieniem tętniczym [8]. Powyższej sytuacji nie poprawiają wyniki sondażu przeprowadzonego na początku lat 90. w Stanach Zjednoczonych, które wykazały dobrą kontrolę nadciśnienia w skali całej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym u 27% pacjentów oraz zadowolającą skuteczność obniżania ciśnienia tętniczego u 50% leczonych hipotensyjnie chorych [9]. Dzięki analizie danych Kliniki Nadciśnienia Tętniczego z Glasgow wiemy, że jednym z parametrów decydujących o rokowaniu u leczonych osób z nadciśnieniem tętniczym jest wartość ciśnienia uzyskana w trakcie terapii hipotensyjnej, która często przekracza zalecane wartości, co powoduje, że pomimo leczenia farmakologicznego poziom ryzyka powikłań związany z podwyższonym ciśnieniem tętniczym z powodu niepełnej skuteczności leczenia hipotensyjnego nadal zdecydowanie przewyższa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [10]. Zatem nadal powszechnie niewystarczająco obniżane jest ciśnienie tętnicze, pomimo nadziei, że skuteczność leczenia hipotensyjnego

Tabela I Jakość kontroli nadciśnienia tętniczego w różnych krajach

Table I Quality of blood pressure control in different countries

	Świadomość rozpoznania	Kontrolowane nadciśnienie
Stany Zjednoczone	69%	27%
Wielka Brytania	40%	6%
Włochy	75%	10%
Polska	64%	8%

zdecydowanie się poprawi dzięki lepszemu zrozumieniu patogenezy nadciśnienia tętniczego samoistnego, jak i wprowadzeniu do terapii nowych leków hipotensyjnych.

Przyczyny niedostatecznej kontroli nadciśnienia tętniczego

Niestety, pomimo dowodów świadczących o korzyściach wynikających z uzyskania prawidłowych wartości ciśnienia, w codziennej praktyce lekarskiej docelowe wartości ciśnienia tętniczego uzyskuje się u zdecydowanej mniejszości chorych. Jest wiele powodów niedostatecznej kontroli nadciśnienia w skali populacji, wśród których przede wszystkim należy wymienić zbyt małą skuteczność terapii hipotensyjnej (tab. II). Preparaty z poszczególnych klas leków pierwszego rzutu stosowane w standardowych dawkach charakteryzują się porównywalną skutecznością hipotensyjną zwykle nieznacznie przekraczającą 50%, co oznacza, że stosowane w monoterapii prowadzą do normalizacji ciśnienia u co drugiego leczonego pacjenta [11].

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą wieloczynnikową, znaczna zmienność obrazu klinicznego uzasadnia heterogenność reakcji hipotensyjnej w czasie terapii oraz tłumaczy, dlaczego zadowolającą skuteczność terapeutyczną pojedynczego leku podawanego nawet w pełnej dawce, zwykle modyfikującego tylko jeden z mechanizmów prowadzących do wzrostu ciśnienia, można obserwować najwyżej u 50% leczonych pacjen-

Tabela II Przyczyny niedostatecznej kontroli nadciśnienia tętniczego w skali populacji

Table II Causes of inadequate blood pressure control in population

Niepełna skuteczność tradycyjnych metod terapii farmakologicznej
Połowiczna skuteczność hipotensyjna często stosowanej monoterapii
Heterogenność mechanizmów nadciśnienia tętniczego i wpływ środowiska
Aktywacja hipertensyjnych mechanizmów kompensacyjnych (głównie w monoterapii)
Częste występowanie działań niepożądanych, prowadzące do odstawienia zalecanej terapii
Niska świadomość wysokości własnego ciśnienia
Niewystarczająca współpraca ze strony pacjentów
Odstąpienie od przyjmowania leków hipotensyjnych przez chorych
Czynniki ekonomiczno-społeczne
Niedostateczna modyfikacja trybu życia

tów [12]. Przyczyną spadku skuteczności hipotensyjnej w czasie przewlekłego leczenia może być również uruchomienie kompensacyjnych mechanizmów wyrównawczych podwyższających ciśnienie, którym nie może zapobiec lek stosowany w monoterapii, zwykle modyfikujący tylko jeden z tych mechanizmów.

Istotnym czynnikiem utrudniającym uzyskanie normalizacji ciśnienia w latach 80. i pierwszej połowie dekady lat 90. było przekonanie, że monoterapia opierająca się na wzrastających dawkach jednego z nowo wprowadzanych leków jest skuteczną metodą leczenia nadciśnienia tętniczego [3]. Ponad 20 lat temu eksperci zalecali raczej uporczywe dążenie do uzyskania dobrego efektu hipotensyjnego poprzez stosowanie jednego preparatu, głównie przez zwiększanie dawki, przed podjęciem decyzji o dołożeniu drugiego leku lub wyborem nowego preparatu. Jednym z efektów realizacji takiego modelu terapii nadciśnienia było powszechne (w dużych próbach klinicznych i w praktyce lekarskiej) stosowanie dużych i maksymalnych dawek leków, głównie diuretyków, nawet 10-krotnie przewyższających dawki obecnie zalecane (w badaniu MRFIT podawano hydrochlorotiazyd do 200 mg dziennie, a w programie HDFP — do 100 mg dziennie) [3]. Konsekwencją takiej strategii leczenia było częste występowanie działań niepożądanych oraz niewystarczająca współpraca ze strony pacjentów i przerywanie przyjmowania leków [2]. Istotną przyczyną niskiego poziomu kontroli nadciśnienia jest również nieświadomość wysokości własnego ciśnienia oraz ryzyka powikłań związanego z nadciśnieniem. W Polsce ponad 30% populacji osób dorosłych nie zna wysokości własnego ciśnienia tętniczego, jest to jedna z głównych przyczyn niepodjęcia terapii hipotensyjnej [13]. Innym niedocenianym powodem niechęci pacjentów do kontynuowania terapii jest nieskuteczność hipotensyjna pierwszego zastosowanego leku i przedłużające się próby poszukiwania metodą prób i błędów efektywnego leku dla poszczególnych chorych [2]. Istotne znaczenie mogą mieć również lokalne uwarunkowania społeczno-ekonomiczne, takie jak poziom edukacji czy stopień rozwoju gospodarczego [14].

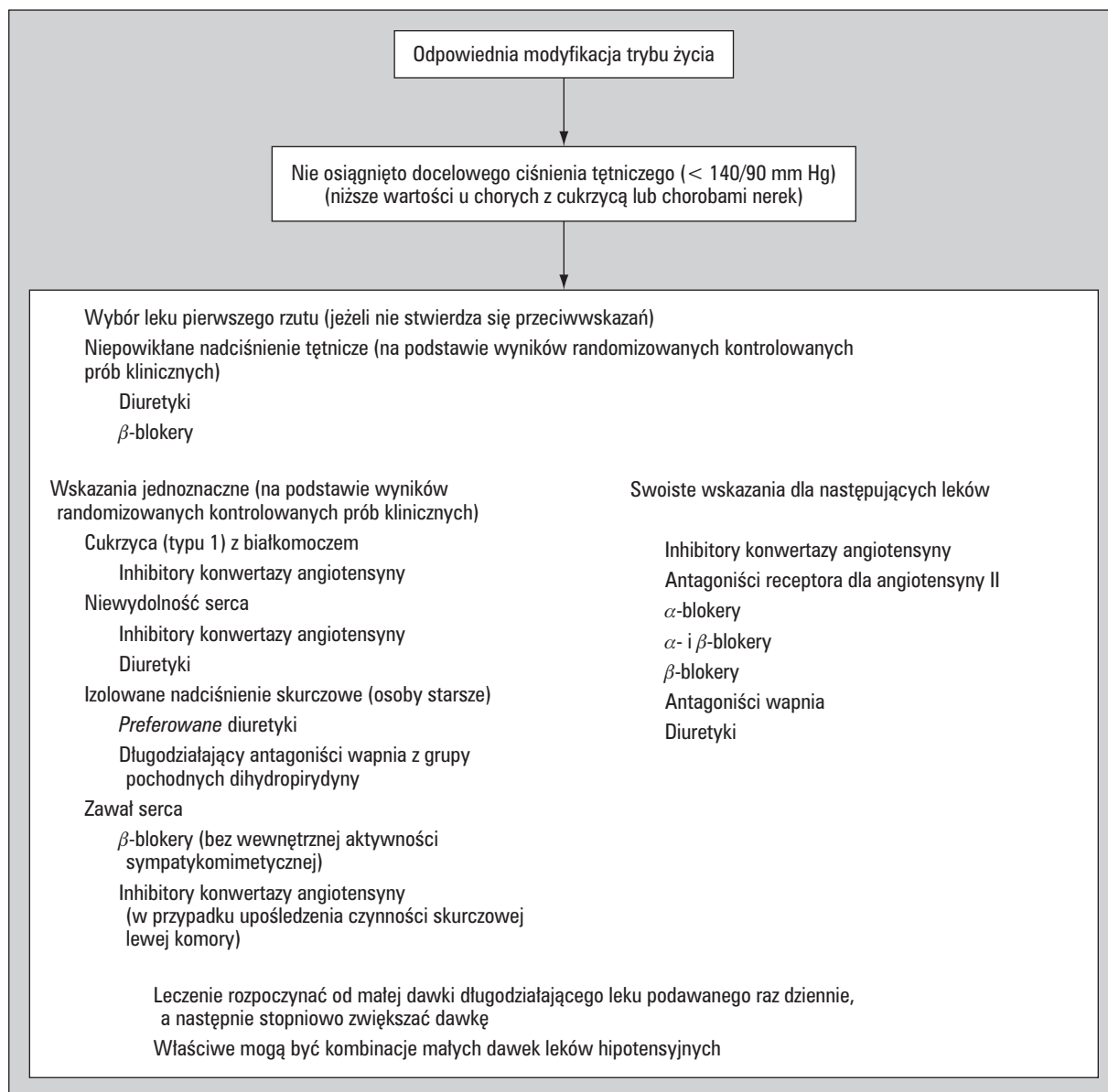
Zasady wyboru leku pierwszego rzutu

Poznawanie złożonych mechanizmów prowadzących do wzrostu ciśnienia tętniczego oraz wyniki kolejnych wielkich prób klinicznych sprawdzających nowe leki oraz testujących różne metody leczenia nadciśnienia tętniczego w decydującym stopniu kształtują podejście lekarzy do terapii hipotensyjnej. Przy analizie strategii wyboru leku pierwszego rzutu konieczne jest przypomnienie, że pierwszym

etapem obniżania ciśnienia tętniczego jest leczenie niefarmakologiczne.

Zasady wyboru leku pierwszego rzutu w terapii samoistnego nadciśnienia tętniczego łagodnego i umiarkowanego (1 i 2 okres) są od kilkunastu lat przedmiotem ożywionej dyskusji ekspertów, prowadzącej do kolejnych modyfikacji zaleceń w stosunkowo krótkich odstępach czasu, do czego w znacznym stopniu przyczyniały się wyniki zakończonych prób klinicznych [15]. W amerykańskim raporcie JNC VI wprowadzono nowy algorytm wyboru leku pierwszego rzutu, opierający się na trzech podstawowych możliwościach (ryc. 1) [16]. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym u osób bez dodatkowego ryzyka powikłań zaleca się diuretyk i β -bloker. Jednoznaczne wskazania do zastosowania wybranych leków istnieją u chorych, u których występuje jedno z czterech schorzeń: cukrzyca z białkomoczem, niewydolność serca, izolowane nadciśnienie skurczowe lub stan po zawale serca. Trzecia możliwość to wybór takiego leku, który może korzystnie wpływać na choroby współistniejące. Jeżeli więc istnieją jednoznaczne wskazania do stosowania któregoś z leków spośród podstawowych klas preparatów hipotensyjnych, należy brać go pod uwagę w pierwszej kolejności przy rozpoczynaniu leczenia nadciśnienia. Ponadto eksperci amerykańscy podkreślają istotne znaczenie trzech podstawowych zasad przy rozpoczynaniu leczenia hipotensyjnego: stosowanie odpowiednio małych dawek, wybór preparatów długodziałających oraz nowe możliwości rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego związane z pojawieniem się preparatów, które stanowią kombinację małych dawek leków należących do różnych klas terapeutycznych. Nowo opracowana kombinacja trwałego połączenia bardzo małych dawek indapamidu i peryndoprylu pozwala na przestrzeganie wymienionych wyżej trzech podstawowych zasad rozpoczynania terapii hipotensyjnej.

Najnowsze wytyczne WHO/ISH są na ogół zgodne z raportem JNC VI w kwestii rozpoczynania leczenia hipotensyjnego, warto jednak podkreślić, że rozszerzają możliwość wyboru o inne leki poza diuretykami i β -blokerami przy rozpoczynaniu leczenia pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym bez jednoznacznych wskazań do zastosowania wybranego preparatu [17]. Autorzy wytycznych WHO/ISH w prezentacji zasad leczenia farmakologicznego zwracają uwagę na konieczność rozpoczęcia leczenia od najmniejszych dostępnych dawek oraz preferują dodanie drugiego leku w małej dawce niż zwiększanie dawki leku pierwszego rzutu w przypadku nieskutecznej monoterapii. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym opracowane przez ekspertów polskich w 2000 roku są bardzo po-



Rycina 1. Elementy algorytmu wyboru leku pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego zawarte w raporcie JNC VI (opracowano na podstawie [16])

Figure 1. Initial selection of first choice drug for hypertension based on VI Report JNC (adapted from [16])

dobne do zaleceń zawartych w raporcie JNC VI z 1997 oraz zaleceń WHO/ISH z 1999 roku. Podkreśla się, że w przypadku stosowania trwałych kombinacji leków hipotensyjnych szczególnie zalecane jest wykorzystanie preparatów zawierających diuretyk w małej dawce [18].

W ostatnich latach w Polsce pojawiły się nowe preparaty zawierające dwie substancje hipotensyjne (które zostały opracowane na podstawie zasad właściwego doboru składników w celu zapewnienia skutecznej, 24-godzinnej kontroli ciśnienia tętniczego), wpływające na odmienne mechanizmy odpowiedzialne za regulację ciśnienia tętniczego i zmniejszające

ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jednak tylko jeden z nich, preparat zawierający peryndopryl w dawce 2 mg i indapamid w dawce 0,625 mg, który został zaakceptowany przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego jako lek pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego, spełnia kryterium doboru małych dawek.

Aktualnie prowadzone badania naukowe dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego przestały koncentrować się na problemie, czy leczyć i kogo leczyć. Głównym zagadnieniem staje się pytanie, jak rozpocząć leczenie nadciśnienia, aby na stałe uzyskać zalecane wartości ciśnienia u jak największej liczby

chętnie współpracujących pacjentów, korygując jednocześnie towarzyszące niehemodynamiczne czyniki ryzyka i unikając działań niepożądanych.

Preparaty zawierające dwie substancje hipotensyjne — historia i współczesność

Warto przypomnieć stosowane w latach 60. i 70. preparaty złożone składające się z rezerpiny i hydrochlorotiazynu czasem łącznie z hydralazyną [3]. Jednak bardzo często szkodliwe działania niepożądane towarzyszące stosowaniu tych preparatów spowodowało odstąpienie od ich używania [16, 17]. Mimo to ciągle dostępne są preparaty złożone, wprowadzone dawniej do terapii nadciśnienia tętniczego bez potwierdzenia zadowalającej skuteczności hipotensyjnej, których stosowanie nie jest uzasadnione.

Przez wiele lat eksperci z nieufnością podchodzili do stosowania gotowych kombinacji leków hipotensyjnych trwale połączonych w jednej tabletkie, jednak ostatnio powoli zaczynają uznawać ich istotną rolę w leczeniu nadciśnienia tętniczego [19]. Zasadniczym argumentem uzasadniającym stosowanie terapii złożonej w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest powszechne doświadczenie wynikające z praktyki lekarskiej, z którego wynika, że monoterapia bez względu na wybór leku hipotensyjnego jest nieskuteczna w normalizacji ciśnienia u przynajmniej 50% osób z nadciśnieniem tętniczym [20]. Do takiego samego wniosku prowadzą wyniki licznych badań naukowych, nawet jeśli monoterapia hipotensyjna była wspomagana leczeniem nefarmakologicznym oraz wiązała się z modyfikacją trybu życia [11].

Oczywiście korzyści ze stosowania trwałego połączenia leków oraz wielkość spodziewanego efektu hipotensyjnego w znacznym stopniu są uzależnione od doboru składników reprezentujących różne klasy środków hipotensyjnych [21]. Najczęściej stosowanym składnikiem terapii złożonej jest diuretyk, dawniej w połączeniu z β -blokerem, ponieważ nie było innej możliwości, a obecnie najczęściej z inhibitorem konwertazy angiotensyny.

Analiza znanych kombinacji leków hipotensyjnych prowadzi do wniosku, że istnieją dwie podstawowe strategie planowania ich składu [22, 23].

Jedna opiera się na założeniu, że można wyraźnie zwiększyć skuteczność terapii hipotensyjnej, jeśli połączy się trwale dwa leki o udowodnionej skuteczności w dawkach standardowych. Ta strategia postępowania zakłada, że korzystne jest zastosowanie dwóch leków w postaci jednego preparatu, a więc zastąpienie dwóch tabletek jedną w celu uproszczenia schematu

dawkowania i poprawy współpracy z pacjentem. Konsekwencją takiego postępowania jest tworzenie preparatów, które mogą mieć wyraźnie negatywny wpływ na współpracę ze strony pacjenta, ponieważ kombinacja dwóch leków w standardowych dawkach zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Preparaty złożone zawierające standardowe dawki leków hipotensyjnych powinny być raczej stosowane jako alternatywa politerapii lub jej uzupełnienie u pacjentów z bardziej zaawansowanym nadciśnieniem, którzy trudniej poddają się kontroli. Należy ich natomiast unikać w rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej, co jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów, którzy podkreślają znaczenie trwałych połączeń leków w małych lub bardzo małych dawkach jako preparatów hipotensyjnych pierwszego rzutu.

Rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego od „podwójnej” standardowej dawki może spowodować nadmierną reakcję hipotensyjną i w konsekwencji zniechęcić pacjenta do współpracy i kontynuacji terapii.

Druga, najnowsza koncepcja doboru składników trwałego połączenia leków hipotensyjnych opiera się na bardzo małych dawkach preparatu, które w monoterapii nie pozwalają na uzyskanie istotnego klinicznie efektu hipotensyjnego [24, 26, 27]. Na podstawie założenia sumacyjnego lub synergistycznego działania leków hipotensyjnych o różnych mechanizmach działania, postawiono hipotezę, że zastosowanie trwałego połączenia dwóch leków w bardzo małych dawkach (np. 1/2 lub 1/4 dawki podstawowej) w terapii nadciśnienia tętniczego powinno przynieść co najmniej taki sam efekt hipotensyjny, jak pełna dawka podstawowa jednego leku, ale stosowanego w monoterapii. Głównym założeniem tej hipotezy było uzyskanie dodatkowych korzyści wynikających z wykorzystania przynajmniej dwóch różnych mechanizmów obniżania ciśnienia tętniczego, np. po zastosowaniu leku moczopędny i inhibitora konwertazy angiotensyny, oraz zminimalizowanie działań niepożądanych dzięki znacznemu obniżeniu dawki każdego ze składników preparatu.

Niektórzy eksperci jednoznacznie wskazują na możliwość zastosowania trwałego połączenia małych dawek leków zamiast monoterapii w rozpoczynaniu leczenia nadciśnienia tętniczego lub zamiast dołączenia drugiego pojedynczego leku w przypadku nieskuteczności monoterapii rozpoczynającej leczenie nadciśnienia [25]. Jak już wspomniano, kombinacja bardzo małych dawek daje większą szansę na uzyskanie zadowalającej skuteczności terapii przy pierwszej próbie leczenia nadciśnienia tętniczego niż monoterapia w dawce podstawowej. Pozwala to uniknąć konieczności poszukiwania metodą prób i błędów innego leku, a to korzystnie wpływa na współ-

pracę ze strony pacjenta. Wielkim problemem w terapii nadciśnienia jest bardzo częste przerywanie leczenia lub zmiana leku w pierwszym półroczu terapii, co może dotyczyć nawet 50–70% pacjentów [2]. Poprawę współpracy pacjentów można osiągnąć nie tylko przez zwiększenie szansy na sukces terapeutyczny w postaci normalizacji ciśnienia po pierwszym zastosowanym preparacie, ale również dzięki wyeliminowaniu działań niepożądanych, które można uzyskać, stosując kombinacje bardzo małych dawek leków hipotensyjnych w trwałym połączeniu. Praktycznym uzasadnieniem stosowania trwałego połączenia leków jest uproszczenie schematu leczenia, przyjmowanie tylko jednej tabletki raz dziennie, co może mieć również wpływ na własną ocenę ciężkości schorzenia przez pacjenta.

Na podstawie powyższej hipotezy powstał lek będący połączeniem bardzo małych dawek indapamidu (0,625 mg) i peryndoprylu (2 mg), który może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego tak samo, jak leki pierwszego rzutu stosowane w dawkach standardowych w monoterapii [24]. Wyniki badań klinicznych kombinacji bardzo małych dawek indapamidu (1/4 dawki podstawowej) i peryndoprylu (1/2 dawki podstawowej) potwierdzają możliwość uzyskania bardzo wysokiej skuteczności hipotensyjnej sięgającej 80% przy praktycznej eliminacji działań niepożądanych [23]. Rozpoczęcie terapii nadciśnienia trwałym połączeniem leków w bardzo małych dawkach powinno zatem pozwolić na uzyskanie zadowalającego obniżenia ciśnienia tętniczego do zalecanych wartości mniejszych od 140/90 mm Hg u ponad 2/3 chorych.

Korzyści ze stosowania trwałego połączenia małych dawek leków hipotensyjnych w rozpoczynaniu i kontynuacji terapii nadciśnienia tętniczego

Liczne korzyści jednoznacznie uzasadniają stosowanie trwałych kombinacji małych dawek leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego (tab. III) [19, 25]. Jedną z podstawowych zalet takiego połączenia leków jest poprawa skuteczności hipotensyjnej już na początku terapii. Wymienić można przynajmniej dwa powody wysokiej efektywności preparatów zawierających małe dawki leków hipotensyjnych. Pierwszy z nich to addytywne, a czasem synergistyczne działanie dwóch lub więcej różnych mechanizmów obniżających ciśnienie tętnicze. Drugi to wzajemne hamowanie kompensacyjnych reakcji hipertensyjnych

Tabela III Korzyści ze stosowania trwałego połączenia małych dawek leków hipotensyjnych

Table III Benefits of fixed low dose combinations in the treatment of hypertension

Maksymalizacja efektu hipotensyjnego
Minimalizacja działań niepożądanych
Wzmocnienie działania hipotensyjnego
— wpływ na więcej niż jeden patomechanizm nadciśnienia
— zwiększenie odsetka chorych właściwie reagujących na leczenie
— efekt sumowania lub synergizm składników
— hamowanie od początku terapii hipertensyjnych reakcji kompensacyjnych
Zwiększona skuteczność hipotensyjna i prewencji powikłań
Zmniejszenie natężenia działań niepożądanych
— w wyniku zmniejszenia dawek komponentów
— wzajemne znoszenie się działań niepożądanych składników
Wygodne dla lekarza i pacjenta
— lepsza współpraca pacjenta
— większa skuteczność w wybranych grupach chorych
— raczej tańsze w trwałym połączeniu niż politerapii

wywołanych przez poszczególne składniki [21]. Przykładem może być wzrost aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron wywołany przez diuretyki i hamowanie aktywności tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny. Kolejną istotną korzyścią łączenia leków hipotensyjnych jest możliwość znacznego zmniejszenia ilości i natężenia działań niepożądanych dzięki odpowiedniemu doborowi składników. Mechanizm takiego działania trwałego połączenia leków hipotensyjnych oparty jest na dwóch podstawowych zasadach. Po pierwsze, można tak dobrać leki, aby działania niepożądane wzajemnie się znosiły. Dobrym przykładem takiego doboru dwóch składników może być jednoczesne zastosowanie diuretyku (np. powodującego hipokaliemię) z inhibitorem konwertazy angiotensyny (powodującym retencje potasu i hiperkaliemię), dzięki czemu działania niepożądane przypisywane hipokalemii czy hiperkaliemii mogą być zminimalizowane lub zupełnie zneutralizowane. Po drugie, zastosowanie połączenia dwóch leków o różnym punkcie uchwytu działających addytywnie lub synergistycznie pozwala na zmniejszenie dawek składników i tym samym zdecydowaną redukcję ilości działań niepożądanych lub ich zupełną eliminację [24]. Wiadomo bowiem, że w przypadku większości leków przypisywane im działania niepożądane mają bezpośredni, wprost proporcjonalny związek z wielkością użytej dawki.

Oznacza to, że w przypadku strategii leczenia hipotensyjnego opierającej się na monoterapii próba zwiększenia dawki leku w celu uzyskania zadowalającego efektu hipotensyjnego może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia działań niepożądanych, takich jak impotencja czy osłabienie w przypadku β -blokerów, kaszel przy stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny czy retencja płynów i obrzęk kończyn dolnych przy wyborze do monoterapii antagonisty wapnia [16]. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych jest jednym z podstawowych warunków poprawy współpracy pacjenta i kontynuacji przewlekłej terapii nadciśnienia tętniczego.

Posumowanie

Zasadnicza poprawa kontroli nadciśnienia tętniczego w skali populacji wymaga stosowania leków hipotensyjnych skutecznych u zdecydowanej większości chorych, bardzo dobrze tolerowanych przez pacjentów, niewpływających negatywnie na współpracę chorych z lekarzem oraz pozbawionych działań niepożądanych. Jest wiele przesłanek przemawiających za tezą, że takim preparatem może być trwałe połączenie racjonalnie dobranych bardzo małych dawek (zredukowanych w stosunku do standardowych dawek terapeutycznych) dwóch leków hipotensyjnych, które w monoterapii wykazują skuteczność w dawkach standardowych. Zastosowanie trwałego połączenia bardzo małych dawek leków hipotensyjnych w terapii nadciśnienia tętniczego może przyczynić się do wyraźnego zwiększenia ilości systematycznie leczonych pacjentów, uzyskujących docelowe wartości ciśnienia tętniczego, oraz poprawy wskaźnika kontroli nadciśnienia, który w Polsce jest szczególnie niski.

Streszczenie

Obniżenie podwyższonego ciśnienia tętniczego metodami farmakologicznymi zmniejsza zdecydowanie chorobowość i śmiertelność. Jednak systematyczne, przewlekłe leczenie nadciśnienia tętniczego i uzyskanie docelowych wartości ciśnienia jest trudnym zadaniem w praktyce lekarskiej. Kontrola nadciśnienia tętniczego w różnych krajach waha się między 6% a 27%. Większość leków stosowanych w monoterapii charakteryzuje się podobną skutecznością hipotensyjną sięgającą 50%. Inną metodą leczenia nadciśnienia w przeciwieństwie do monoterapii jest stosowanie kombinacji dwóch leków o różnym mechanizmie działania. Kombinacja trwałego połączenia

małych dawek leków może być zastosowana do rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego. Ostatni raport JNC VI, eksperci WHO/ISH oraz PTNT zalecają w tym celu stosowanie kombinacji małych dawek leków, szczególnie z niewielką dawką diuretyku. Korzyści ze stosowania kombinacji małych dawek leków, działających addytywnie lub synergistycznie z minimalizacją działań niepożądanych, wynikają z możliwości ujawnienia różnych mechanizmów obniżania ciśnienia.

słowa kluczowe: kontrola nadciśnienia, kombinacje małych dawek leków, leki pierwszego rzutu

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 3, strony 159–166.

Piśmiennictwo

- Collins R., MacMahon S.: Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and coronary heart disease. *Br. Med. Bull.* 1994, 50, 272–298.
- Jones J.K., Gorkin L., Lian J.F., Staffa J.A., Fletcher A.P.: Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *Br. Med. J.* 1995, 311, 293–295.
- Moser M.: Myths, Misconceptions, and Heroics. The story of the Treatment of Hypertension From the 1930's. Le Jacq Communications. Inc. 1997.
- Berlowitz D.R., Ash A.S., Hickey E.C. i wsp.: Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *NEJM* 1998, 339, 1957–1963.
- Hosie J., Wiklund I.: Managing hypertension in general practice: can we do better? *J. Hum. Hypertens.* 1995, 9, 515–518.
- Grzybowski A., Gruchała M., Bellwon J. i wsp.: Skuteczność farmakologicznej terapii hipotensyjnej prowadzonej przez lekarzy pierwszego kontaktu w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, 97–105.
- Rywik S.L. i wsp.: Poland and US Collaborative Study on Cardiovascular Epidemiology. Hypertension in the community. Prevalence, treatment and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the US Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann. Epidemiol.* 1998, 8, 3–13.
- Colhoun H.M., Dong W., Poulter N.R.: Blood pressure screening, management and control in England: results from the Health Survey for England 1994. *J. Hypertens.* 1998, 16, 747–752.
- Burt V.L., Whelton P., Rocella E.J. i wsp.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and nutrition examination surveys 1988–1991. *Hypertension* 1995, 25, 305–313.
- Isles C.G., Walker L.M., Beevers G.D. i wsp.: Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J. Hypertens.* 1986, 4, 141–156.
- Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. i wsp.: Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N. Engl. J. Med.* 1993, 328, 914–921.
- Sever P.: The heterogeneity of hypertension: Why doesn't every patient respond to every antihypertensive drug? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 31, S1–S4.
- Krupa-Wojciechowska B., Rynkiewicz A.: Nadciśnienie tętnicze w Polsce. *Kard. Pol.* 1995, 42, 307–311.
- Rynkiewicz A., Ciećwierz D., Bellwon J., Woźniak R., Krupa-Wojciechowska B.: Socio-economic aspects of hypertension

and hypercholesterolemia in Poland. *Acta Cardiologica* 1997, LII, 198–199.

15. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp.: Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998, 351, 1755–1762.

16. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Intern. Med.* 1998, 157, 2413–2446.

17. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.

18. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4 (supl. B).

19. Rynkiewicz A.: Leczenie skojarzone — leki łączone w skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000, 4, 39–46.

20. Zanchetti A.: Contribution of fixed low-dose combinations to initial therapy in hypertension. *Eur. Heart J.* 1999, 1, (supl. L), L5–L9.

21. Fenichel R.C., Lipicky R.J.: Combination products as first-line pharmacotherapy. *Arch. Intern. Med.* 1994, 154, 1429–1430.

22. Prisant M.L., Weir M.R., Papadementriou V. i wsp.: Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am. Heart J.* 1995, 130, 359–366.

23. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T., Chastang C.: Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2000, 18, 327–337.

24. Myers M.G., Asmar R., Leenen F., Safar M.: Fixed low-dose combination therapy in hypertension — a dose response study of perindopril and indapamide. *J. Hypertens.* 2000, 18, 317–325.

25. Carretero O.A., Oparil S. Essential hypertension: Część II. Treatment. *Circulation* 2000, 4, 446–453.

26. Kaplan N.M., Sever P.S.: Combination Therapy: A key to Comprehensive Patient Care. *Am. J. Hypertension* 1997, 10, 127S.

27. McClellan K.J., Markham A.: Perindopril 2 mg/Indapamid 0.625 mg. Fixed Low-Dose Combination. *Drugs* 1999, 58 (2), 297–302.