

# Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego — aktualne problemy w Polsce

## Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Combination therapy in the management of hypertension — current problem in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy

Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>2</sup>, Danuta Czarnecka<sup>3</sup>, Grzegorz Dzida<sup>4</sup>, Artur Mamcarz<sup>5</sup>, Andrzej Tykarski<sup>6</sup>, Krystyna Widecka<sup>7</sup>, Krzysztof Narkiewicz<sup>8</sup>

<sup>1</sup>I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Lublin

<sup>5</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>7</sup>Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

<sup>8</sup>Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

### WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego; stanowi przyczynę ok. 30% zgonów na całym świecie [1]. Jest ono istotnym problemem w polskim systemie ochrony zdrowia, gdyż obserwuje się stały wzrost częstości jego występowania. Według wyników badania NATPOL przeprowadzonego w 2002 r. w populacji polskiej powyżej 18. rż. na nadciśnienie tętnicze chorowało 29% mężczyzn i 29% kobiet. Ciśnienie optymalne stwierdzono u 20% osób, a ciśnienie wysokie prawidłowe u 29% osób [2]. We wrześniu 2011 r. ogłoszono wyniki projektu NATPOL 2011, w którym stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze w populacji osób w wieku 18–79 lat występowało z częstością 32% [3].

### SKUTECZNOŚĆ LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W POLSCE

Głównym celem terapii nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu incydentów sercowo-naczyniowych, a także wydłużenie czasu życia chorych. Istotnym elementem terapii hipotensyjnej jest także

zapobieganie powstawaniu i hamowanie rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, mimo obserwowanej w ostatnich latach poprawy, nadal jest niezadowolająca. Bardzo niską, jedynie 12-procentową skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego odnotowano w badaniu NATPOL w 2002 r. [2]. Według wyników badania NATPOL 2011 odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym zwiększył się 2-krotnie i obecnie wynosi 26% (ryc. 1) [3]. Wśród pacjentów z rozpoznaniem i leczonym nadciśnieniem skuteczność jego kontroli wzrosła z 22% do 42%, a tym samym odsetek nieskutecznie leczonych chorych zmniejszył się z 78% do 58% [3].

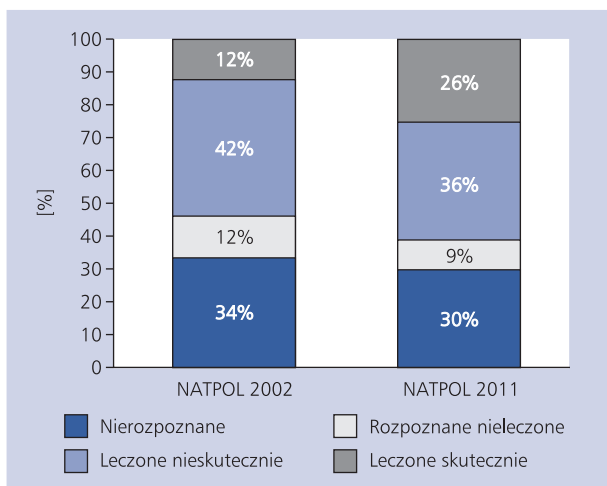
### STOSOWANIE TERAPII ZŁOŻONEJ A POPRAWA SKUTECZNOŚCI LECZENIA HIPOTENSYJNEGO

Nowoczesne i skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego opiera się na terapii więcej niż 1 lekiem hipotensyjnym. Monoterapia często okazuje się nieskuteczna, szczególnie u chorych o wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym. Analiza badań w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym współistnie-

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, tel: +48 41 36 71 510, faks: +48 41 36 71 396, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

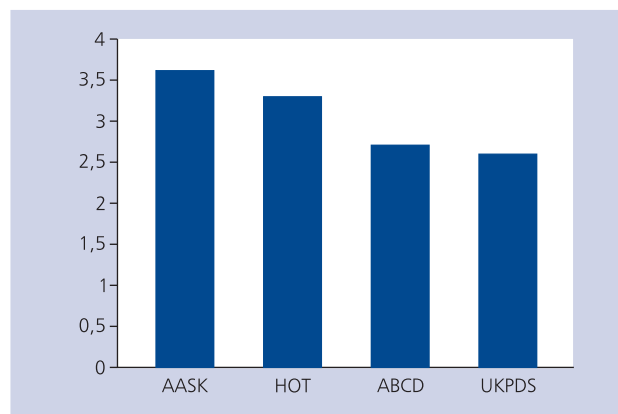
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



**Rycina 1.** Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2002 i 2011 na podstawie wyników badań NATPOL [2, 3]

jącym z cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek wykazała, że warunkiem osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego było stosowanie średnio 3 leków hipotensyjnych [4]. Na rycinie 2 przedstawiono średnią liczbę stosowanych leków hipotensyjnych, pozwalającą osiągnąć docelowe ciśnienie tętnicze w wybranych badaniach klinicznych [5]. W przypadku nieskuteczności stosowanego leczenia długą zalecaną strategią było zwiększanie dawki leku, co prowadziło do obniżenia ciśnienia tętniczego, jednak kosztem zmniejszenia tolerancji leczenia, a także jego bezpieczeństwa, ponieważ wraz ze wzrostem dawki leku zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [6]. Strategia politerapii, przyjmowana nie tylko w trakcie długotrwałego leczenia hipotensyjnego, ale także podczas jego inicjowania, jest zatem skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż zwiększanie dawki 1 leku. W metaanalizie Walda i wsp. [7] obejmującej 42 badania, w których uczestniczyło prawie 11 tys. chorych, wykazano, że terapia za pomocą 2 leków hipotensyjnych z różnych grup jest 5-krotnie skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż monoterapia podwojoną dawką 1 leku. Większa skuteczność leczenia kilkoma lekami wynika z różnorodności mechanizmów działania hipotensyjnego, co znacznie zwiększa szanse na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego [8].

Istotnym problem długoterminowej terapii nadciśnienia tętniczego jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów. Brak świadomości osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego na temat przewlekłego charakteru schorzenia i jego następstw powoduje, że pacjenci wielokrotnie przerywają terapię hipotensyjną po normalizacji ciśnienia tętniczego. Ponadto zaobserwowano, że systematyczność stosowania zaleconych leków ściśle wiąże się z liczbą przyjmowanych tabletek. Pacjenci, którzy mają zaleconą 1 tabletkę na dobę, przyjmują ją systematyczniej niż chorzy,



**Rycina 2.** Liczba przyjmowanych leków u chorych, którzy osiągnęli wartości docelowe ciśnienia tętniczego krwi w badaniach klinicznych [5]

którym przypisano kilka tabletek [9]. Stosowanie preparatów złożonych, poprzez redukcję częstości występowania działań niepożądanych, dobrą tolerancją przez chorego oraz polepszenie komfortu życia poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich [10].

Gupta i wsp. [11] w metaanalizie obejmującej 15 badań i łącznie 32 331 chorych wykazali, że w grupie osób przyjmujących preparat złożony, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących leki w osobnych tabletkach, stwierdzono lepsze przestrzeganie stosowania leków (OR 1,21; 1,03–1,43) oraz podobną częstość wytrwania w zalecanej terapii (OR 1,54; 0,95–2,49). W obu grupach zaobserwowano podobne obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP  $-4,1$  mm Hg; od  $-9,8$  do  $1,5$ ) i rozkurczowego (DBP  $-3,1$  mm Hg; od  $-7,1$  do  $0,9$ ), a także podobną częstość osiągnięcia normalizacji ciśnienia tętniczego (OR 1,30; 0,98–1,71). Nie wykazano, aby w którejś z porównywanych grup częściej występowały działania niepożądane.

## TERAPIA ZŁOŻONA W WYNIKACH BADAŃ KLINICZNYCH

Po raz pierwszy preparaty złożone w leczeniu nadciśnienia tętniczego zastosowano w latach 60. ubiegłego wieku. Wykorzystywano wówczas połączenia metyldopy, rezerpiny lub hydralazyny z lekiem moczopędnym, uzyskując znaczny spadek ciśnienia tętniczego, ale połączenia te nie były pozbawione działań niepożądanych [12]. Obecnie stosuje się skojarzenia leków o dłuższym czasie działania i korzystniejszym profilu metabolicznym. Najczęściej posługujemy się preparatami złożonymi zawierającymi lek blokujący układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia. Na rynku farmaceutycznym jest również dostępne połączenie antagonisty wapnia z beta-adrenolitykiem.

Skojarzenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) — perindoprilu z diuretykiem tiazydopodobnym — indapa-

midem należy do najlepiej przebadanych. Jednym z pierwszych, większych badań dotyczących powyższego połączenia było STRATHE (*STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation*), w którym porównywano skuteczność hipotensyjną 3 strategii: zwiększania dawki preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem, monoterapii atenolem, a w przypadku jego nieskuteczności zamiany na losartan, a także terapii zwiększaną dawką walsartanu z dodatkiem hydrochlorotiazidu [13]. Badaniem objęto 533 chorych, u których po 9 miesiącach obserwacji terapia preparatem złożonym okazała się istotnie statystycznie skuteczniejsza od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej. W ponad 4-letniej obserwacji pacjentów z cukrzycą objętych badaniem ADVANCE, przydzielonych losowo do grupy otrzymującej perindopril z indapamidem lub placebo, wśród osób otrzymujących lek złożony wykazano 14-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, w tym 18-procentową redukcję zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z osobami otrzymujących placebo [14]. Poza efektem hipotensyjnym w grupie otrzymującej lek złożony zaobserwowano także zmniejszenie częstości występowania powikłań makroangiopatycznych i mikroangiopatycznych. Kolejną grupą chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, w której wykazano korzyści wynikające ze stosowania połączenia perindoprilu z indapamidem, byli pacjenci po przebyłym mózgowym incydencie naczyniowym, objęci 4-letnią obserwacją w ramach badania PROGRESS (*Perindopril PROtection aGainst RecurrEnt Stroke Study*) [15]. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii perindoprilem, perindoprilem z indapamidem względem placebo u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego po epizodach niedokrwiennych mózgu. W grupie leczonej skojarzeniem 2 leków wykazano redukcję wartości ciśnienia tętniczego o 12/5 mm Hg oraz zmniejszenie względnego ryzyka udaru mózgu o 43%. Zatem leczenie skojarzone perindoprilem i indapamidem okazało się skutecznie zapobiegać ponownym udarom mózgu, także u chorych bez rozpoznanego nadciśnienia tętniczego. W badaniu HYVET (*The HYpertension in the Very Elderly Trial*) analizą objęto populację pacjentów w podeszłym wieku. Wykazano, że terapia perindoprilem i indapamidem skutkowała redukcją: wartości ciśnienia tętniczego o 15/6 mm Hg, wystąpienia udaru mózgu zakończonego zgonem o 39% i śmiertelności całkowitej o 21% [16]. Wyniki analizy PRIMUS (*PReterax®/flx koMbiniert Und niedrig doSiert bei hypertonie von Anfang an*), okazały się niezwykle istotne w codziennej praktyce klinicznej. Terapię złożoną z perindoprilu i indapamidem zastosowano jako leczenie pierwszego rzutu ordynowane przez lekarzy pierwszego kontaktu. Chorych obserwowano przez 12 tygodni i udowodniono, że u 50% leczonych pacjentów osiągnięto docelowe wartości ciśnienia tętniczego [17].

Wyniki licznych badań wykazały korzyści ze stosowania inhibitorów ACE w połączeniu z dihidropirydynowymi an-

tagonistami kanałów wapniowych. W badaniu ASCOT-BPLA pacjentów losowo włączano do grupy stosującej amlodipinę z dołączanym perindoprilem lub do grupy stosującej atenolol i w razie potrzeby diuretyk tiazydowy. Stwierdzono podobne obniżenie ciśnienia tętniczego w obu grupach, ale wśród chorych stosujących amlodipinę i perindopril wykazano znamiennej redukcję w zakresie śmiertelności całkowitej, śmiertelności sercowo-naczyniowej, występowania incydentów serowo-naczyniowych i udarów mózgu, a także nowych zachorowań na cukrzycę [18]. W badaniu ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) porównano strategie leczenia benazeprilem i amlodipiną (po raz pierwszy zastosowano w badaniu klinicznym lek hipotensyjny złożony) oraz benazeprilem i hydrochlorotiazidem — jako terapie pierwszego rzutu. Wykazano istotne zmniejszenie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów mózgu w grupie leczonej amlodipiną i benazeprilem w porównaniu z grupą leczoną hydrochlorotiazidem i benazeprilem [19]. W badaniu STAR (*Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance*) przeprowadzonym wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z upośledzoną tolerancją glukozy, połączenie trandolaprilu z werapamilem w porównaniu ze skojarzeniem sartanu z diuretykiem okazało się skuteczniejsze w zapobieganiu rozwojowi cukrzycy oraz wiązało się z poprawą kontroli zaburzeń gospodarki węglowodanowej [20]. W badaniu INVEST połączenie trandolaprilu z werapamilem przyniosło podobne korzyści hipotensyjne jak stosowanie połączenia leku beta-adrenolitycznego i diuretyku; cechowało się również korzystniejszymi działaniami metabolicznymi [21].

Antagoniści receptora dla angiotensyny II w skojarzeniu z lekami moczopędnymi mają silną pozycję wśród preparatów złożonych w hipertensjologii. W badaniu LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension*) 9000 pacjentów losowo włączono do grupy otrzymującej losartan lub do grupy przyjmującej atenolol. W obu grupach w przypadku nieskuteczności terapii dołączano hydrochlorotiazyd. W celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego konieczne było zastosowanie leczenia łączonego u 77% chorych [22]. Większość dostępnych preparatów złożonych, składających się z sartanu i diuretyku, zawiera hydrochlorotiazyd. Metaanaliza Messerliego i wsp. [23], w której porównano efekt hipotensyjny hydrochlorotiazidu z monoterapią przy użyciu innych leków hipotensyjnych, wykazała mniejszą skuteczność hydrochlorotiazidu w porównaniu z innymi badanymi preparatami, co wynika zapewne z jego krótszego czasu działania. Mimo że przedstawione dane wskazują, iż hydrochlorotiazyd nie jest optymalnym lekiem hipotensyjnym w monoterapii, może on stanowić opcję terapeutyczną w terapii skojarzonej z lekami blokującymi układ RAA. W takim skojarzeniu diuretyk uwrażliwia na lek blokujący układ RAA, szczególnie osoby w podeszłym wieku, u których nadciśnienie tętnicze często wiąże się z małą aktywnością

reninową osocza. Jednocześnie obie komponenty takiego leku złożonego przeciwnie działają na stężenie potasu w surowicy, zmniejszając ryzyko jego nadmiernej retencji lub utraty. Hydrochlorotiazyd w połączeniu z inhibitorem ACE lub sartanem w mniejszym stopniu powoduje niekorzystne działania metaboliczne. Wyniki licznych badań wykazały, że już małe dawki hydrochlorotiazynu w takim połączeniu skutkują wyraźnie postępującym spadkiem ciśnienia. W metaanalizie oceniającej stopień redukcji ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących monoterapię w porównaniu z połączeniem z lekiem moczopędnym (w 92% był nim hydrochlorotiazyd), wykazano, że dołączenie diuretyku powodowało redukcję ciśnienia tętniczego o 6/3 mm Hg [24]. Dołączenie leku moczopędnego do sartanu przyniosło lepsze wyniki w obniżaniu ciśnienia tętniczego niż zwiększanie dawki diuretyku w badaniu VAL-DICTATE (*The Valsartan Hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve Optimal Therapeutic Effect*). Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym losowo włączono do grupy otrzymującej walsartan z hydrochlorotiazidem lub do grupy, w której podwajano dawkę leku moczopędnego. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego częściej osiągnęli chorzy z grupy stosującej walsartan z hydrochlorotiazidem niż pacjenci leczeni tym diuretykiem w dawce 25 mg [25].

Kolejną grupę hipotensyjnych leków złożonych stanowią połączenia sartanów i dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego. W japońskim badaniu JIKEI oceniano wpływ walsartanu dołączonego do standardowej terapii u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Chorzy w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy dodanego walsartanu lub do grupy poddanej leczeniu konwencjonalnemu. Celem badania było uzyskanie ciśnienia tętniczego < 130/80 mm Hg. Wykazano, że stosowanie walsartanu w połączeniu z terapią konwencjonalną przynosiło korzyści w postaci redukcji ciśnienia tętniczego, ale także zmniejszenia częstości występowania: udaru mózgu, przejściowych ataków niedokrwienych mózgu, dławicy piersiowej, niewydolności serca i rozwarstwienia aorty [26]. Niestety drugie badanie japońskie, *Kyoto Heart Study*, w którym również oceniano wpływ walsartanu, często w skojarzeniu z antagonistą wapnia, na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca i wykazano duże korzyści w zakresie redukcji ryzyka udarów mózgu i różnych postaci choroby niedokrwiennej serca, zostało usunięte z zasobów „*European Heart Journal*” ze względu na poważne podejrzenie nierzetelności wyników. Badaniem EX-FAST (*The Exforge in Failure after Single Therapy*) objęto chorych poddanych nieskutecznej monoterapii w ramach leczenia pierwszego rzutu. Pacjentom podawano 5 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu lub 10 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu. Zaobserwowano znaczącą redukcję ciśnienia tętniczego w obu grupach, niezależnie od stopnia nadciśnienia, stosowanego wcześniej leczenia i schorzeń współistniejących [27].

## LECZENIE ZŁOŻONE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W OBOWIĄZUJĄCYCH ZALECENIACH

W zaleceniach ESH/ESC z 2007 r. wymieniono następujące przesłanki przemawiające za stosowaniem politerapii lub terapii z użyciem leku złożonego:

- zbyt mała liczba chorych osiągająca wartości docelowe ciśnienia za pomocą monoterapii;
- wysoka skuteczność i dobra tolerancja gotowych połączeń lekowych;
- rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od monoterapii lub terapii 2 lekami w małych dawkach, także w postaci złożonej;
- prosty schemat terapeutyczny dzięki preparatom złożonym, co zwiększa odsetek pacjentów przestrzegających zaleceń;
- połączenie 2 leków w małych dawkach powinno być preferowanym leczeniem pierwszego rzutu w nadciśnieniu 2. lub 3. stopnia lub u pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym;
- u chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego należy dążyć do szybkiego uzyskania wartości docelowych ciśnienia, co skłania do zastosowania leczenia skojarzonego od początku terapii [28].

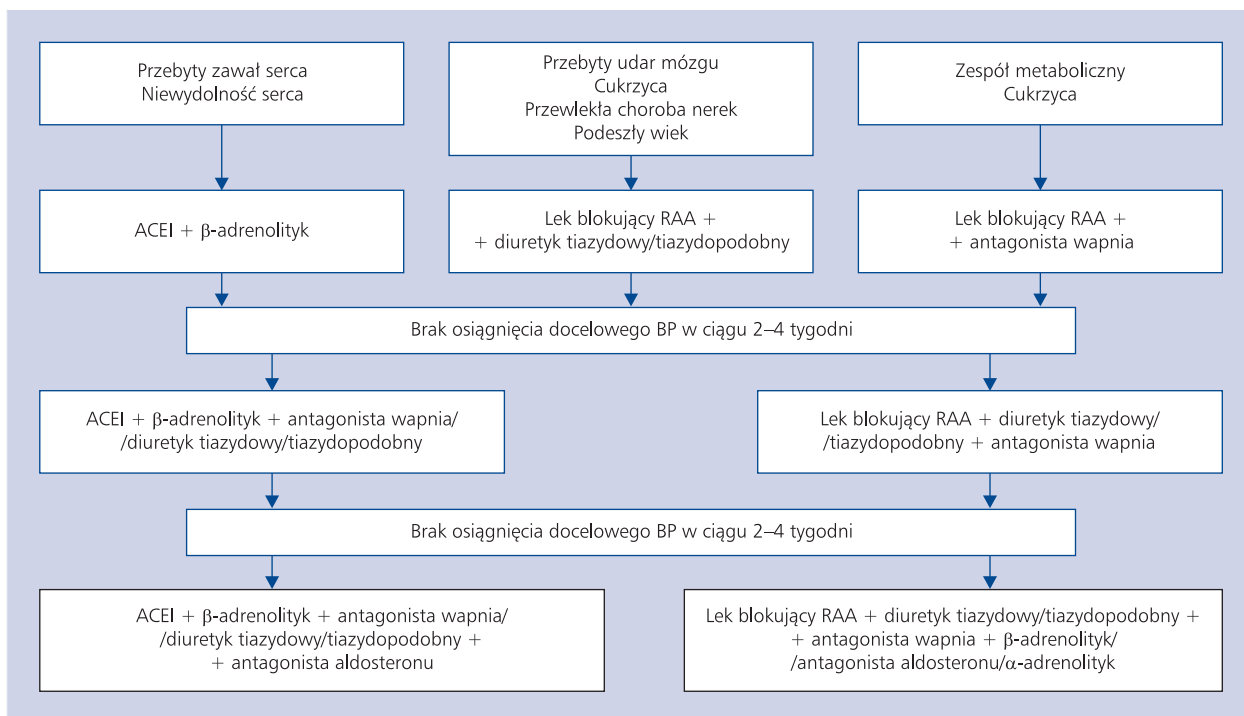
W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. podkreśla się, że warto w leczeniu skojarzonym stosować preparaty złożone, co znacznie upraszcza schemat terapeutyczny i zwiększa współpracę pacjenta z lekarzem. Szczególne korzyści wynikają ze stosowania preparatów złożonych zamiast monoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub schorzeniami współistniejącymi [29].

## PRAKTYCZNE WSKAZÓWKI WYBORU LEKU ZŁOŻONEGO W HIPERTENSJOLOGII

Przy rozpoczynaniu terapii hipotensyjnej preparatem wielolekowym najczęstszym praktycznym pytaniem jest to, od jakiego połączenia zacząć: lek blokujący RAA z diuretykiem czy też od leku blokującego RAA z antagonistą wapnia? Zagadnienie to jest często tematem debat ekspertów, a było również przedmiotem stanowiska polskich hipertensjologów, opublikowanego w czasopiśmie „*Nadciśnienie Tętnicze*” w 2009 r. i powtórnego z modyfikacjami w Wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. [29, 30]. Przy wyborze preparatu złożonego obowiązuje, podobnie jak podczas monoterapii, indywidualizacja leczenia hipotensyjnego. Ogólne zasady wyboru w określonych sytuacjach klinicznych, poparte wynikami dużych badań klinicznych i uzasadnione charakterystyką działania leków przedstawiono na rycinie 3, będącej przypomnieniem ryciny zamieszczonej we wspomnianych wyżej wytycznych.

Kwestia wyboru preparatów złożonych w zależności od obecności w nich inhibitora ACE lub sartanu od wielu lat





**Rycina 3.** Preferowany wybór leku złożonego/terapii skojarzonej u chorych z nadciśnieniem tętniczym w zależności od schorzeń towarzyszących [29]; ACEI — inhibitor konwertazy angiotensyny; RAA — układ renina–angiotensyna–aldosteron; BP — ciśnienie tętnicze

pozostaje gorącym tematem debat ekspertów. W ostatnim czasie szala dyskusji przechyliła się na korzyść inhibitorów ACE, na co wskazują wyniki metaanalizy van Vark i wsp. [31]. Podkreślają one zmniejszenie śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorami ACE, a zwłaszcza połączeniami inhibitorów ACE z innymi lekami hipotensyjnymi. Czy i w jakim zakresie wyniki tej metaanalizy znajdują odzwierciedlenie w tworzonych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego okaże się niebawem. Warto jednak pamiętać, że sartany nadal pozostają lekami z wyboru przy nietolerancji inhibitorów ACE, charakteryzując się bardzo dobrą efektywnością kliniczną, a w kilku badaniach klinicznych sugerowano ich większą przydatność niż inhibitorów ACE w prewencji udaru mózgu.

### OBCENE MOŻLIWOŚCI I PERSPEKTYWY STOSOWANIA LEKÓW ZŁOŻONYCH W POLSCE — PODSUMOWANIE

Przypomniane i zasygnalizowane powyżej fakty dotyczące miejsca złożonych leków hipotensyjnych w nowoczesnej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego znajdują coraz większe odzwierciedlenie w praktyce leczenia w Polsce, chociaż nadal, zdaniem ekspertów, w naszym kraju zbyt rzadko stosuje się złożone leki hipotensyjne.

Na polskim rynku farmaceutycznym są dostępne praktycznie wszystkie ze wspomnianych powyżej połączeń do-

brze przebadanych w randomizowanych, prospektywnych badaniach klinicznych (perindopril z amlodipiną, perindopril z indapamidem) w szerokich zakresach dawek, pozwalających na indywidualizację leczenia. Dostępne są także inne połączenia inhibitorów ACE (ramipril, lisinopril) z długodziałającą pochodną antagonistów wapnia oraz liczne preparaty mające w swoim składzie inhibitory ACE i hydrochlorotiazyd.

Istnieje możliwość stosowania skutecznych preparatów kojarzących w 1 tabletkę sartan (walsartan, telmisartan) z amlodipiną, a także leków trójskładnikowych (walsartan, amlodipina, hydrochlorotiazyd). Nie ma zarejestrowanych w Polsce połączeń sartanów z diuretykami tiazydopodobnymi, chociaż leki takie pojawiły się już na świecie (azilsartan z chlortalidonem). Dostępne są jednak połączenia sartanów z hydrochlorotiazydem.

Stosowanie złożonych leków hipotensyjnych jest możliwe również w szczególnych populacjach pacjentów, jak choćby w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego z chorobą niedokrwinną serca (preparat złożony amlodipiny z bisoprololem). Nie można również nie zauważyć pojawiającej się na rynkach farmaceutycznych tendencji do łączenia w 1 tabletkę leku hipotensyjnego i innych środków farmakologicznych ważnych dla współistniejących schorzeń i czynników ryzyka (zarejestrowany na rynku preparat złożony amlodipiny z atorwastatyną oraz badane w różnych projektach klinicznych tzw. „poly-pills”, tabletki zawierające 2–3 leki hipotensyjne, statynę i kwas acetylosalicylowy).

Wydaje się uzasadnione, aby na co dzień korzystać z przypomnianych powyżej połączeń lekowych, uzyskiwać coraz więcej doświadczeń praktycznych w ich stosowaniu, a także być przygotowanym na wdrożenie nowych, złożonych preparatów pojawiających się na rynku farmaceutycznym, które polepszą współpracę z chorym, ułatwią leczenie i zwiększą, w co wierzymy, odsetek osób z prawidłowo kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w Polsce w przyszłości.

**Deklaracja konfliktu interesów** w zakresie honorariów wykładowych, udziałów w gremiach doradczych, współwłasności podmiotów wykonujących usługi na rzecz następujących producentów leków złożonych: BWK — Boehringer Ingelheim, KRKA, Merck, Novartis, Servier; KJF — Boehringer Ingelheim, Egis, KRKA, Merck, Novartis, Servier; DC — Boehringer Ingelheim, Egis, Merck; GD — Servier; AM — Boehringer Ingelheim, Egis, Novartis, Servier; AT — Boehringer Ingelheim, Egis, Gedeon-Richter, KRKA, Merck, Novartis, Servier, Sandoz; KW — Boehringer Ingelheim, Egis, Merck, Novartis, Servier; KN — Boehringer Ingelheim, Egis, Krka, Novartis, Servier.

### Piśmiennictwo

- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*, 2004;43:10–17.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P et al. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. In: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Vol. II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11–15.
- www.natpol.pl.
- Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens*, 1999; 1: 141–147.
- 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: 1755–1762.
- Fagan TC. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch Intern Med.*, 1994; 154: 1430–1431.
- 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; 122: 290–300.
- Moser M, Black HR. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens*, 1998; 11: S73–S78.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C et al. A systemic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 2001; 23: 1296–1310.
- Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens*, 1999; 21: 973–985.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 55: 399–407.
- Woźniacka L, Posadzy-Mańczyńska A. Rola preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego. *Przew Lek*, 2009; 3: 58–69.
- Mourad JJ, Waeber B, Zannad F et al. 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: 2379–2386.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 829–840.
- 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: 1033–1041.
- 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: 1887–1898.
- 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: 1849–1858.
- 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.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2417–2428.
- 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: 2592–2597.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. 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; 289: 2805–2816.
- 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.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 590–600.
- Chen JM, Heran BS, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; 7: CD007187.10.
- 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*, 2008; 1: 450–458.
- 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: 1431–1439.
- 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*, 2008; 10: 185–194.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. 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.
- Widecka K, Grodzicki T, Narkiewicz K et al. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2011. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 4: 211–235.
- Gaciong Z, Narkiewicz K, Tykarski A, Filipiak KJ, Opolski G. Miejsce gotowych połączeń lekowych w terapii nadciśnienia tętniczego — stanowisko ekspertów. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2009; 13: 363–370.
- Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2088–2097.