

# Dlaczego warto wybrać terapię trójlekową w leczeniu nadciśnienia tętniczego?

Why it is worth to choose triple antihypertensive therapy?

dr hab. n. med. Marek Postuła

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT), Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny



## POWÓD 1. Korzystny wpływ połączenia peryndoprylu, amlodypiny i indapamidu na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego

Obowiązujące wytyczne zalecają stosowanie preparatów złożonych w jednej tabletkie u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego wymagających wielolekowej terapii hipotensyjnej [1]. **Racjonalne połączenie leków powinno uwzględniać odmienne mechanizmy działania poszczególnych składowych wchodzących w skład takiego połączenia i obejmować leki o udo-**

**wodnionym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe, takie jak: peryndopryl, indapamid i amlodypina.**

## POWÓD 2. Znaczenie leków złożonych dla poprawy przestrzegania zaleceń

U blisko 30% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym konieczne jest połączenie 3 leków w celu uzyskania właściwej kontroli ciśnienia tętniczego, a skojarzenie 3 leków hipotensyjnych w ustalonych dawkach w 1 tabletkie może być korzystne ze względu na poprawę przestrzegania zaleceń [1]. Wykazano, że zamiana terapii wielolekowej na jedną tabletkę o stałym składzie wielolekowym poprawia przestrzeganie zaleceń lekarskich aż o 29% [2].

## POWÓD 3. Wpływ leków złożonych na rokowanie

Poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich dotyczących stosowania terapii hipotensyjnej wpływa korzystnie nie tylko na osiągnięcie prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, ale także na rokowanie odległe pacjenta [3, 4]. **Wykazano, że preparaty złożone w jednej tabletkie pozwalają na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych o ponad 1/4 w stosunku do leczenia złożonego opartego na poszczególnych substancjach aktywnych [5].**

#### POWÓD 4. Szybsze osiągnięcie celu terapeutycznego

Uproszczenie schematu leczenia korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich, uzyskanie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego i szybkość osiągnięcia zakładanych celów terapeutycznych [2, 7, 8]. W populacji wysokiego ryzyka włączonej do badania PANIST po 4 miesiącach leczenia preparatem złożonym zawierającym peryndopryl, amlodypinę i indapamid w stałych dawkach uzyskano poprawę kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Docelowe ciśnienie uzyskano u 81% leczonych uprzednio inhibitorem ACE i hydrochlorotiazydem oraz u 91% otrzymujących przed włączeniem do badania sartan i hydrochlorotiazyd. Warto podkreślić, że już po miesiącu od zmiany dotychczasowej terapii hipotensyjnej na preparat o stałym składzie obserwowano istotne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego krwi, co przekładało się na ryzyko występowania odległych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz poprawę przeżywalności [9].

#### POWÓD 5. Całodobowa kontrola ciśnienia tętniczego

Wskaźnik *trough to peak* (T/P) w przypadku połączenia peryndoprylu, amlodypiny i indapamidu wynosi 75% dla ciśnienia skurczowego i 70% dla rozkurczowego. Takie trójlekowe połączenie odznacza się całodobowym działaniem wszystkich trzech składników, z optymalnym uzupełnianiem się parametrów farmakokinetycznych w zakresie czasu do osiągnięcia ich maksymalnego stężenia, co zapobiega kumulacji efektu hipotensyjnego [10]. Jednocześnie przekłada się to

na stałe i równomierne działanie hipotensyjne w ciągu doby, niezależnie od wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego oraz stosowanych dawek składowych preparatów, bez konieczności wdrażania chronoterapii u większości pacjentów [9, 10].

#### POWÓD 6. Możliwość indywidualnego dobrania dawki

Dostępność preparatów złożonych w jednej tabletkie o dużej rozpiętości dawek poszczególnych składowych pozwala na indywidualne dobranie preparatu dla pacjenta i zmniejszenie ryzyka działań niepożądanych [6].

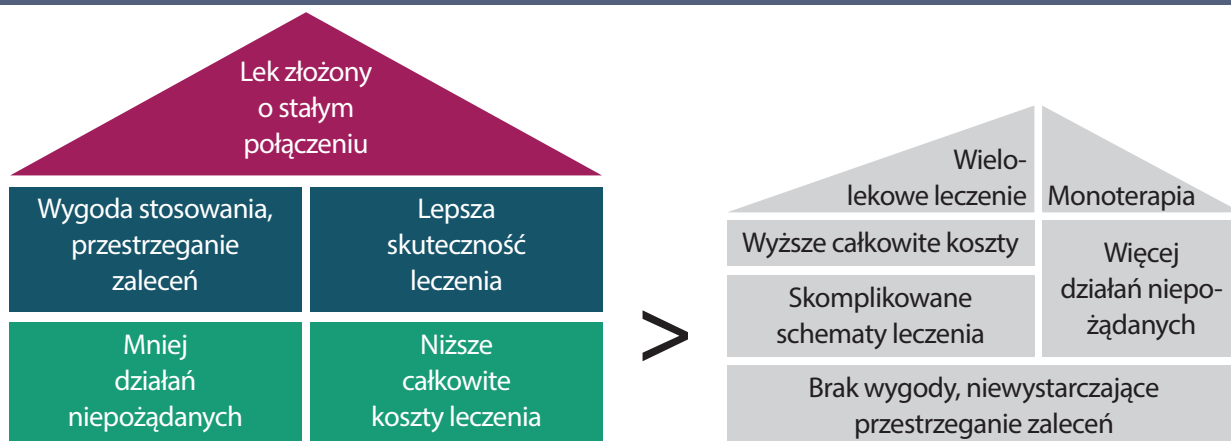
#### POWÓD 7. Mniejsze ryzyko obrzęków obwodowych

Obok wygody stosowania oraz wyższej skuteczności bezpieczeństwo stanowi kolejny argument przemawiający na korzyść terapii złożonej (ryc. 1). Komplementarność mechanizmów działania peryndoprylu i amlodypiny zmniejsza ryzyko działań niepożądanych i ich nasilenia (mniejsze ryzyko obrzęków obwodowych) przy neutralnym wpływie indapamidu [1, 5].

#### POWÓD 8. Mniejsze koszty leczenia

Preparaty złożone w jednej tabletkie pozwalają na obniżenie całkowitych kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego i jego powikłań, co wynika z redukcji kosztów wizyt kontrolnych, badań dodatkowych oraz hospitalizacji [8, 11].

Rycina 1. Porównanie pod względem korzyści i wad terapii lekiem o stałym składzie z alternatywnymi metodami leczenia nadciśnienia tętniczego.



Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Artykuł powstał we współpracy z firmą Servier.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. Marek Postuła

Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii (CePT),  
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1b  
tel.: (22) 116-60-61  
e-mail: mpostula@wum.edu.pl

## STRESZCZENIE

W badaniach klinicznych wykazano, że u połowy chorych na nadciśnienie tętnicze jest ono nieprawidłowo kontrolowane, co wiąże się z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich. Wielu pacjentów wymaga stosowania terapii trójlekowej, żeby osiągnąć zakładane cele leczenia, a obowiązujące wytyczne zalecają połączenia leków o komplementarnych mechanizmach działania. Dostępne jest połączenie trójlekowe o stałym składzie zawierające preparat hamujący układ renina–angiotensyna–aldosteron, antagonistę wapnia i diuretyk tiazydopodobny. Stałe połączenie trójlekowe odznacza się skutecznością, dobrą tolerancją, wygodą stosowania i pozwala osiągnąć prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego.

**Słowa kluczowe:** terapia złożona, peryndopryl, amlodypina, indapamid

## ABSTRACT

An assessment of clinical trials showed that half of patients with hypertension have uncontrolled blood pressure, with underlying factors including poor patient adherence. Many patients will require three antihypertensive agents to achieve therapeutic goals, and current guidelines recommend combining drugs with complementary mechanisms of action. A single-pill triple-combination treatments is available that includes an agent affecting the renin–angiotensin–aldosterone pathway in combination with a calcium channel blocker and diuretic. The use of singlepill, triple-combination antihypertensive therapy has been shown to be an effective, well tolerated, and convenient treatment strategy that can help patients achieve blood pressure control.

**Key words:** combined therapy, perindopril, amlodipine, indapamide

## Piśmiennictwo:

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.: 2013 ESH/ESC 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). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159-2219.
2. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R.: Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399-407.
3. Bramley T.J., Gerbino P.P., Nightengale B.S. et al.: Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J. Manag. Care Pharm.* 2006; 12: 239-245.
4. Fung V., Huang J., Brand R. et al.: Hypertension treatment in a Medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin. Ther.* 2007; 29: 972-984.
5. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al.: Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122(3): 290-300.
6. Roas S., Bernhart F., Schwarz M. et al.: Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland. *Int. J. Gen. Med.* 2014; 7: 549-556.
7. Weir M.R., Hsueh W.A., Nesbitt S.D. et al.: A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2011; 13: 404-412.
8. Breitschidel L., Ehlken B., Kostev K. et al.: Real-life treatment patterns, compliance, persistence, and medication costs in patients with hypertension in Germany. *J. Med. Econ.* 2012; 15: 155-165.
9. Toth K.: Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2014; 14(2): 137-145.
10. Páll D., Szántó I., Szabó Z.: Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin. Drug Investig.* 2014; 34: 701-708.
11. Schafer H.H., Sudano I., Theus G.R. et al.: Target blood pressure attainment with antihypertensive therapy in Swiss primary care. *Blood Press.* 2012; 21: 211-219.