

Profil pacjenta przyjmującego trzy leki, u którego warto zmienić schemat leczenia na stosowanie jednego leku trójskładnikowego

Patient's profile who takes three drugs and it is worth to alter the scheme of treatment to one three-component pill

lek. Dominika Dąbrowska, lek. Marcin Wełnicki,
prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

WPROWADZENIE

Znaczna większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych, aby osiągnąć cele terapeutyczne. Głównym celem leczenia hipotensyjnego jest zmniejszenie ryzyka zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe i umieralności z ich powodu. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2015 r. ok. 30% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania co najmniej trzech preparatów o różnym mechanizmie działania [1]. Najważniejszym kryterium doboru właściwej kombinacji lekowej jest uwzględnienie chorób współistniejących, tak by zoptymalizować efekt terapeutyczny i poprawić tolerancję leku. Na rynku polskim obecna jest szeroka gama preparatów złożonych dwuskładnikowych oraz niewielka wciąż liczba preparatów trójskładnikowych. Producenci leków hipotensyjnych wychodzą jednak naprzeciw zarówno polskim, jak i europejskim wytycznym leczenia nadciśnienia tętniczego, w których od kilku lat podkreśla się rolę preparatów złożonych, proponując coraz większy ich wybór.

Z rozpoczęciem terapii hipotensyjnej wiąże się niejednokrotnie trudna decyzja dotycząca włączenia odpowied-

niego preparatu. W schemacie leczenia nadciśnienia tętniczego kładzie się nacisk na terapię zindywidualizowaną, uwzględniającą choroby współistniejące, powikłania sercowo-naczyniowe, powikłania nerkowe, uszkodzenia narządowe i oczywiście aspekt ekonomiczny [1, 2]. Jak pokazuje praktyka, monoterapia często nie zapewnia osiągnięcia odpowiedniego celu terapeutycznego i konieczne staje się dołączenie drugiego, czasami również trzeciego preparatu. Przy doborze optymalnego preparatu poza wyżej wymienionymi aspektami lekarz powinien wziąć pod uwagę dotychczasowe doświadczenia z danym lekiem, zarówno swoje, jak i samego pacjenta, ponadto profil działań niepożądanych i całodobową skuteczność leku. Po uwzględnieniu wszystkich tych czynników i wdrożeniu złożonego schematu leczenia pozostaje kontrolowanie wartości ciśnienia tętniczego, a tym samym celów terapeutycznych. Ważny problem długoterminowej terapii hipotensyjnej stanowią nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich i zła relacja lekarz–pacjent. Osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze nie mają świadomości przewlekłego charakteru schorzenia, a także powikłań, które może ono powodować. Stąd tak wiele przypadków zaprzestania terapii hipotensyjnej po osiągnięciu normalizacji ciśnienia tętniczego. Według badań ok. 1/3 pacjen-

tów po 6 miesiącach przerywa terapię hipotensyjną. Po roku zjawisko to dotyczy już co najmniej połowy pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwnadciśnieniowe [1, 2]. Niektórzy pacjenci na stałe odstawiają terapię, inni omijają poszczególne dawki lub opóźniają przyjmowanie leku.

Istnieje kilka sprawdzonych sposobów na poprawę przestrzegania zaleceń (*compliance*) oraz wytrwałości terapeutycznej (*persistence*). Jednym z nich jest uproszczenie schematu terapii, czyli zastąpienie dotychczas stosowanych leków jednym preparatem złożonym.

Zaobserwowano, iż ograniczenie ilości przyjmowanych tabletek niesie ze sobą wiele korzyści, m.in.:

- poprawia systematyczność leczenia
- w przypadku preparatów złożonych zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych
- wpływa pozytywnie na komfort życia pacjentów
- zwiększa szanse na uzyskanie celu terapeutycznego [3, 4].

Powyższe wnioski pochodzą między innymi z metaanalizy Gupta i wsp., uwzględniającej 15 badań przeprowadzonych łącznie na ponad 30 tys. pacjentów [5].

Również w stanowisku *European Society of Hypertension* podkreśla się pozytywną rolę stosowania preparatów złożonych. Jego autorzy zwracają uwagę, że w terapii hipotensyjnej należy stosować preparaty wieloskładnikowe w jednej tabletkie, jeżeli taka możliwość istnieje. Gdy konieczne jest przyjmowanie przez pacjenta co najmniej trzech leków, najbardziej optymalnym połączeniem trójlekowym będzie stosowanie blokera układu renina–angiotensyna–aldosteron, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego [2]. Jednak w zależności od aspektów klinicznych można też dołączać inne leki, tj. β -blokery lub α -blokery. Dziś najczęściej zalecany jest preparat złożony zawierający lek blokujący układ RAA w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia.

LEKI STOSOWANE W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Wśród leków najczęściej stosowanych zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) i blokery receptora AT_1 . To grupy leków prze-

znaczne dla pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z towarzyszącymi chorobami serca, z już odnotowanymi uszkodzeniami narządowymi, chorobą nerek czy zespołem metabolicznym. W badaniu EURO-PA udowodniono również działanie pozahipotensyjne ACE-I w prewencji chorób sercowo-naczyniowych związanych z efektem bradykininowym. Efekt bradykininowy udowodniono m.in. dla perindoprilu, w przypadku którego efekt hipotensyjny i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego podkreślano również w innych, licznych badaniach, zwłaszcza w terapii skojarzonej [6].

Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne to także jedna z częściej stosowanych grup leków, zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. W monoterapii są szczególnie zalecane u osób w wieku podeszłym i u pacjentów po przebytym udarze mózgu. W terapii skojarzonej leki z tej grupy mogą być stosowane u chorych ze współistniejącą upośledzoną czynnością wydalniczą nerek, niewydolnością serca czy cukrzycą. Stanowią one również niezbędny element hipotensyjnej terapii trójlekowej wyższych stopni. Z uwagi na doniesienia naukowe ostatnich lat (ADVANCE, HYVET) preferowane są diuretyki tiazydopodobne [7, 8]. Szczególnie należy podkreślić profil bezpieczeństwa i skuteczność długo działających pochodnych dihydropirydynowych (ACCOMPLISH, VALUE) [9, 10]. Są to leki preferowane u osób w wieku podeszłym, u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc czy z astmą oskrzelową. Ponadto w badaniu Syst-Eur wykazano, że leczenie izolowanego skurczowego nadciśnienia tętniczego antagonistą wapnia u chorych w podeszłym wieku istotnie zmniejszyło ryzyko udaru mózgu oraz powikłań sercowo-naczyniowych [11].

Zastosowanie leku trójskładnikowego w terapii nadciśnienia tętniczego

Po krótkiej charakterystyce grup leków wchodzących w skład najczęściej stosowanych połączeń trójlekowych można wnioskować, że u dużej liczby pacjentów możliwe jest stosowanie tego typu preparatu złożonego. Według wytycznych PTNT połączenie to będzie szczególnie korzystne u osób w wieku podeszłym. U pacjentów po 80. r.ż. preferowanym lekiem pierwszego rzutu jest indapamid, a drugiego rzutu – ACE-I. Jednak zgodnie z praktyką kliniczną jako leki pierwszego rzutu w tej grupie chorych stosuje się również często antagonistów wapnia i połączenia antagonistów wapnia z diuretykiem tiazyd-

wym/tiazydopodobnym. Tego typu kombinacja lekowa jest w ich przypadku korzystna, gdyż najczęstszą postacią nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku jest izolowane nadciśnienie tętnicze. W badaniu HYVET wykazano jednak, że równie skuteczną terapię stanowi połączenie długo działającego diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu) z ACE-I. **Jeżeli więc nie został osiągnięty dostateczny efekt terapeutyczny po zastosowaniu dwóch leków, warto włączyć do leczenia hipotensyjnego leki z wszystkich trzech wyżej wymienionych grup i wówczas zastosować jeden z dostępnych na rynku preparatów trójskładnikowych. Pozwoli to na zoptymalizowanie terapii poprzez lepszą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego, zwiększenie *compliance* i jednocześnie obniżenie kosztów leczenia. W tej grupie chorych stosowanie jednego preparatu złożonego jest niezwykle ważne również dlatego, że osobom w starszym wieku zazwyczaj towarzyszą zaburzenia pamięci. Terapia hipotensyjna powinna więc być uproszczona [1].**

Kolejną grupą pacjentów, u których można zastosować tego typu wygodne połączenie lekowe, są osoby ze współistniejącą cukrzycą lub chorzy po przebyłym udarze mózgu. ACE-I u chorych na cukrzycę wykazują odległy efekt kardioprotekcyjny, a badania ACCOMPLISH i ADVANCE potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej ACE-I odpowiednio z antagonistą wapnia i diuretykiem tiazydopodobnym [7, 9]. Ponadto badanie ADVANCE-ON potwierdziło długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania preparatu złożonego w postaci perindoprilu z indapamidem. U tych pacjentów, u których współistnieje przewlekła choroba nerek, tego typu połączenie trójlekowe jest również dobrym rozwiązaniem, jeżeli eGFR wynosi powyżej 30 ml/min. Z kolei badanie PROGRESS potwierdziło rolę zarówno perindoprilu, jak i połączenia perindoprilu z indapamidem w prewencji wtórnej udaru mózgu [13]. Z tego powodu połączenia zawierające te dwie substancje są preferowane u pacjentów po przebyłym udarze mózgu lub po incydencie przemijającego ataku niedokrwienego (TIA, *temporary ischaemic attacks*). Wśród pacjentów, u których warto zastosować terapię trójskładnikową, są chorzy z miażdżycowym zwężeniem tętnicy nerkowej. Należy jednak podkreślić, że ACE-I i blokery receptora AT₁ są przeciwwskazane w przypadku obustronnego zwężenia

tętnic nerkowych. Przewaga ACE-I nad sartanami została udokumentowana w trzech metaanalizach dotyczących: pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub chorobą niedokrwinną serca i pacjentów z cukrzycą. Może ona wskazywać na istnienie dodatkowego pozahipotensyjnego działania ACE-I, związanego z efektem bradykininowym, szczególnie wyrażonym w przypadku ACE-I o wysokim powinowactwie tkankowym (np. perindoprilu). Z kolei w badaniu ADVANCE CCB zaobserwowano zmniejszenie śmiertelności całkowitej o 28% u przyjmujących perindopril z indapamidem i antagonistą wapnia, a redukcja ta nie zależała od wysokości ciśnienia tętniczego [1].

PODSUMOWANIE

Według wytycznych PTNT z 2015 r. w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego. Nowa trójlekowa kombinacja stanowi bezpieczne rozwiązanie, charakteryzuje się całodobowym działaniem wszystkich 3 leków oraz dobrym uzupełnianiem się farmakokinetyki w zakresie czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia poszczególnych składowych preparatu złożonego perindopril + indapamid + amlodipina [15]. W praktyce daje całodobową kontrolę RR i niskie ryzyko hipotonii. Zastosowanie leku złożonego w postaci jednej tabletki zwiększa *compliance* i *persistence*. Zasadniczo tego typu połączenie lekowe można również stosować u pacjentów w wieku podeszłym, po przebyłym udarze mózgu lub epizodzie TIA. Korzyści z takiego leczenia mogą również odnieść chorzy z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą. W każdej z wymienionych grup pacjentów trzeba zawsze wziąć pod uwagę działania niepożądane i przeciwwskazania bezwzględne. Ponadto wśród tych chorych mogą się znaleźć tacy, którzy nie odniosą korzyści ze stosowania jednej tabletki na dobę. U niektórych należy wziąć pod uwagę obecność maskowanego nocnego nadciśnienia tętniczego, brak nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*non-dipping*) oraz zjawisko nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia tętniczego (*morning surge*). W tych przypadkach podanie nad ranem jednego długo działającego leku złożonego może nie korygować zaburzeń ciśnienia tętniczego w nocy. U tych chorych należy rozważyć zmianę pory podawania leków [1].

Profil pacjenta przyjmującego trzy leki, u którego warto zmienić schemat leczenia na stosowanie jednego leku trójskładnikowego

Wkład autorów/Authors' contributions:

Dominika Dąbrowska – 60%, Marcin Wełnicki – 20%,
Artur Mamcarz – 20%.

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 EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
00-382 Warszawa, ul. Solec 93
e-mail: a.mamcarz@3med.pl

STRESZCZENIE

Terapia hipotensyjna ma na celu obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe u danego pacjenta, a jeśli to niemożliwe – do wartości zbliżonych. Obniżenie wartości ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności i globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Wybór leczenia hipotensyjnego to niejednokrotnie trudna decyzja, która powinna być zindywidualizowana. Jak pokazuje praktyka, monoterapia często jest nieskuteczna. Przy doborze preparatu złożonego obowiązują te same zasady co w przypadku leku jednoskładnikowego, czyli uwzględnienie chorób współistniejących, powikłań sercowo-naczyniowych i wielu innych aspektów. Według najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ renina–angiotensyna–aldosteron, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego lub tiazydopodobnego. Niestety mimo stosowania optymalnego leczenia nie zawsze udaje się osiągnąć cele terapeutyczne. Wynika to głównie z nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez chorych, co jest konsekwencją złej relacji lekarz–pacjent. Słaba współpraca w zakresie leczenia hipotensyjnego dotyczy głównie nieprawidłowego stosowania leków, ale i braku zmian stylu życia. **Dobrym sposobem na poprawę compliance i persistence jest uproszczenie schematu leczenia za pomocą stosowania jednej tabletki trójskładnikowej.**

Słowa kluczowe: terapia złożona, terapia trójskładnikowa, leki blokujące układ RAA, antagoniści wapnia, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne

ABSTRACT

The main goal of antihypertensive treatment is to reduce blood pressure to target values and if it is impossible to values which are near target values. Lowering high blood pressure is connected with reduction of mortality and global risk of cardiovascular and kidney complications. Choosing appropriate antihypertensive therapy is a very complicated decision which should be individualized. As practice shows monotherapy is usually ineffective. When we have to decide which combined drug we should use we need to apply a drug under the same rules as monotherapy, taking under consideration coexistent diseases, cardiovascular complications and a lot of different aspects. According to the latest recommendations of Polish Hypertension Society in non-complicated hypertension patients basic three-component therapy includes ACE-I, calcium antagonists, thiazide diuretics/thiazide-like diuretics. Unfortunately, even if we apply optimized treatment we cannot meet the therapeutic aim. It is usually connected with not keeping medical recommendation and is a consequence of bad doctor-patient relation. Inappropriate cooperation in hypertensive therapy regards mainly to incorrect scheme taking drugs, as well as changing lifestyle. Good solution to improve compliance and persistence of patients is simplifying therapy taking one three-component pill.

Key words: combined therapy, three-component therapy, ACE-I, calcium antagonists, thiazide diuretics/thiazide-like diuretics

Piśmiennictwo:

1. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Nadciśn. Tętn.* 2013; 17: 69-168.
2. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1-70.
3. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. et al.: A systemic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296-1310.
4. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R.: Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973-985.
5. 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.
6. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.; ASCOT Investigators: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendro umethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
7. Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al.; 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.
8. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al.: HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887-1898.
9. Bakris G.L., Serafini P.A., Weir M.R. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators: Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with Hypertension, at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173-1181.
10. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al.: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
11. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al.; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators: Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: 847-857.
12. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHo R.M. et al.; INVEST Investigators: A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. e International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-2816.
13. Arima H., Chalmers J., Woodward M et al.: Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J. Hypertens.* 2006; 24: 1201-1208.
14. Cooper C.J., Murphy T.P., Cutlip D.E. et al.: Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. CORAL Trial. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 13-22.
15. Gorczyca-Michta I., Woźniakowska-Kapłon B.: Kiedy i dlaczego w terapii hipotensyjnej wybieram połączenie trójlekowe – perindopril/indapamid/amlodipina? *Folia Cardiologica* 2016; 11(1): 47-56.