

Miejsce terapii złożonej w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Danuta Czarnecka

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą chorobą układu krążenia. Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) wynika, że podwyższone ciśnienie tętnicze krwi występuje u blisko 40% osób powyżej 25. roku życia na całym świecie. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i udowodniony związek pomiędzy wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych powodują, że pozostaje ono wiodącą przyczyną zgonów [1, 2]. Zastosowanie odpowiedniej terapii nadciśnienia tętniczego pozwala jednak nawet o połowę zmniejszyć ryzyko wystąpienia jego powikłań [3].

Z danych badania NATPOL 2011 wynika, że na nadciśnienie tętnicze choruje co trzeci dorosły Polak (10,5 mln dorosłych mieszkańców Polski) i liczba ta nie zmieniła się istotnie w ciągu ostatnich 10 lat. W badaniu zaobserwowano na przestrzeni dekady dwukrotną poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego, ciągle jednak trzy czwarte osób nie kontroluje skutecznie ciśnienia tętniczego. Nawet jeśli uwzględni się 30% odsetek osób nieświadomych choroby, skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego w Polsce pozostaje niezadowolająca. Wzorem może być kanadyjski program leczenia nadciśnienia tętniczego, dzięki któremu właściwa kontrola ciśnienia w tym kraju poprawiła się na przestrzeni dwudziestu lat z 13% do 65% [4].

Niewątpliwie jednym z czynników, które wpłynęły na poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, było rozpowszechnienie stosowania preparatów złożonych, czyli leków łączących w swoim składzie dwa preparaty hipotensyjne. Według danych firm monitorujących rynek farmaceutyczny, jeszcze kilka lat temu sprzedaż tego typu leków wynosiła kilkaset tysięcy opakowań w ciągu roku, podczas gdy obecnie sprzedaje się rocznie blisko 8 mln opakowań [5]. Spośród zalet terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego dwoma preparatami w małych dawkach należy wymienić zdecydowanie większą skuteczność hipotensyjną takiego postępowania niż stosowanie maksymalnych dawek leków w monoterapii. Podwojenie dawki leku w monoterapii

zwiększa efekt terapeutyczny zaledwie o jedną trzecią, dwukrotnie podnosi natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodanie do terapii drugiego leku pozwala na uzyskanie pięciokrotnie silniejszego działania hipotensyjnego niż podwojenie dawki leku stosowanego w monoterapii, przy mniejszej częstości występowania działań niepożądanych [6]. W rzeczywistości większość chorych wymaga zastosowania co najmniej dwóch leków przeciwnadciśnieniowych w celu skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku zalecają zastosowanie leczenia skojarzonego już na początku terapii nadciśnienia tętniczego, jeśli wyjściowe ciśnienie tętnicze jest większe niż 160/100 mm Hg, a pożądany efekt hipotensyjny jest większy niż 20/10 mm Hg. Dodatkowo u chorych z nadciśnieniem tętniczym I stopnia, u których nieskuteczna jest niepełna dawka leku w monoterapii, leczenie skojarzone jest alternatywą dla maksymalizacji dawki (ryc. 1) [7].

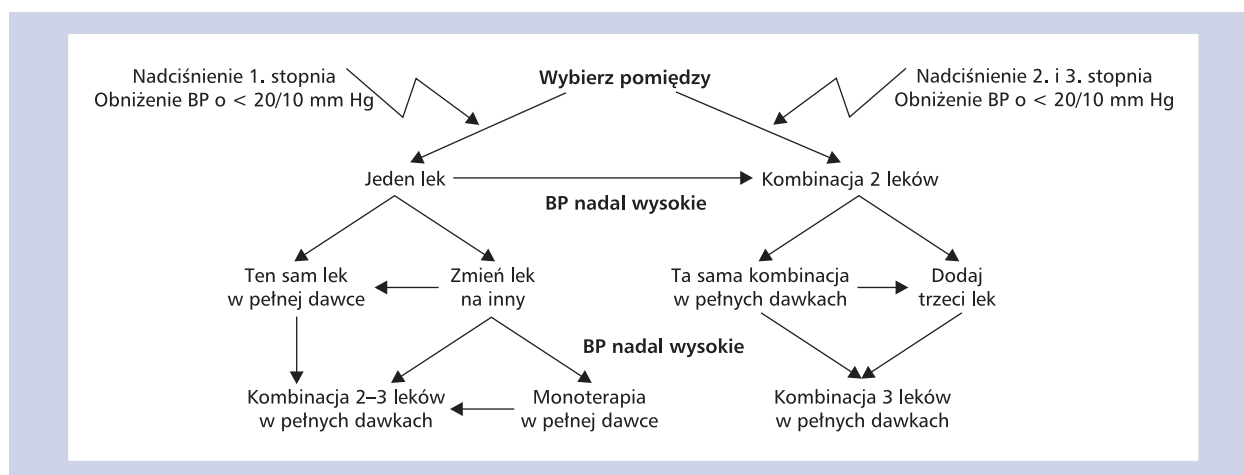
W przypadku stosowania leczenia skojarzonego najlepszym rozwiązaniem wydaje się właśnie stosowanie preparatów złożonych. Kanadyjskie doświadczenia z badania *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension (STITCH)* wykazały przewagę gotowych połączeń leków hipotensyjnych nad standardowym postępowaniem [8]. Wobec mnogości dostępnych obecnie na rynku preparatów złożonych powstaje pytanie, który wybrać, aby oprócz obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych maksymalnie zmniejszyć długoterminowe łączne ryzyko rozwoju powikłań i chorób układu sercowo-naczyniowego? W celu znalezienia odpowiedzi powinniśmy posłużyć się *evidence base medicine (EBM)*, czyli medycyną opartą na faktach.

Preparat złożony zawierający perindopril i indapamid to jak dotychczas jedyny lek o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie zawierający lek hamujący układ renina–angiotensyna oraz diuretyk. Dowodów na skuteczność takiej kombinacji dostarczyło badanie *Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)*. Badanie przeprowadzono na po-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, e-mail: dczarnecka@interia.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej

nad 11 400 chorych z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali preparat złożony z perindoprylu i indapamidem lub placebo. Zastosowanie leku złożonego zredukowało w badanej grupie śmiertelność całkowitą aż o 14%, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%. Kombinacja obu leków zmniejszała ryzyko wystąpienia powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Liczba powikłań nerkowych zmniejszyła się o 21%, a powikłań wieńcowych o 14%. Co bardzo ważne szczególnie w tej grupie chorych, oceniane połączenie leków było neutralne metabolicznie [9]. Szukając składników optymalnego leku złożonego, warto zwrócić uwagę na metaanalizę Bertranda porównującą wpływ terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) i antagonistami receptora angiotensynowego (sartanami) na śmiertelność całkowitą u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ocenie poddano dane blisko 160 tys. pacjentów w średnim wieku 67 lat, spośród których 91% miało wyjściowo nadciśnienie tętnicze, a średnie skurczowe ciśnienie krwi wynosiło na początku obserwacji 153 mm Hg. Okazało się, że terapia sartanami nie miała wpływu na śmiertelność całkowitą, podczas gdy leczenie z zastosowaniem ACEI zmniejszała liczbę zgonów z dowolnej przyczyny o 10% (HR: 0,90, 95% CI: 0,84–0,97, $P = 0,004$). Najsilniejszą redukcję obserwowano we włączonych do analizy badaniach z zastosowaniem perindoprylu, takich jak ASCOT-BPLA, ADVANCE i HYVET. Równie dobrych efektów nie obserwowano dla innych ocenianych ACEI – lisinoprylu, enalaprylu, trandolaprylu czy imidaprylu. Autorzy metaanalizy podkreślają, że terapia ACEI, z uwzględnieniem silnych dowodów na korzyści wynikające z zastosowania perindoprylu, poprawia rokowanie chorych na nadciśnienie tętnicze. Śmiertelność całkowita to najmocniejszy możliwy punkt końcowy, oczywisty metodologicznie, niepoddający się modyfikacjom i manipulacjom statystycznym. Stosując ACEI u tysiąca chorych przez cztery lata, można zapobiec dwunastu zgonom z dowolnej przyczyny [10].

Warto zastanowić się, dlaczego spośród dostępnych diuretyków akurat indapamid wyjątkowo korzystnie współdziała z perindoprylem. Do najważniejszych zalet indapamidem należy zaliczyć długi czas działania, przekładający się na dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego w ciągu doby oraz potwierdzony również w badaniu ADVANCE korzystny profil metaboliczny [9, 11]. W odróżnieniu od indapamidem, hydrochlorotiazyd w obecnie stosowanych dawkach działa zdecydowanie krócej i słabiej [12]. Hydrochlorotiazyd nie jest neutralny metabolicznie. Już w małych dawkach wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów i lipidów, a nasilenie tego działania ze wzrostem dawki powoduje, że nie przekracza się obecnie 50 mg hydrochlorotiazydu na dobę [13]. Z tych właśnie powodów wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego preferują stosowanie indapamidem w terapii hipotensyjnej [7].

Badania ADVANCE i HYVET wykazały skuteczność połączenia perindoprylu z indapamidem, ale to w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) z zastosowaniem perindoprylu i amlodipiny udowodniono po raz pierwszy istotną różnicę we wpływie na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową pomiędzy różnymi strategiami leczenia nadciśnienia tętniczego. Badanie przeprowadzono na dużej, blisko dwudziestotysięcznej grupie osób w wieku od 40 do 79 lat z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem tętniczym leczonym za pomocą co najmniej jednego leku, ale bez prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, z co najmniej 3 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Uczestnicy badania byli reprezentatywni dla europejskiej populacji, można zatem śmiało powiedzieć, że oceniano takich chorych, jakich codziennie spotykamy w praktyce lekarskiej. Terapia antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny silniej niż połączenie β -adrenolityku i diuretyku tiazydowego obniżała ciśnienie tętnicze krwi, o 11% redukowała śmiertelność całkowitą i o 24% śmiertelność sercowo-naczyniową. Istotny był również wpływ na redukcję liczby nowych przypadków cukrzycy i rozwoju

niewydolności nerek, a także rzadsze występowanie udarów mózgu [14]. Skuteczność połączenia perindoprilu i amlodipiny w porównaniu do konkurencyjnego leczenia była na tyle duża, że badanie zostało przerwane przed upływem założonego okresu obserwacji. Korzystny efekt skojarzenia perindoprilu i amlodipiny wykraczał poza jedynie efekt hipotensyjny tych leków. W grupie otrzymującej ACEI i antagonistę wapnia obserwowano obniżenie wskaźnika masy ciała, redukcję stężenia triglicerydów, kreatyniny i glukozy oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL. Postuluje się, że leki te poprzez działanie na inne czynniki zagrożenia miażdżycą tętnic poza nadciśnieniem tętniczym chronią przed powikłaniami w obrębie różnych łożysk naczyniowych – antagoniści wapnia zmniejszają ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a ACEI ryzyko zawału serca [15]. Amlodipina jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym o korzystnym profilu metabolicznym. Zalecenia PTNT rekomendują jej stosowanie zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego, a bazując na dowodach naukowych, szczególnie korzystne wydaje się jej połączenie z perindopilem [7].

Trudno obecnie wyobrazić sobie nowoczesną terapię nadciśnienia tętniczego bez stosowania skojarzeń leków przeciwnadciśnieniowych, zwłaszcza w postaci gotowych połączeń lekowych. Preparaty złożone przekładają się na większą skuteczność leczenia, są lepiej tolerowane i poprawiają współpracę z chorymi [16]. Ich coraz silniejsza pozycja, poparta wynikami badań klinicznych, znajduje odbicie w stanowiskach towarzystw nadciśnieniowych na całym świecie [7, 17]. Powinno się wybierać zwłaszcza te skojarzenia leków, dla których istnieją jednoznaczne dowody EBM na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Powles JW, Zatonski W, Vander Hoorn S et al. The contribution of leading diseases and risk factors to excess losses of healthy life in Eastern Europe: burden of disease study. *BMC Public Health* 2005; 5: 116.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–764.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–2572.
- McAlister FA., Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; 183 (9): 1007–1013.
- Widecka K. Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce? *Nadciśnienie Tętnicze* 2012; 16 (4): 187–193.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1427.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–83.
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 (4): 646–653.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. 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 (9590): 829–840.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM 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 (16): 2088–2097.
- Inaba M, Noguchi Y, Yamamoto T et al. Effects of a low dose of indapamide, a diuretic, given daily or every-other-day on blood pressure and metabolic parameters. *Hypertens Res* 2004; 27 (3): 141–145.
- 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 (5): 590–600.
- Tykowski A, Widecka K. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 211–235.
- Dahlof B, Sever PS., Poulter NR et al. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46 (2): 386–392.
- Waeber B, Feihl F, Ruilope LM. Fixed-dose combinations as initial therapy for hypertension: a review of approved agents and a guide to patient selection. *Drugs* 2009; 69 (13): 1761–1776.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4 (2): 90–98.