Ludwina Szczepaniak-Chicheł[1], Paweł Kawalec[2], Joanna Lis[3], Jakub Gierczyński[3], Andrzej Tykarski[1]

PRACA ORYGINALNA

[1] *Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu*
[2] *Centrum HTA oraz Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu* Collegium Medicum *Uniwersytetu Jagielońskiego*
[3] *Dział Ekonomiki Zdrowia, Sanofi-Aventis Polska, Warszawa*

Wyniki systematycznego przeglądu badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej preparatu złożonego zawierającego ramipril i hydrochlorotiazyd w porównaniu z ramiprilem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii lub w porównaniu z preparatem złożonym zawierającym kaptopril i hydrochlorotiazyd w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Systematic review of clinical studies regarding clinical effectiveness of combination therapy with ramipril plus hydrochlorothiazide compared to monotherapy with ramipril and hydrochlorothiazide or combination therapy with captopril plus hydrochlorothiazide as treatment options in essential arterial hypertension

Summary

Background Beta-blockers, diuretics, calcium antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and angiotensin receptor antagonists are commonly used in monotherapy of arterial hypertension. But the majority of patients (70–80%) require treatment with more than one agent. Thiazide diuretic is recommended for two-drug therapy as it enhances a hypotensive effect of the second component. Combined use of ACE-I and thiazide diuretic results in complementary mode of action and favorable tolerability profile. Usage of combined preparations containing small doses of two adequately matched antihypertensives can be beneficial for patients compliance because of better and earlier achieved control of blood pressure with smaller number of adverse effects at the same time, than in case of monotherapy.

Aim of the analysis Assessment of clinical effectiveness (hypotensive effect and tolerability) of combination therapy with ramipril plus hydrochlorothiazide compared with monotherapy of ramipril and hydrochlorothiazide or with combination therapy with captopril plus hydrochlorothiazide in blood hypertension treatment.

Material and methods Clinical assessment was performed according to PolAHTA Guidelines; analysis and credibi-

Adres do korespondencji: lek. Ludwina Szczepaniak-Chicheł
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–91–59; faks: (061) 854–90–86
e-mail: szczepaniak-chichel@o2.pl

Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

lity evaluation were based on the rules of evidence-based medicine (EBM). In order to find relevant clinical publications a systematic review of medical databases was performed.
Results Systematic review revealed 4 "head-to-head comparison" clinical trials which made it possible to compare clinical efficacy and safety of analysed interventions. Meta-analysis of two trials revealed a statistically significant differences in blood pressure lowering effect in patients treated with combination of ramipril plus hydrochlorotiazide compared to monotherapy with ramipril or hydrochlorothiazide and combination therapy with captopril and hydrochlothiazide.
Conclusions Ramipril plus hydrochlorothiazide has stronger hypotensive effect than monotherapy with each of those drugs. Moreover, such combination therapy significantly decreased the risk of lack of response to antihypertensive treatment compared to monotherapy with ramipril or hydrochlorothiazide alone. It was also shown that combination of ramipril and hydrochlorothiazide is far more effective in maintenance of achieved target blood pressure than captopril and hydrochlorothiazide. Lastly, depending on the type of adverse event the risk of such was lower or similar in two-drug treatment regiment based on ramipril compared with monotherapy with its components or combination therapy based on captopril.
key words: arterial hypertension, thiazide diuretic, angiotensin converting enzyme inhibitor, monotherapy, combined therapy
Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 2, pages 106–113.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest uważane za najczęściej występujący modyfikowalny czynnik ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [1], a te obecnie odpowiadają za około 30% zgonów na świecie [2, 3] i są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce [4].

Mimo potwierdzonej zależności między wysokim ciśnieniem tętniczym a występowaniem chorób sercowo-naczyniowych stosunkowo niewielka liczba pacjentów wie o swojej chorobie i stosuje się do zaleceń lekarskich [1, 5]. Wyniki programu NATPOL III PLUS zrealizowanego w 2002 roku z udziałem osób w wieku 18–93 lat pokazały, że rozpowszechnienie choroby wynosi 29%, odsetek rozpoznanych przypadków — 67%, zaś na skuteczne leczenie może liczyć zaledwie 12,5% chorych. Na nadciśnienie tętnicze choruje zatem około 8,8 mln dorosłych Polaków i tylko 1,1 mln spośród nich jest skutecznie leczonych. Co więcej, 8,5 mln Polaków ma ciśnienie wysokie prawidłowe i w związku z zagrożeniem rozwojem nadciśnienia tętniczego powinno stosować aktywną profilaktykę [6–8].

Zależność ryzyka powikłań narządowych od podwyższonego ciśnienia tętniczego ma charakter ciągły, począwszy już od jego niskich wartości uznawanych przez klinicystów za prawidłowe. Wykazano, że u chorych w wieku 40–70 lat wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg podwaja ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, a globalne ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia jest 3–5 razy wyższe u chorych na nadciśnienie tętnicze w porównaniu z osobami mającymi prawidłowe ciśnienie [9, 10]. Co więcej, wytyczne *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC 2007), wskazują na podstawie analizy dużych badań klinicznych, że u chorych na cukrzycę lub z niewydolnością nerek, po udarze lub zawale serca, należy dążyć do obniżenia ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg [1, 3, 5, 11, 12]. Dlatego skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego należy do najistotniejszych zadań współczesnej medycyny.

Współczesna strategia leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego kładzie duży nacisk na jego indywidualizację [1, 5, 13, 14]. Jednocześnie wytyczne ESH/ESC 2007 rozszerzyły wskazania do stosowania w terapii I rzutu kombinacji zredukowanych dawek dwóch leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania, które obecnie obejmują pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadciśnieniem II i III stopnia oraz pacjentów wymagających obniżenia ciśnienia do wartości poniżej 130/80 mm Hg. Takie podejście pozwala szybciej i skuteczniej osiągnąć kontrolę ciśnienia oraz zmniejsza występowanie działań niepożądanych leków stosowanych w monoterapii w większych dawkach i upraszcza ich podawanie, co z kolei prowadzi do lepszej współpracy ze strony pacjentów [1, 5].

Jednym z najpopularniejszych skojarzeń leków hipotensyjnych jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) z diuretykiem tiazydowym. Takie połączenie jest jedyną kombinacją dającą synergistyczny efekt hipotensyjny, czyli większy niż suma działania hipotensyjnego obu leków. Diuretyki, powodując hipowolemię, prowadzą do wzrostu aktywności reninowej osocza, co zwiększa skuteczność hipotensyjną ACE-I. Natomiast ACE-I zmniejsza działania niepożądane diuretyków tiazydowych — hipokaliemię, hiperurykemię czy nasilanie insulinooporności. W przypadku tego połączenia istnieją szczególne dowody korzyści klinicznych w postaci redukcji ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na nadciśnienie ze współistniejącą cukrzycą, z przebytym udarem mózgu oraz w najstarszej grupie wiekowej.

Jednym z najlepiej przebadanych ACE-I w dużych próbach klinicznych jest ramipril [15, 16].

W schematach terapeutycznych tych badań nie wyodrębniono jednak ramienia pacjentów leczonych skojarzeniem ramiprilu z diuretykiem tiazydowym.

Stąd celem tego opracowania jest ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu złożonego ramipril i hydrochlorotiazyd w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu z ramiprylem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii lub z preparatem złożonym zawierającym kaptopril i hydrochlorotiazyd na podstawie dostępnej światowej literatury medycznej.

Materiał i metody

Komparatory wybrane dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do terapii preparatem złożonym ramipril i hydrochlorotiazyd to monoterapia nadciśnienia tętniczego za pomocą ramiprilu lub hydrochlorotiazydu lub terapia preparatem złożonym kaptoprilu z hydrochlorotiazydem.

Systematyczny przegląd przygotowano z wykorzystaniem zasad medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) oraz na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej i ekonomicznej oceny technologii medycznych (według Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTM]) [17]. Zgodnie z zasadami EBM, najbardziej wartościowe, w odniesieniu do leków przeciwnadciśnieniowych, jest przeprowadzenie oceny wpływu podawania tych preparatów na ryzyko zgonu, jakość życia oraz kontrolę ciśnienia tętniczego. Istotny jest również wpływ tych leków na występowanie incydentów niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym, takich jak: ostre incydenty wieńcowe lub udar mózgu. Z kolei najbardziej obiektywne wnioski dotyczące względnej efektywności leków stosowanych z powodu tego samego schorzenia można uzyskać na podstawie bezpośredniej analizy porównawczej w oparciu na randomizowanych badaniach klinicznych, w ramach których bezpośrednio porównywano analizowane substancje aktywne (badania *head-to-head)*.

Punktem wyjścia przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w nadciśnieniu tętniczym był systematyczny przegląd medycznych baz danych — *The Cochrane Controlled Clinical Trials* (CENTRAL), *Medline* (Pubmed) i *Embase*. Korzystano również z doniesień literaturowych (referencji) zawartych w bibliografii znalezionych publikacji dotyczących badań klinicznych, sprawdzono piśmiennictwo zawarte w odnalezionych pełnych tekstach publikacji (*hand-searching*), analizowano także opracowania wtórne pod kątem odnalezienia dodatkowych badań pierwotnych; wyszukiwania nie ograniczono czasowo.

Podczas systematycznego przeglądu preferowano duże badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące określone opcje terapeutyczne, gdyż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania omawianych leków.

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria wiarygodności oceniono pod kątem przydatności do analizy na podstawie obecności rozpatrywanych komparatorów w ramach jednego badania klinicznego — poszukiwano tak zwanych badań ramię w ramię (*head to head*), a więc zapewniających możliwość bezpośredniego porównania w analizowanym wskazaniu złożonego preparatu ramiprilu i hydrochlorotiazydu z ramiprilem i hydrochlorotiazydem stosowanymi osobno lub z preparatem złożonym zawierającym kaptopril z hydrochlorotiazydem. Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, określona została za pomocą niezmodyfikowanej skali Jadad oceniającej poprawność metodologiczną badania. Do analizy włączono badania przeprowadzone z udziałem ludzi, wyniki których opublikowano w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim.

Metaanaliza wyników jest możliwa w przypadku podobnego czasu przyjmowania preparatu, zbliżonej charakterystyki pacjentów, zastosowania tych samych dawek ocenianych leków i dzięki analizie tych samych punktów końcowych w zbliżonych okresach obserwacji. W niniejszym opracowaniu, w przypadku, kiedy nie stwierdzono istotnej heterogeniczności warunków przeprowadzonych badań i uzyskanych w nich wyników, przeprowadzono metaanalizę. Jeśli badania znacznie różniły się od siebie, ograniczono się do prezentacji wyników poszczególnych badań w ramach systematycznego przeglądu.

Wyniki

W wyniku systematycznego przeglądu pismiennictwa odnaleziono 4 randomizowane badania dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej preparatu złożonego zawierającego ramipril i hydrochlorotiazyd z monoterapią każdym z nich lub leczenia preparatem złożonym zawierającym kaptopril z hydrochlorotiazydem.

W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu Genthon z 1994 roku [18], które objęło 660 pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym w stopniu łagodnym do umiarkowanego, stwierdzono, że preparat

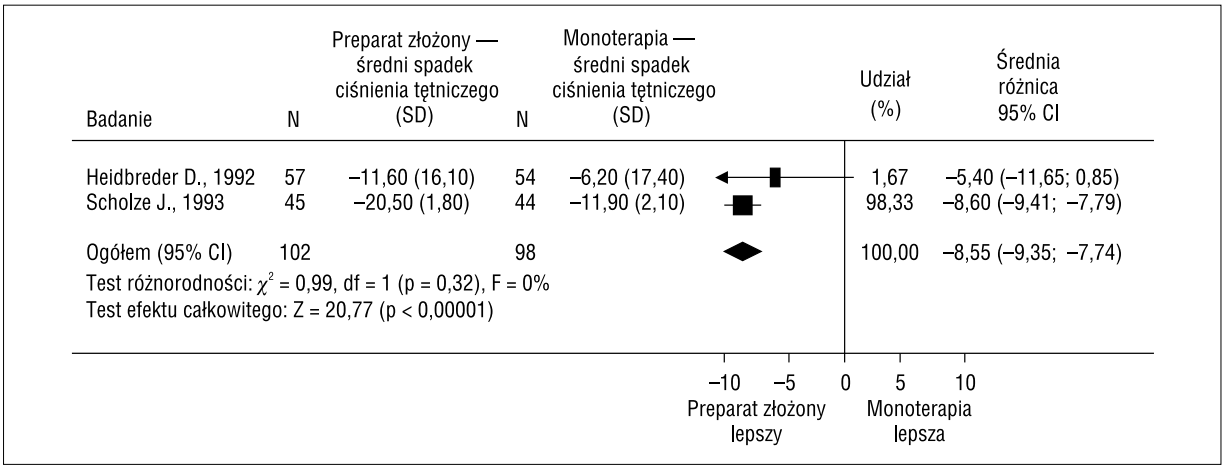
złożony zawierający 2,5 mg ramiprilu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu wywiera istotnie silniejszy efekt hipotensyjny niż zastosowanie monoterapii ramiprilem lub hydrochlorotiazydem w tych samych dawkach. We wszystkich grupach zaobserwowano istotną redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego mierzonego u pacjentów w pozycji leżącej na wznak i siedzącej. Redukcja ta była największa u pacjentów otrzymujących preparat złożony, jak również największy w tej grupie był odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości ciśnienia tętniczego. W przypadku ciśnienia rozkurczowego 68% pacjentów otrzymujących dwa leki jednocześnie osiągnęło wartości poniżej 90 mm Hg, a w przypadku monoterapii odsetki te wyniosły 62% u przyjmujących ramipril i 60% u otrzymujących diuretyk (przy analizie *intention-to-treat* odsetki te wyniosły odpowiednio: 72%, 64% i 61%; $p < 0,05$). Liczba pacjentów, którym należałoby podać preparat złożony zamiast monoterapii, aby po 8 tygodniach obserwacji uzyskać efekt terapeutyczny u jednego z nich (NNT, *number needed to treat*) wyniosła 12 względem monoterapii ramiprilem, a 9 względem monoterapii hydrochlorotiazydem.

W badaniu Heidbredera i wsp. z 1992 roku [19] istotne statystycznie obniżenie ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego (o 11,6 mm Hg), jak i rozkurczowego (o 10,6 mm Hg) zanotowano już po 4 tygodniach terapii preparatem złożonym zawierającym ramipril i hydrochlorotiazyd (w dawkach odpowiednio 5 mg/25 mg) w porównaniu z ramiprilem w dawce 5 mg (redukcja o 6,2/5,9 mm Hg; $p < 0,01$) lub 10 mg (redukcja o 7,4/7,1 mm Hg; $p < 0,05$) u 165 pacjentów, u których nie uzyskano wcześniej docelowych wartości ciśnienia przy leczeniu ramiprilem w dawce 2,5 mg i 5 mg. W badaniu tym odsetek chorych, którzy uzyskali docelowe wartości ciśnienia tętniczego wyniósł 72% w grupie otrzymującej terapię skojarzoną oraz 45% i 62% w grupie osób otrzymujących ramipril w dawce 5 mg i 10 mg. Parametr NNT dla odpowiedzi na leczenie preparatem złożonym w porównaniu z ramiprilem w dawce 5 mg wyniósł 3 dla obserwacji wynoszącej 4 tygodnie. Oznacza to, że preparat zawierający ramipril i hydrochlorotiazyd należy podać 3 pacjentom, aby u jednego z nich uzyskać efekt terapeutyczny w ciągu 4 tygodni kuracji. Na podstawie wyników tego badania klinicznego stwierdzono, że leczenie preparatem złożonym jest znacznie bardziej efektywne niż podwajanie dawki jednej ze składowych [19].

W badaniu Scholze i wsp. z 1993 roku [20], dotyczącym 534 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego wykazano, że preparat złożony zawierający ramipril i hydrochlorotiazyd w dawkach: 5/12,5; 5/25 i 10/12,5 mg wywiera znacznie silniejszy efekt hipotensyjny niż zastosowanie w monoterapii ramiprilu (w dawce 2,5; 5 i 10 mg) lub hydrochlorotiazydu (w dawce 12,5 i 25 mg) w 6-tygodniowym okresie obserwacji ($p < 0,025$). Ponadto na podstawie danych z tego badania stwierdzono, że najbardziej optymalnym połączeniem z największą średnią redukcją ciśnienia tętniczego, zarówno u pacjentów w pozycji leżącej, jak i stojącej, było stosowanie 5 mg ramiprilu i 25 mg hydrochlorotiazydu jednocześnie, a stosowanie leku złożonego ramipril/hydrochlorotiazyd może być skuteczne od samego początku leczenia — już w dawkach 2,5/12,5 mg — gdyż efekt działania preparatu złożonego jest co najmniej sumą działania poszczególnych leków wchodzących w jego skład. Jeśli efekt hipotensyjny jest niewystarczający przy dawce 2,5/12,5 mg, to należy ją zwiększyć do 5/25 mg.

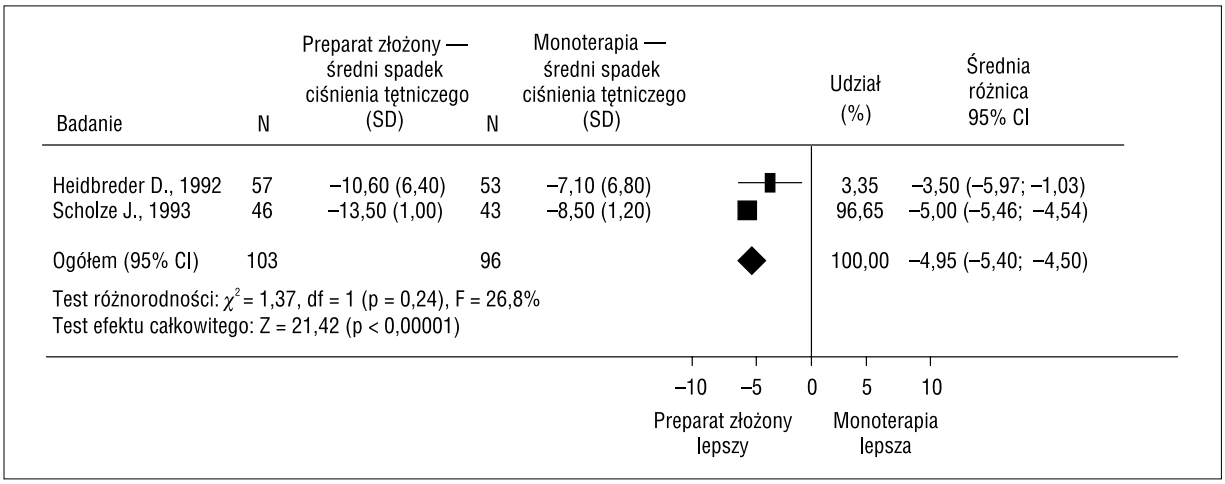
W badaniu Modesti i wsp. [21] porównującym ze sobą dwa preparaty złożone ramipril/hydrochlorotiazyd (5/25 mg) oraz kaptopril/hydrochlorotiazyd (50/25 mg) stosowane u 22 pacjentów z pierwotnym, łagodnym nadciśnieniem tętniczym nie stwierdzono między schematami leczenia znamiennych różnic w redukcji ciśnienia tętniczego podczas 24-godzinego monitorowania. W cytowanym badaniu oceniano także wartość wskaźnika *trough-to-peak* (T/P), który określa stosunek redukcji ciśnienia w momencie przed podaniem kolejnej dawki leku — *trough* (T), do maksymalnej redukcji ciśnienia po podaniu leku mierzonej w ciągu dnia — *peak* (P) i stwierdzono, że jest ona niższa w przypadku leku złożonego zawierającego kaptopril w porównaniu z lekiem zawierającym ramipril (dla SBP: 50% ± 14% *vs.* 75% ± 25%; $p < 0,05$; dla DBP 80% ± 35% *vs.* 93% ± 26%; $p < 0,05$). Oceniano również wskaźnik gładkości (*smoothness index)* w obu badanych grupach (dla SBP: 1,0 *vs.* 1,7 $p < 0,05$; dla DBP: 0,7 *vs.* 1,2; $p < 0,05$). Działanie hipotensyjne preparatu złożonego zawierającego ramipril i hydrochlorotiazyd w porównaniu z preparatem zawierającym kaptopril i hydrochlorotiazyd okazało się bardziej stabilne, zwłaszcza w przypadku ciśnienia tętniczego o dużej zmienności, co pozwoliło utrzymać uzyskaną redukcję ciśnienia na stabilnym poziomie. Efekt działania preparatu złożonego zawierającego ramipril z hydrochlorotiazydem utrzymywał się znacznie dłużej i nawet przed podaniem kolejnej dawki leku był nadal na poziomie niewiele niższym od maksymalnej odpowiedzi hipotensyjnej.

Dwa spośród czterech przedstawionych powyżej badań uznano za spełniające warunki włączenia do metaanalizy — badanie Heidbredera i wsp. oraz badanie Scholze i wsp. [19, 20]. Dokonano agregacji



Rycina 1. Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego — porównanie leczenia preparatem złożonym ramipril + HCTZ z monoterapią ramiprilem w dawce 5 mg

Figure 1. Change in systolic blood pressure — comparison of combined therapy with ramipril+HCTZ vs. monotherapy with ramipril 5 mg/day



Rycina 2. Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego — porównanie leczenia preparatem złożonym z monoterapią ramiprilem w dawce 10 mg

Figure 2. Change in diastolic blood pressure — comparison of combined therapy with ramipril+HCTZ vs. monotherapy with ramipril 10 mg/day

danych dotyczących skuteczności klinicznej preparatu złożonego zawierającego ramipril i hydrochlorotiazyd raportowanych w tych badaniach i porównano leczenie preparatem złożonym z monoterapią ramiprilem w dawce 5 mg i 10 mg. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p < 0,00001$) w redukcji skurczowego ciśnienia tętniczego na korzyść leczenia preparatem złożonym w porównaniu z monoterapią ramiprilem w dawce 5 mg (ryc. 1), jak również w redukcji ciśnienia rozkurczowego przy porównaniu terapii skojarzonej z monoterapią ramiprilem w dawce 10 mg (ryc. 2).

Analizując bezpieczeństwo stosowania preparatu złożonego ramipril/hydrochlorotiazyd i stwierdzono że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku zastosowania preparatu złożonego było istotnie mniejsze lub zbliżone (w zależności od rodzaju poszczególnych efektów ubocznych), w porównaniu z monoterapią [18]. W badaniach laboratoryjnych zaobserwowano znacznie mniejszy wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy w grupie leczonej preparatem złożonym w porównaniu z grupą pacjentów, którym podawano hydrochlorotiazyd. Podanie preparatu złożonego wiązało się z niewielkim wzrostem stężenia kreatyniny i cholesterolu w osoczu krwi. Spadek stężenia potasu obserwowany w przypadku niektórych pacjentów po długotrwałym podawaniu hydrochlorotiazydu nie był obserwowany podczas przyjmowania preparatu złożonego [18]. W badaniach nie stwierdzono żadnych innych istotnych zmian w parametrach laboratoryjnych. Żaden z badanych pacjentów nie zgłaszał wy-

stąpienia objawów hipotonii po pierwszej dawce leku [19]. Preparat złożony rzadko (2 osoby w badaniu Heidbreder i wsp. [22]) wywoływał działanie niepożądane typowe dla stosowania leków z grupy ACE-I, czyli pojawienie się lub nasilenie suchego kaszlu. Terapia skojarzona była dzięki temu lepiej tolerowana przez pacjentów niż monoterapia, a raportowane działania niepożądane były zwykle łagodne lub tylko umiarkowanie nasilone [19].

Jak się spodziewano, większy spadek kaliemii stwierdzono w grupie chorych, w przypadku których zastosowano monoterapię hydrochlorotiazydem w dawce 25 mg. Wydaje się leczenie preparatem złożonym redukowało hipokaliemię wynikającą z długotrwałego podawania diuretyku. Wzrost stężenia kwasu moczowego zaobserwowano w przypadku pacjentów, u których zastosowano monoterapię hydrochlorotiazydem oraz w grupie leczonej preparatem złożonym, natomiast dodanie ramiprilu redukowało efekt hiperurykemiczny diuretyku [20].

Ze względu na brak dokładnych informacji na temat ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w znalezionych badaniach nie udało się przeprowadzić metaanalizy danych dotyczących bezpieczeństwa porównywanych sposobów terapii.

W badaniach obserwacyjnych, czyli o niższej wiarygodności [22, 23], stwierdzono, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jakie obserwowano podczas leczenia długoterminowego trwającego ponad rok, nie różniło się istotnie od tego, które zanotowano podczas monoterapii ramiprilem.

Dyskusja

Mimo postępu, jaki dokonuje się w zakresie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, większość współczesnych leków stosowanych w monoterapii wykazuje skuteczność tylko u około 50% chorych [24]. Szacuje się, że nawet 70–80% pacjentów wymaga podania od razu dwóch leków hipotensyjnych jednocześnie. Zastosowanie leków w skojarzeniu, na przykład w postaci leku złożonego jest wskazane u osób z wysokim nadciśnieniem tętniczym i może być przydatne u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [1, 5].

Jedną z podstawowych zalet preparatów złożonych, zawierających leki hipotensyjne, jest poprawa skuteczności działania już od początku stosowania ze względu na addytywne, a czasem synergistyczne działanie poprzez dwa lub więcej różne mechanizmy obniżające ciśnienie tętnicze oraz wzajemne hamowanie kompensacyjnych reakcji hipertensyjnych wywołanych przez poszczególne składniki leku złożonego. Na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych stwierdzono, że leczenie preparatem złożonym zawierającym ramipril i hydrochlorotiazyd w dawce 2,5 mg i 12,5 mg poprawia stopień kontroli nadciśnienia w porównaniu z monoterapią tymi lekami [18–20]. Lek w tej dawce można stosować już w terapii początkowej u pacjentów z nadciśnieniem w stopniu łagodnym lub umiarkowanym [18, 20], a jeśli efekt hipotensyjny przy takim dawkowaniu nie jest wystarczający, to dawkę można zwiększyć do 5/25 mg [20].

Kombinacja ramiprilu z hydrochlorotiazydem w dawce 5/25 mg jest równie skuteczna w redukcji nadciśnienia tętniczego, jak kombinacja kaptoprilu z hydrochlorotiazydem w dawce 50/25 mg, jednak ten pierwszy wywołuje znacznie bardziej stabilny efekt hipotensyjny, szczególnie u pacjentów z tendencją do częstych i gwałtownych zmian ciśnienia tętniczego [21].

Obniżenie ciśnienia powoduje zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań narządowych, takich jak: retinopatia nadciśnieniowa, nefropatia, zmiany miażdżycowe oraz przerost lewej komory serca, co wiąże się bezpośrednio z wyższym ryzykiem zgonu [25]. Udowodniono, że obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego średnio o 10–12 mm Hg, a rozkurczowego o 5–6 mm Hg prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu o 38% [5]. Z przedstawionych badań wynika, że leczenie nadciśnienia preparatem złożonym zawierającym ramipril i hydrochlorotiazyd już od samego początku terapii — nawet już po 4 tygodniach — wywołuje znaczną redukcję ciśnienia tętniczego.

Na podstawie dostępnych badań klinicznych można stwierdzić, że farmakoterapia z zastosowaniem preparatu zawierającego ramipril z hydrochlorotiazydem wiąże się z mniejszą liczbą powikłań i działań niepożądanych niż w przypadku monoterapii każdym z leków wchodzących w jego skład. W przypadku strategii leczenia hipotensyjnego opierającej się na monoterapii, próba zwiększania dawki leku w celu uzyskania zadowalającego efektu hipotensyjnego może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia działań niepożądanych. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych jest jednym z podstawowych warunków poprawy współpracy pacjenta i kontynuacji długotrwałej terapii nadciśnienia tętniczego [18–20].

Niewielka liczba działań niepożądanych przy dobrej skuteczności hipotensyjnej stwierdzona w przytoczonych badaniach potwierdza celowość stosowania terapii skojarzonej w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami wysokiej jakości (randomizowane badania kliniczne), o dużej mocy raportowanych wyników. Losowy przydział pacjentów do grup oraz zastoso-

wanie podwójnie ślepej próby we wszystkich analizowanych badaniach pozwala sądzić, że uzyskane wyniki są obiektywne, niezależne ani od badanego, ani od badającego.

Wnioski

Preparat złożony zawierający ramipril i hydrochlorotiazyd wywiera znacznie silniejszy efekt hipotensyjny niż zastosowanie tych dwóch leków w monoterapii. W przypadku nadciśnienia tętniczego łagodnego i umiarkowanego podawanie preparatu złożonego ramipril/hydrochlorotiazyd w porównaniu z monoterapią wiąże się z istotnie mniejszym ryzykiem braku odpowiedzi na zastosowane leczenie i nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia. Terapia skojarzona ramiprilem i hydrochlorotiazydem umożliwia lepszą kontrolę nadciśnienia i skutkuje bardziej stabilnym efektem hipotensyjnym niż ma to miejsce w przypadku monoterapii tymi lekami czy leczenia skojarzonego kaptoprilem i hydrochlorotiazydem. Co więcej, dzięki zastosowaniu mniejszych dawek składowych leku złożonego, liczba obserwowanych działań niepożądanych jest mniejsza lub najwyżej taka sama jak w przypadku monoterapii, nawet przy długotrwałym stosowaniu leku. Jest to szczególnie ważne ze względu na fakt, że częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych razem ze skutecznością leczenia są podstawowymi czynnikami decydującymi o stopniu współpracy ze strony pacjenta i kontynuowaniu terapii hipotensyjnej, która w większości przypadków powinna mieć miejsce do końca życia pacjenta.

Streszczenie

Wstęp W leczeniu nadciśnienia tętniczego, będącego najczęstszą chorobą układu sercowo-naczyniowego stosuje się monoterapię lekami β-adrenolitycznymi, moczopędnymi, antagonistami wapnia, inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagonistami receptora angiotensyny II. Jednak aż 70–80% pacjentów wymaga podawania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych w celu uzyskania skutecznej kontroli nadciśnienia. Diuretyk tiazydowy, ze względu na jego działanie addytywne w zakresie obniżania wartości ciśnienia tętniczego względem działania hipotensyjnego pozostałych leków, jest bardzo skuteczny w terapii skojarzonej nadciśnienia. Jego połączenie z ACE-I może dać bardzo dobry efekt terapeutyczny ze względu na uzupełniające się działanie obu terapeutyków. Stosowanie preparatów złożonych zawierających małe dawki dwóch różnych odpowiednio dobranych leków hipotensyjnych może być korzystne z punktu widzenia współpracy lekarz–pacjent ze względu na większą i szybciej osiąganą skuteczność w zakresie kontroli wartości ciśnienia oraz mniejszą liczbę działań niepożądanych niż ma to miejsce w przypadku monoterapii jego składowymi.

Cel pracy Celem pracy była cena efektów klinicznych wyrażonych skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania preparatu złożonego zawierającego ramipril i hydrochlorotiazyd w leczeniu nadciśnienia tętniczego w porównaniu z ramiprilem lub hydrochlorotiazydem stosowanymi w monoterapii lub preparatem złożonym zawierającym kaptopril i hydrochlorotiazyd.

Materiał i metody Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami opracowywania systematycznego przeglądu medycznych baz danych określonych na podstawie wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Analizy i prezentacje wyników badań klinicznych dokonano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*). W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych na temat efektywności klinicznej omawianych preparatów przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych.

Wyniki W ramach systematycznego przeglądu odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji. Na ich podstawie stwierdzono, że wyniki porównywanych interwencji w leczeniu hipotensyjnym różnią się w sposób istotny.

Wnioski Na podstawie analizy badań stwierdzono, że preparat złożony zawierający ramipril i hydrochlorotiazyd wywiera znacznie silniejszy efekt hipotensyjny niż każdy z leków stosowany osobno. Kolejną istotną korzyścią jest możliwość obniżenia ryzyka wystąpienia i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Stwierdzono także bardziej stabilne działanie hipotensyjne preparatu złożonego zawierającego ramipril z hydrochlorotiazydem, zwłaszcza przy dużej zmienności ciśnienia, w porównaniu z preparatem złożonym zawierającym kaptopril i hydrochlorotiazyd.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, diuretyk tiazydowy, inhibitor konwertazy angiotensyny, monoterapia, preparat złożony

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 2, strony 106–113.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 2003. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Nadciśnienie Tętnicze 2003; 7 (supl. A): A1–A21.

2. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. i wsp. On behalf of the SCORE project group. Prediction of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart J. 2003; 24: 987–1003.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure The JNC7 report. JAMA 2003; 289: 2566–2572.
4. Kawecka-Jaszcz K., Bilo G. Zapobieganie sercowo-naczyniowym powikłaniom nadciśnienia w świetle nowych programów badawczych. Pol. Przegl. Kardiol. 2002: 4 (supl. 2): 9–12.
5. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J. Hyperten. 2007; 25: 1105–1187.
6. Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechniania i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL III PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2003.
7. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. J. Hum. Hyperten. 2004; 18: 557–562.
8. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. Blood Press. 2005 1; 14 (supl.) 2: 10–16.
9. Kaplan N.M. Nadciśnienie tętnicze — aspekty kliniczne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
10. Hoffman P., Januszewicz M., Januszewicz A., Rowiński O. (red.). Atlas nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
11. Rywik S., Broda G., Zdrojewski T. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. W: Januszewicz A. i wsp. (red.) Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007, 485–498.
12. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze — zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.
13. Tykarski A., Sobczyński P. Indywidualizacja terapii nadciśnienia tętniczego. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym w okresie okołooperacyjnym. Via Medica, Gdańsk 2002.
14. He J., Whelton P.K., Appel L.J., Charleston J., Klag M.J. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. Hypertension 2000; 35: 544–549.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 145–153.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–259.
17. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków–Warszawa, marzec 2007.
18. Genthon R. i wsp. z ATHES Study Group. Study of the efficacy and safety of the combination ramipril 2.5 mg plus hydrochlorothiazide 12.5 mg in patients with mild-to-moderate hypertension. ATHES Study Group. Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1994; 14(1): 1–9.
19. Heidbreder D., Froer K.L., Breitstadt A. i wsp. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension. Part 1. A double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy. Clin. Cardiol. 1992; 15: 904–910.
20. Scholze J., Breitstadt A., Cairns V. i wsp. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The East Germany Collaborative Trial Group. J. Hypertens. 1993; 11: 217–221.
21. Modesti P.A., Rocchi F., Tedeschini R.C. i wsp. Blood pressure response to combination therapy with ramipril or captopril plus hydrochlorothiazide: a randomized, active-controlled, crossover study. Curr. Ther. Res. 2001; 62: 16–25.
22. Heidbreder D., Froer K.L., Bauer B.I. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension. Part 2. An open long-term study of efficacy and safety. Clin. Cardiol. 1993; 16: 47–52.
23. Bauer B., Lorenz H., Zahlten R. An open multicenter study to assess the long-term efficacy, tolerance, and safety of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril in patients with mild to moderate essential hypertension. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989; 13 (supl. 3): S70–S74.
24. Broda G., Zdrojewski T. Czy w Polsce na progu XXI wieku nadciśnienie tętnicze jest prawidłowo diagnozowane i skutecznie leczone? Kardiol. Pol. 2002, 56: 230–233.
25. Januszewicz A. Wpływ leczenia hipotensyjnego na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego. Artykuł z portalu www.mp.pl.