

Terapia pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym — rola preparatów złożonych

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z głównych czynników ryzyka wystąpienia zgonu oraz najczęściej występujący modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Jest jednym z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. Wyniki licznych badań dowodzą ograniczonej skuteczności tradycyjnej terapii pierwszego rzutu, jaką jest monoterapia.

Wyniki badań wykazują, że duże znaczenie kliniczne ma szybkie osiągnięcie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego i podkreślają znaczenie wyboru optymalnej strategii leczenia już od samego początku — uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego ($< 140/90$ mm Hg) w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania wiąże się ze znacząco większą redukcją incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. Zastosowanie połączenia dwóch leków z różnych grup, poprzez działanie na różne mechanizmy patofizjologiczne, umożliwia osiągnięcie lepszego efektu hipotensyjnego i skuteczniejszej ochrony przed powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego. Zastosowanie tych preparatów dzięki obniżeniu stosowanych dawek leków w porównaniu z monoterapią umożliwia zmniejszenie liczby działań niepożądanych. Preparaty złożone zawierające małe dawki leków hipotensyjnych w terapii pierwszego rzutu zalecane są zarówno przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, jak i *European Society Of Hypertension—European Society of Cardiology* z 2003 roku. W Polsce jedynym dostępnym preparatem złożonym pierwszego rzutu jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (peryndoprylu w dawce 2 mg) i diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu w dawce 0,625 mg) o nazwie Noliprel. Wyniki badań omówione w niniejszej pracy potwierdzają, że

strategia rozpoczynania terapii od leku złożonego peryndopryl/indapamid okazała się istotnie skuteczniejsza od tradycyjnych schematów leczenia pierwszego rzutu. Wysoka skuteczność hipotensyjna oraz działanie narządoprotekcyjne w nadciśnieniu tętniczym pozwalają przypuszczać, że ta kombinacja diuretyku tiazydopodobnego i inhibitora konwertazy angiotensyny może być szczególnie korzystna u pacjentów z cukrzycą niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego. Wyniki dużego wieloośrodkowego badania ADVANCE otwierającego nowe potencjalne wskazania terapeutyczne dla preparatu złożonego pierwszego rzutu stanowiącego połączenie leków hipotensyjnych peryndoprylu z indapamidem spodziewane są w 2007 roku.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, jeden z najpoważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, uważane jest za główny czynnik ryzyka wystąpienia zgonu, a także najczęściej występujący modyfikowalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, które aktualnie odpowiadają za 30% zgonów na świecie [1] i są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce [2]. Jest ono definiowane jako powtarzalne wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg [3, 4]. Dane szacunkowe wskazują, że w 2000 roku 26% populacji na świecie chorowało na nadciśnienie tętnicze. Prognozy przeprowadzone dla różnych regionów świata przewidują wzrost częstości zachorowań między 2000 a 2025 rokiem o 60% [1]. W badaniu Nadciśnienie Tętnicze w Polsce (NATPOL PLUS) z 2002 roku wykazano, że w populacji polskiej optymalne ciśnienie tętnicze stwierdza się u 20% osób, prawidłowe ciśnienie tętnicze — u 21%, wysokie prawidłowe — u 30%, natomiast nadciśnienie tętnicze występuje u 29% osób [2].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych,
Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428-5851

Mimo częstego występowania nadciśnienia tętniczego w populacjach krajów wysoko uprzemysłowanych oraz wyraźnych korzyści z leczenia tej choroby popartych odpowiednimi wytycznymi postępowania dla lekarzy okazuje się, że wielu pacjentów nie wie o swojej chorobie, nie jest leczonych lub stosowane leczenie nie pozwala na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. We wspomnianym badaniu NATPOL PLUS wykazano, że w Polsce 33% osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym nie wie o swojej chorobie, dalsze 10% mimo rozpoznania — nie leczy się, 45% chorych jest leczonych nieskutecznie i tylko 12% osiąga cele leczenia [2]. Analiza częstości leczenia nadciśnienia tętniczego przeprowadzona przez Wolf-Maier i wsp. wykazuje jeszcze niższe odsetki leczenia chorych w badanych krajach: w Anglii — 25%, Niemczech — 26%, we Włoszech — 32%, w Hiszpanii — 27%, Szwecji — 26%. Według tej analizy najczęściej byli leczeni chorzy z nadciśnieniem tętniczym w Stanach Zjednoczonych (53%) i w Kanadzie (36%).

Niestety, docelowe wartości ciśnienia tętniczego rzadko są osiągnięte nawet u pacjentów poddanych leczeniu. W Stanach Zjednoczonych jest to około 1/3 pacjentów, w Europie — od 5% (Hiszpania) do 10% (Anglia) [1]. Dane pochodzące z rejestru angielskiego wskazują, że spośród wszystkich chorujących na nadciśnienie tętnicze 33% wie o chorobie, 26% jest leczonych, a tylko u 6% leczenie jest skuteczne [5].

Przyczyny tak słabych wyników leczenia mogą być różne: heterogenność choroby nadciśnieniowej, niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich lub mechanizmy kontregulacyjne przeciwdziałające mechanizmom obniżającym ciśnienie tętnicze poszczególnych grup leków.

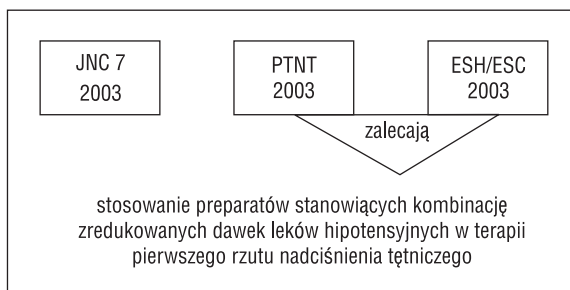
Zalecenia wytycznych dotyczące intensywnego obniżania wartości ciśnienia tętniczego [3, 4] powstały na podstawie dowiedzionego w badaniach zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego oraz incydentów mózgowych u pacjentów, którzy osiągną docelowe wartości ciśnienia [5, 6]. U większości pacjentów docelowe wartości ciśnienia tętniczego wynoszą poniżej 140/90 mm Hg, a u pacjentów z cukrzycą lub chorobą nerek poniżej 130/80 mm Hg. Niższe wartości ciśnienia tętniczego (< 130/85 mm Hg) zalecane bywają również u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [7] oraz u osób młodych lub w średnim wieku [8]. W badaniu *Hypertension Optimal Treatment Study* (HOT), przeprowadzonym z udziałem 18 790 pacjentów w wieku ≥ 50 lat, po 3,8 roku obserwacji podczas leczenia nadciśnienia tętniczego oparte na antagoniście wapnia, wykazano naj-

mniejszą liczbę incydentów sercowo-naczyniowych przy ciśnieniu tętniczym wynoszącym średnio 139/83 mm Hg [9]. W badaniach wykazano, że SBP jest lepszym wskaźnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych niż DBP [10], jednak rekomenduje się obniżenie ciśnienia tętniczego do takiego poziomu, aby osiągnąć zalecane dla poszczególnych grup pacjentów wartości docelowe, zarówno w zakresie SBP, jak i DBP [11, 12].

W badaniu *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) [13] porównującym leczenie inhibitorem receptora dla angiotensyny II i antagonistą wapnia wykazano, że osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania wiąże się ze znacząco większą redukcją incydentów sercowo-naczyniowych (udarów mózgu o 45%, zawałów serca o 14%) i śmiertelności całkowitej (o 21%). W badaniu tym podkreślono znaczenie wyboru optymalnej strategii leczenia już od samego początku.

Wytyczne europejskie *European Society Of Hypertension–European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2003 roku [3], w odróżnieniu do wytycznych amerykańskich 7 raportu *Joint National Committee* (JNC 7) [4], dopuszczają trzy strategie rozpoczynania terapii hipotensyjnej:

- 1) od tak zwanej monoterapii sekwencyjnej, czyli od podania dowolnego leku hipotensyjnego z jednej z pięciu podstawowych grup z możliwością zamiany na inny w razie nieskuteczności hipotensyjnej;
- 2) od tak zwanego modelu stopniowanego, czyli od zastosowania jednego dowolnego leku hipotensyjnego z pięciu podstawowych grup z możliwością zwiększenia dawki lub dodania leku z innej klasy w razie słabej skuteczności;
- 3) od tak zwanego preparatu złożonego pierwszego rzutu, czyli od kombinacji zredukowanych dawek dwóch leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania z możliwością podwojenia dawki tej kombinacji (ryc. 1).



Rycina 1. Preparaty złożone w terapii pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym

Zalety skojarzonej terapii hipotensyjnej

Jak dowodzą wyniki badań skuteczność monoterapii jest ograniczona. Po odjęciu efektu placebo obserwowanego w badaniach klinicznych okazuje się, że pozwala ona na obniżenie ciśnienia tętniczego o około 10/5 mm Hg. W badaniu HOT [9] obejmującym 18 790 osób 68% pacjentów, którzy podczas ostatniej wizyty kontrolnej byli leczeni dwoma lub większą liczbą leków, osiągnęło redukcję DBP rzędu 20–24 mm Hg. W 36 miesiącu trwania badania osiągnięcie docelowych wartości DBP wymagało zastosowania politerapii u następującego odsetka pacjentów: ≤ 90 mm Hg — 63%, ≤ 85 mm Hg — 68%, ≤ 80 mm Hg — 74%. Zauważono również, że wraz z czasem trwania badania zwiększał się odsetek pacjentów wymagających zastosowania politerapii. W badaniu *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOMHS) [14], po odjęciu obniżenia ciśnienia tętniczego, które uważa się za efekt placebo, monoterapia obniżała ciśnienie o 5/4 mm Hg do 11/5 mm Hg niezależnie od stosowanej grupy leków (inhibitory konwertazy angiotensyny [ACE, *angiotensin-converting enzyme*]), β -adrenolityki, diuretyki, antagonisty wapnia lub α -adrenolityki). Z danych pochodzących z angielskiego raportu z 1994 roku wynika, że aż u 60% pacjentów stosowano monoterapię [5]. Natomiast w jednym z włoskich badań [15] docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnęło 44% pacjentów, co wymagało zastosowania terapii skojarzonej u 60% chorych.

W badaniu *Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension* (LIFE) [16], w którym wzięło udział 9193 chorych z przerostem lewej komory, 65% pacjentów wymagało zastosowania leczenia skojarzonego. W badaniu PRAKTIK przeprowadzonym we Francji [17], potwierdzono te obserwacje. Wzięło w nim udział 3153 lekarzy, z których każdy opisywał leczenie 3 kolejnych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ogółem 14 066 pacjentów włączonych do rejestru). Pacjentów podzielono na grupy w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego: bez dodatkowych czynników ryzyka, z 1–2 dodatkowymi czynnikami lub z ≥ 3 czynnikami ryzyka, uszkodzeniem narządowym, cukrzycą lub chorobą sercowo-naczyniową. W badaniu wykazano, że wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego spada kontrola ciśnienia tętniczego — grupa o najmniejszym ryzyku osiągała docelowe wartości ciśnienia tętniczego w 42,9% (33% otrzymywało leczenie skojarzone), natomiast w grupie o największym ryzyku nadciśnienie dobrze kontrolowane miało 27,0% pacjentów, mimo że aż u 50% stosowano politerapię. Autorzy podkreślają, że leczenie nadciśnienia tętniczego

nadal nie jest optymalne, szczególnie u pacjentów obciążonych największym ryzykiem, zwykle bardziej opornych na leczenie oraz że zastosowanie terapii skojarzonej u większej liczby pacjentów pozwoliłoby na lepszą kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. Podobne wyniki uzyskano także w innych badaniach klinicznych [18–20].

Zastosowanie monoterapii może też być przyczyną częstszego występowania działań niepożądanych przy stosowaniu większych dawek leków, prowadzącego do zmniejszenia współpracy pacjenta z lekarzem [21]. Alternatywą jest łączenie leków pochodzących z różnych grup, co pozwala na dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego przez działanie na różne mechanizmy patofizjologiczne [22, 23].

Celem badania *STRategies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE) [24] było porównanie skuteczności hipotensyjnej trzech przedstawionych wyżej strategii rozpoczynania terapii nadciśnienia, a więc zwiększającej się dawki preparatu złożonego (peryndopryl + indapamid), atenololu z zamianą na losartan, a w dalszej kolejności na amlodypinę, oraz zwiększającej się dawki walsartanu z dodaniem hydrochlorotiazidu. Badaniem objęto 533 pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym równym lub wyższym niż 160/95 mm Hg, przydzielonych losowo do trzech grup. Dostosowanie dawki i ocenę skuteczności (ciśnienie tętnicze $< 140/90$ mm Hg) przeprowadzano po 3, 6 i 9 miesiącach leczenia. Strategia rozpoczynania terapii od preparatu złożonego z peryndoprylu i indapamidu okazała się istotnie skuteczniejsza od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej. Znamienne wyższy był również odsetek pacjentów leczonych preparatem złożonym z peryndoprylu i indapamidu, u których normalizację ciśnienia tętniczego osiągnięto bez jakichkolwiek działań niepożądanych (56%) w porównaniu z grupą leczoną atenololem (42%) i walsartanem (42%). Wyniki te potwierdziły słuszność zawartych w wytycznych ESH/ESC z 2003 roku [3] rekomendacji stosowania preparatu złożonego w terapii pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym, jako alternatywy dla monoterapii.

Zalety skojarzenia zredukowanych dawek leków hipotensyjnych

Przez wiele lat zalecaną strategią terapeutyczną w przypadku braku skuteczności dotychczasowego leczenia nadciśnienia tętniczego było zwiększanie dawki stosowanego leku hipotensyjnego [25]. Nie ma wątpliwości, że takie podejście prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego, jednak kosztem tego postępowania jest

zmniejszona tolerancja leczenia. Ponieważ większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga leczenia przez całe życie, dlatego szczególnie ważne jest, aby w jak najmniejszym stopniu obniżało ono jego jakość. Wraz ze zwiększaniem dawki stosowanego leku wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych [21]. Objawami ubocznymi leków zależnymi od dawki mogą być: bradykardia i skurcz oskrzeli przy stosowaniu β -adrenolityków, hipotensja ortostyczna podczas stosowania α -adrenolityków, hiperkaliemia i kaszel związany z inhibitorami ACE, bóle głowy i zaczerwienienie twarzy podczas stosowania dihydropirydynowych antagonistów wapnia oraz senność i suchość ust przy stosowaniu centralnych sympatykolytyków. Po zastosowaniu tiazydowych leków moczopędnych w dużych dawkach mogą wystąpić niepożądane efekty metaboliczne: hipokaliemia, hiperglikemia, hiperurykemia oraz hipercholesterolemia [26], które mogą zmniejszać korzyści związane z normalizacją ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z cukrzycą [27]. Hipokaliemia natomiast może być przyczyną zagrażających życiu arytymii [28].

Zastosowanie terapii skojarzonej nie tylko umożliwia osiągnięcie lepszego efektu hipotensyjnego, ale pozwala także na obniżenie stosowanych dawek leków w porównaniu z ich zastosowaniem w monoterapii, co umożliwia uzyskanie mniejszej liczby działań niepożądanych i lepszej współpracy z pacjentem.

Zalety złożonych preparatów hipotensyjnych

Guerrero i wsp. w swojej pracy określili, że dla zapewnienia zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego konieczne jest przyjmowanie co najmniej 80% dawek leku [29]. Można dokonać podziału pacjentów w zależności od poziomu współpracy z lekarzem: niewspółpracujący (*non-compliers*) stanowią 5–10%, częściowo współpracujący (*partial compliers*) — 30–40%, natomiast całkowicie współpracujący (*full compliers*) — 50–60%. Aby uznać pacjenta za częściowo współpracującego musi on przyjmować 60–75% dawek przepisanych leków. Pacjent całkowicie współpracujący przyjmuje 80–100% dawek [30]. Zauważono, że stopień współpracy pacjenta z lekarzem jest zależny od dziennej liczby przepisanych mu tabletek [31] i obniża się wraz z jej wzrostem.

Melikian i wsp., którzy badali odsetek zużytych tabletek u pacjentów z cukrzycą, uzyskali podobne dane. Osobne dawkowanie gliburydu i metforminy prowadziło do przyjmowania średnio 54% zalecanych dawek leków. Zastosowanie takiej samej terapii przy wykorzystaniu preparatu złożonego

z obu tych leków zwiększyło odsetek przyjętych dawek do 77% [32].

Uproszczenie terapii dzięki zastosowaniu złożonego preparatu hipotensyjnego znacznie poprawia motywację pacjenta do ścisłego przestrzegania zaleceń lekarskich. Zastosowanie stałych dawek dwóch leków hipotensyjnych zwiększa prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego u większej liczby pacjentów w krótszym czasie, co z kolei zmniejsza liczbę wizyt kontrolnych i modyfikacji stosowanych dawek i preparatów. Można w takiej sytuacji oczekiwać większej satysfakcji pacjenta z zastosowanego leczenia i poprawy współpracy [33]. Zastosowanie tych preparatów powoduje też wzrost efektywności kosztowej [34].

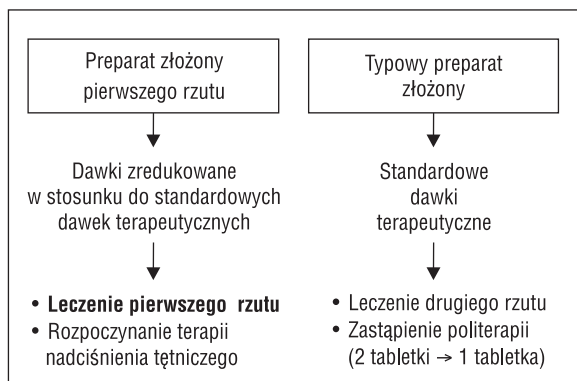
Obecnie preparaty złożone zawierające małe dawki leków hipotensyjnych w terapii pierwszego rzutu zalecane są zarówno przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), jak i ESH/ESC z 2003 roku [3]. Natomiast typowe preparaty złożone ze standardowych dawek terapeutycznych danych grup leków powinny zastępować te same leki przyjmowane uprzednio w postaci kilku tabletek, stanowiąc leczenie drugiego rzutu [35].

Idealny lek złożony pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego powinien spełniać następujące kryteria [36]:

- poszczególne grupy leków wchodzące w jego skład powinny charakteryzować się różnymi, wzajemnie uzupełniającymi się mechanizmami działania hipotensyjnego;
- sumujące się działanie obu składników preparatu złożonego powinno pozwolić na osiągnięcie większego spadku ciśnienia tętniczego niż przy zastosowaniu poszczególnych jego składników w monoterapii;
- przez połączenie dwóch grup leków w mniejszych dawkach liczba wywoływanych przez nie działań niepożądanych powinna być mniejsza;
- powinien być podawany raz na dobę;
- optymalny preparat złożony powinien zapewnić skuteczniejszą ochronę przed powikłaniami narządowymi nadciśnienia tętniczego (ryc. 2).

Zalety kojarzenia inhibitora konwertazy angiotensyny z diuretykiem

Zarówno inhibitory ACE, jak i diuretyki tiazydowe mają ugruntowaną pozycję w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wytyczne zalecają inhibitory ACE jako leki pierwszego rzutu, szczególnie u pacjentów z towarzyszącą cukrzycą, nefropatią, chorobą niedokrwinną serca, zwłaszcza po zawale serca, a także

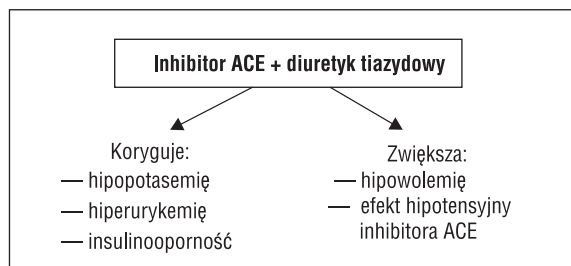


Rycina 2. Nowa strategia postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Na podstawie: Oparil S. Cecil Textbook of Medicine 2000; 258–273. Carretero O.A., Oparil S. Circulation 2000; 101: 446–453

u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powikłanym przerostem lewej komory serca.

Diuretyki tiazydowe natomiast zalecane są jako leki pierwszego rzutu u chorych w starszym wieku, a w 7 raporcie JNC nawet u wszystkich chorych [3, 4]. U pacjentów wymagających terapii skojarzonej jednym z najczęściej przepisywanych leków jest diuretyk tiazydowy [37]. Wykazano zdolność diuretyków do zwiększania skuteczności hipotensyjnej wszystkich pozostałych grup leków. Z tego powodu, zarówno w Europie, jak i Stanach Zjednoczonych w terapii pierwszego rzutu zatwierdzono wyłącznie preparaty złożone, zawierające leki moczopędne [38]. Stosowanie dużych dawek tych leków może jednak powodować opisane wyżej, liczne niepożądane działania metaboliczne, do których najczęściej należą hipokaliemia, hiperurykemia i hiperglikemia [39].

Połączenie diuretyków z inhibitorami ACE może przynosić potencjalnie więcej korzyści niż inne połączenia, ze względu na uzupełniające się wzajemnie działanie obu grup. Jest to jedyne połączenie dające synergistyczny efekt hipotensyjny, czyli większy niż suma działania hipotensyjnego obu leków. Diuretyki, powodując hipowolemię, prowadzą do wzrostu aktywności reninowej osocza. Tym samym siła działania hipotensyjnego inhibitora ACE jest znacznie większa niż w przypadku monoterapii tym lekiem. Jednocześnie aktywność reninowa osocza jest niwelowana przez inhibitor ACE. Z kolei inhibitor ACE zapobiega najważniejszym działaniom niepożądanym diuretyków tiazydowych — hipokaliemii, hiperurykemii i nasileniu insulinooporności. Połączenie to będzie szczególnie korzystne u chorych z cukrzycą ze względu na konieczność intensywniejszego obniżenia ciśnienia tętniczego, ochronne działanie inhibitora ACE na nerki i wrażliwość na insulinę (ryc. 3).

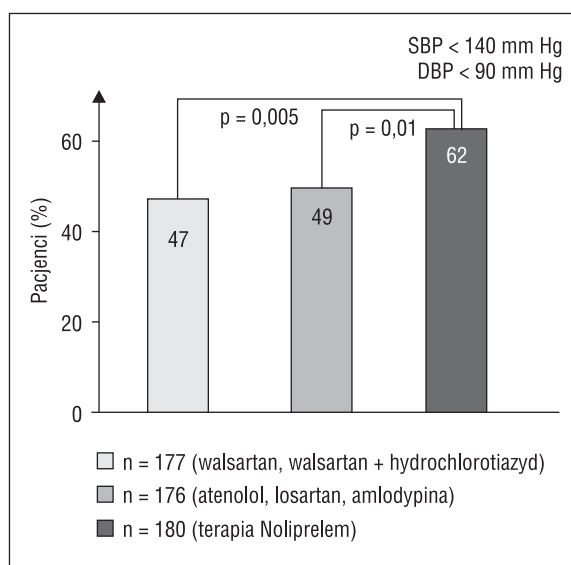


Rycina 3. Jedyne połączenie dające synergistyczny efekt hipotensyjny

Zastosowanie dostępnych na rynku złożonych preparatów hipotensyjnych pierwszego rzutu

W Polsce jedyнным dostępnym preparatem złożonym pierwszego rzutu jest połączenie inhibitora ACE (peryndoprylu w dawce 2 mg) i diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu w dawce 0,625 mg) o nazwie Noliprel. Skuteczność hipotensyjną tego preparatu określano we wspomnianym już badaniu STRATHE, gdzie złożony lek hipotensyjny pierwszego rzutu (peryndopryl/indapamid) okazał się istotnie skuteczniejszy od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej, przy znamiennej niższej odsetku działań niepożądanych (ryc. 4).

Oceniano również wpływ preparatu złożonego pierwszego rzutu, połączenia peryndoprylu i indapamidu, na regresję przerostu lewej komory serca (LVH, *left ventricular hypertrophy*). Przerost lewej komory jest najczęstszym uszkodzeniem narządo-



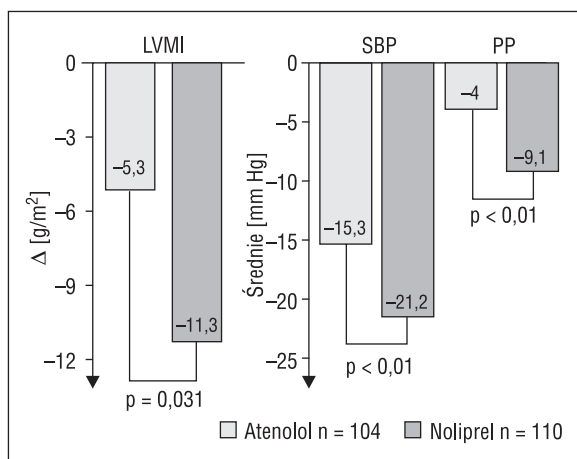
Rycina 4. Normalizacja ciśnienia — preparat złożony I rzutu peryndopryl/indapamid vs. leczenie konwencjonalne — badanie STRATHE. Na podstawie: Mourad J.J. J. Hypertens. 2004; 22: 2379–2386

wym w przebiegu nadciśnienia tętniczego, a wyniki ostatnich badań wykazały, że jego zmniejszenie wiąże się z dodatkową redukcją ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [40–42]. W badaniu *PREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOLled double-blind study* (REASON) [43] porównano wpływ leku złożonego pierwszego rzutu — Noliprelu (połączenie peryndoprylu z indapamidem) — i atenololu na wysokość ciśnienia tętniczego i masę lewej komory serca u 406 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym i umiarkowanym. Zarówno efekt hipotensyjny, jak i zmniejszenie masy lewej komory wykazały przewagę leku złożonego (ryc. 5).

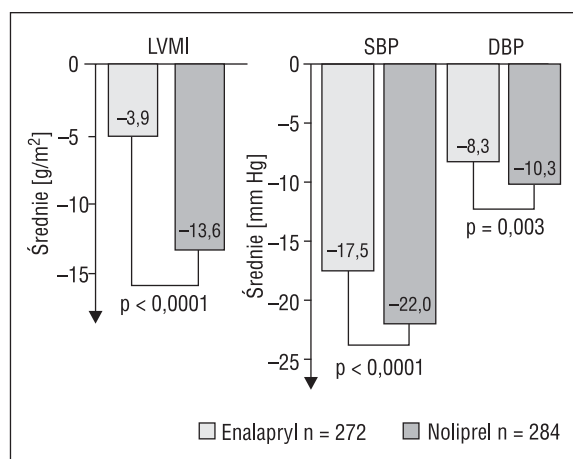
Tym większe zainteresowanie budzą wyniki badania o akronimie PICXEL (*Perindopril/Indapamide in a double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy*) [44], w którym złożony lek hipotensyjny pierwszego rzutu, połączenie peryndoprylu z indapamidem powodowało większą regresję LVH w porównaniu z innym przedstawicielem inhibitorów ACE — enalaprylem (ryc. 6). I tym razem zmniejszenie masy lewej komory okazało się efektywniejsze, również po skorygowaniu na większy spadek ciśnienia tętniczego w grupie otrzymującej lek złożony — peryndopryl/indapamid. Wyniki badania PICXEL sugerują, że kombinacja inhibitora ACE z indapamidem stanowi optymalny sposób zmniejszania LVH z powodu dodatkowego efektu hipowolemicznego indapamidem albo z powodu szczególnych właściwości dodatkowych (wazodylatacja) indapamidem, co sugerowały już wyniki wcześniejszego badania LIVE.

Właściwości nefroprotecyjne złożonego leku hipotensyjnego pierwszego rzutu — peryndopryl/indapamid — analizowano w badaniu *Preterax in albuminuria regression: PREMIER* [45]. Uznany wskaźnikiem działania nefroprotecyjnego jest wpływ leczenia na mikroalbuminurię, która stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu PREMIER porównano wpływ połączenia peryndoprylu z indapamidem i enalaprylu na wydalanie albumin u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Większa redukcja wydalania albumin pod wpływem preparatu złożonego peryndopryl/indapamid przełożyła się na istotnie mniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów, mimo stosunkowo niedużej liczby pacjentów ($n = 457$) i krótkiego czasu obserwacji (400 dni). Było to zapewne spowodowane stosunkowo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym w badanej populacji obciążonej jednocześnie nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, większą redukcją ciśnienia tętniczego pod wpływem leku złożonego pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid i wspomnianym efektywniejszym działaniem nefroprotecyjnym. Wyniki tego badania potwierdzają słuszność strategii rozpoczęcia terapii od preparatu złożonego z inhibitora ACE i diuretyku tiazydowego również u pacjentów z cukrzycą i zagrożonych nefropatią (ryc. 7).

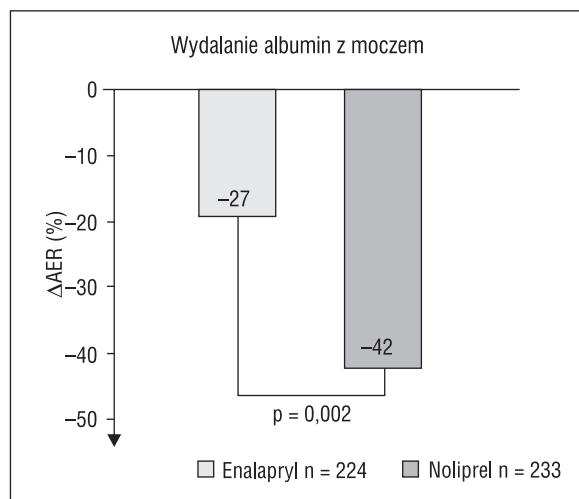
Zbadano również wpływ opisywanej kombinacji leków na funkcje elastyczne aorty. W badaniu REASON [46] zarówno Noliprel, jak i atenolol w tym samym stopniu zmniejszały szybkość fali tętna w aorcie, natomiast złożony lek hipotensyjny pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid efektywniej zmniejszał szybkość



Rycina 5. Redukcja przerostu lewej komory w porównaniu z atenololem — badanie REASON. Na podstawie: De Luca N. Am. J. Hypertens. 2004; 17: 660–667



Rycina 6. Redukcja wskaźnika masy lewej komory w porównaniu z enalaprylem — badanie PICXEL. Na podstawie: Dahlöf B. i wsp. J. Hypertens. 2005; 23: 2063–2070



Rycina 7. Redukcja albuminurii — badanie PREMIER. Na podstawie: Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. *Hypertension* 2003; 41: 1063–1071

fali odbitej. W konsekwencji Noliprel selektywnie zmniejszał centralne ciśnienie tętna. Również ciśnienie tętna obliczone z pomiaru na tętnicy ramieniowej uległo istotnie większemu obniżeniu pod wpływem leczenia preparatem złożonym peryndopryl/indapamid w porównaniu z atenolelem. Ciśnienie tętna, a obecnie również ciśnienie centralne uważane są za ważne predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu *Puls pressure Artery and Risk of Atherosclerosis in Diabetic patientS* (PARADIS) [47] dotyczącym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podwyższonym ciśnieniem tętna (> 60 mm Hg) i towarzyszącą cukrzycą intensyfikacja leczenia za pomocą złożonego leku hipotensyjnego pierwszego rzutu, kombinacji peryndoprylu z indapamidem spowodowała istotne obniżenie ciśnienia tętna w porównaniu z innymi sposobami intensyfikacji terapii hipotensyjnej.

Funkcja śródbłonna, mierzona stopniem odpowiedzi wazodylatacyjnej tętnicy na podanie acetylocholin, jest istotnym czynnikiem rokowniczym ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Największą poprawę dysfunkcji śródbłonna uzyskuje się za pomocą leków blokujących działanie angiotensyny II (inhibitory ACE i sartany). Również skojarzone leczenie złożonym lekiem hipotensyjnym pierwszego rzutu, będącym połączeniem peryndoprylu i indapamidu wiąże się ze zwiększeniem zależnej od śródbłonna wazodylatacji naczyń. Korzystny z punktu widzenia poprawy funkcji śródbłonna jest dodatkowy mechanizm działania inhibitorów ACE polegający na zwiększeniu działania bradykininy (stymulacja uwalniania tlenu azotu i prostacykliny przez śródbłonek), którego

pozbawione są leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II.

Duża skuteczność hipotensyjna, działanie nefroprotektoryjne, kardioprotektoryjne i wazoprotektoryjne, korzystny wpływ na insulinowrażliwość i poprawa funkcji śródbłonna pod wpływem preparatu złożonego pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid pozwalają przypuszczać, że taka kombinacja diuretyku tiazydowego i inhibitora ACE może być szczególnie korzystna u pacjentów z cukrzycą, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego. Odpowiedzi na to, między innymi, pytanie poświęcone jest duże wieloośrodkowe badanie *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) [48, 49], obejmujące 11 140 zrandomizowanych pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Badanie to ocenia wpływ zastosowania złożonego leku hipotensyjnego pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid w połączeniu ze standardową lub intensywną kontrolą glikemii na ryzyko powikłań mikro- i makronaczyniowych w trakcie 4,5-roczonej obserwacji. Wyniki tego interesującego badania, otwierającego nowe, potencjalne wskazania terapeutyczne dla preparatu złożonego pierwszego rzutu peryndopryl/indapamid spodziewane są w 2007 roku.

Piśmiennictwo

1. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. i wsp. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17.
2. NATPOL PLUS. www.natpol.pl.
3. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
4. 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 JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
5. Colhoun H.M., Dong W., Poulter N.R. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England 1994. *J. Hypertens.* 1998; 16: 747–752.
6. Isles C.G., Walker L.M., Beeves G.D. i wsp. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J. Hypertens.* 1986; 4: 141–156.
7. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. i wsp. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1341–1381.
8. WHO-ISH Guidelines Sub-Committee. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of mild hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
9. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers G. i wsp. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
10. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. i wsp. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with iso-

- lated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
11. Safar M. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001; 10: 257–261.
 12. Vlachopoulos C., O'Rourke M. Diastolic pressure, systolic pressure, or pulse pressure? *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2: 271–279.
 13. Weber M.A., Julius S.T., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects on antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2047–2049.
 14. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp. Treatment of mild hypertension study: final results. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
 15. Cuspidi C., Michev I., Fusi V. i wsp. A comparison of blood pressure control in a hypertension hospital clinic between 1997 and 2000. *Blood Pressure* 2002; 11: 223–229.
 16. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. 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.
 17. Amar J., Vaur L., Perret M., Bailleau C., Etienne S., Chamontin B. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results from PRAKTIK study). *J. Hypertens.* 2002; 20: 79–84.
 18. Dahlöf B., Hansson L., Lindholm L.H. i wsp. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 925–939.
 19. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes (IDNT). *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.
 20. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
 21. Fagan T.C. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1430–1431.
 22. Moser M., Black H.R. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: S73–S78.
 23. Waeber B., Brunner H.R. Main objective and new aspects of combination treatment of hypertension. *J. Hypertens.* 1995; 13 (supl.): S15–S19.
 24. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F., Laville M., Duru G., Andréjak M. 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.
 25. Brunner H.R., Menard J., Waeber B. i wsp. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J. Hypertens.* 1990; 8: 3–11.
 26. Perez-Stable E., Caralis P.V. Thiazide-induced disturbances in carbohydrate, lipid, and potassium metabolism. *Am. Heart J.* 1983; 106: 245–251.
 27. Warram J.H., Laffel L.M., Valsania P., Christlieb A.R., Krolewski A.S. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 1350–1356.
 28. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M. i wsp. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1852–1857.
 29. Guerrero D., Rudd P., Bryant-Kosling C., Middleton B. Antihypertensive medication-taking. Investigation of a simple regimen. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 586–592.
 30. Ruud P. i wsp. *Hypertension* New York Lippincott-Raven 1997.
 31. Gatley M.S. To be taken as directed. *J.R. Coll. Gen. Pract.* 1968; 16: 39–44.
 32. Melikian C., White T.J., Vanderplas A., Dezii C.M., Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy and fixed-dose combination therapy. *Clin. Ther.* 2002; 24 (3): 460–467.
 33. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973–985.
 34. Ambrosio E. Pharmacoeconomics of hypertension management: the place of combination therapy. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 337–347.
 35. Carretero O.A., Oparil S. Essential hypertension: part II treatment. *Circulation* 2000; 101: 446–453.
 36. Waeber B. Very-low-dose combination: a first line choice for the treatment of hypertension? *J. Hypertens.* 2003; 21 (supl. 3): S3–S10.
 37. Psaty B.M., Koepsall T.D., Yanez N.D. i wsp. Temporal patterns of antihypertensive medication use among older adults, 1959 through 1992. An effect of the major clinical trials on clinical practice? *JAMA* 1995; 273: 1486–1488.
 38. Kaplan N.M. Low-dose combination in the treatment of hypertension: theory and practice. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 707–710.
 39. O'Malley K., Cox J.P., O'Brien E. Choice of drug treatment for elderly hypertensive patients. *Am. J. Med.* 1991; 90 (supl. 3A): 27S–33S.
 40. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1008.
 41. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793.
 42. Mathew J., Sleight P., Lonn E. i wsp. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615–1621.
 43. De Luca N., Mallion J.M., O'Rourke M. i wsp. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 660–667.
 44. Dahlöf B., Gosse P., Guéret P. i wsp. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2063–2070.
 45. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. i wsp. Effect of Low-Dose Perindopril/Indapamide on Albuminuria in Diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. Hypertension* 2003; 41: 1063–1071.
 46. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.E. i wsp. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38: 922–926.
 47. Laurent S., Tropeano A.-I., Boutouyrie P. Pulse pressure reduction and cardiovascular protection. *J. Hypertens.* 2006; 24 (supl. 3): S13–S18.
 48. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1–7.
 49. Chalmers J., MacMahon S. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomized trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 2001; 19 (supl. 4): S17–S24.