

Sprawozdanie z Sympozjum Satelitarnego „*A straight forward strategy for all grades of hypertension*” na 15. Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego 17 czerwca 2005 roku w Mediolanie

Podczas 15. Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, który odbył się w dniach 17–21 czerwca 2005 roku, nie przedstawiono spektakularnych doniesień dotyczących patogenezы i terapii nadciśnienia tętniczego. Nie ogłoszono również wyników żadnej dużej wielośrodkowej próby klinicznej porównującej różne leki hipotensyjne (końcowe wyniki przełomowego badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* [ASCOT] zostaną ogłoszone we wrześniu, a być może w chwili ukazania się tej relacji są już znane po Zjeździe ESC w Sztokholmie). Tym większym zainteresowaniem cieszyły się sesje dydaktyczne dotyczące praktycznych problemów klinicznych w hipertensjologii. Szczególnie interesujące okazało się sympozjum satelitarne zorganizowane przez firmę Servier, podsumowujące aktualną wiedzę na temat zastosowania połączenia małych dawek dwóch leków hipotensyjnych jako leczenia I rzutu w nadciśnieniu tętniczym na przykładzie połączenia peryndoprylu w dawce 2 mg oraz indapamidu w dawce 0,625 mg (w krajach zachodnich preparat ten znany jest jako Preterax, a w Polsce pod nazwą Noliprel).

Warto przypomnieć, że wytyczne europejskie ESH/ESC z 2003 roku, w odróżnieniu do wytycznych amerykańskich JNC-7, dopuszczają trzy strategie rozpoczynania terapii hipotensyjnej:

1) od połączenia małych dawek dwóch leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania z możliwością podwojenia dawki tego skojarzenia, na przykład diuretyku tiazydowego i inhibitora konwertazy angiotensyny;

2) od tak zwanej monoterapii sekwencyjnej, czyli od podania jednego leku z możliwością zamiany na lek z innej grupy w razie nieskuteczności hipotensyjnej;

3) od tak zwanego modelu stopniowanego, czyli od zastosowania jednego leku hipotensyjnego z możliwością zwiększenia dawki lub dołączenia leku z innej klasy w razie słabej skuteczności.

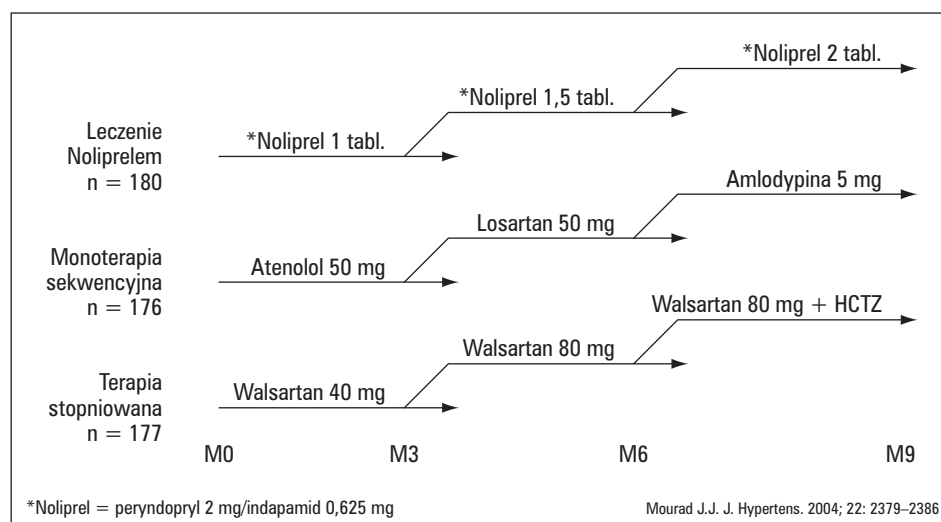
Wydaje się logiczne, że strategia rozpoczynania leczenia hipotensyjnego od połączenia małych dawek powinna mieć te same zalety w porównaniu z monoterapią I rzutu, jakie przedstawia klasyczna złożona terapia hipotensyjna w porównaniu z monoterapią dużą dawką leku w trudniejszych postaciach nadciśnienia tętniczego, a więc większą skuteczność i siłę działania hipotensyjnego, skrócenie czasu do uzyskania prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego oraz dzięki zahamowaniu odruchowych mechanizmów kompensacyjnych — zwiększenie długoterminowej skuteczności terapii, mniejsze ryzyko objawów ubocznych, możliwość wykorzystania pewnych interakcji lekowych wzajemnie znośzących działania niepożądane i wreszcie skuteczniejszy wpływ narządoprotekcyjny. Te teoretyczne zalety wymagały jednak udowodnienia w badaniach klinicznych, których podsumowanie stanowiły prezentacje na tym sympozjum.

Profesor F. Zannad z Francji zaprezentował wyniki badania *STRategies of Treatment in Hypertension: Evaluation* (STRATHE), którego celem było porównanie skuteczności hipotensyjnej trzech przedstawionych wcześniej strategii rozpoczynania terapii nadciśnienia tętniczego, a więc zwiększającej się dawki preparatu Noliprel (dawka początkowa: peryndopryl 2 mg + indapamid 0,625 mg), atenololu z zamianą na losartan, a w dalszej kolejności na amlodypinę oraz zwiększającej się dawki walsartanu z dodaniem hydrochlotiazylu (ryc. 1). Badanie ob-

jęło 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 skojarzenia małych dawek peryndoprylu i indapamidu okazała się istotnie skuteczniejsza od monoterapii sekwencyjnej i terapii stopniowanej (ryc. 2). Znamienne wyższy był również odsetek pacjentów leczonych Noliprelem, u których normalizację ciśnienia osiągnięto bez jakichkolwiek objawów ubocznych (56%) w porównaniu z grupą atenololu (42%) i walsartanu (42%). Wyniki te potwierdziły słusz-

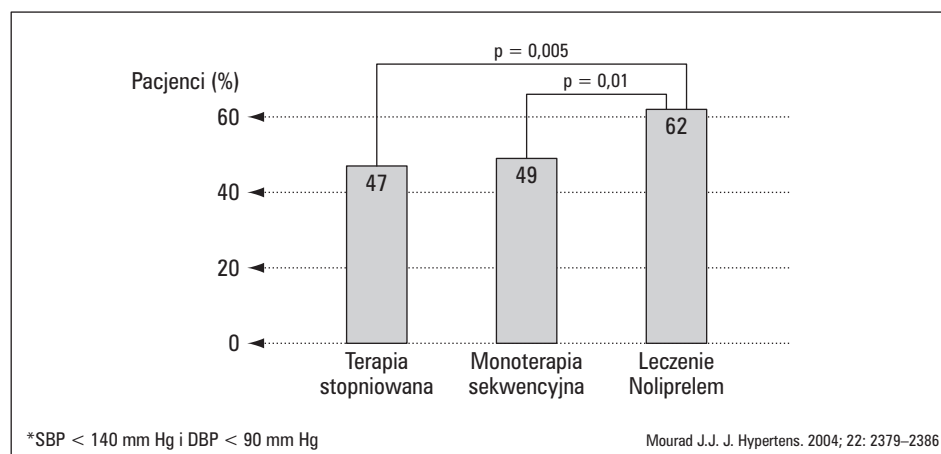
ność zawartych w wytycznych ESH/ESC z 2003 roku zaleceń rozpoczynania terapii od połączenia małych dawek leków hipotensyjnych.

W kolejnym wykładzie profesor B. Dahlöf podsumował wyniki badań oceniających wpływ leczenia Noliprelem na regresję przerostu lewej komory serca. Przerost lewej komory serca jest najczęstszym uszkodzeniem narządowym w przebiegu nadciśnienia tętniczego, a ostatnie badania wykazały, że jego zmniejszenie wiąże się z dodatkową redukcją ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W badaniu REASON porównano wpływ Noliprelu i atenololu na wysokość ciśnienia tętniczego i masę lewej komory serca u 406 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym



Rycina 1. Projekt badania STRATHE

Figure 1. Design of the STRATHE study



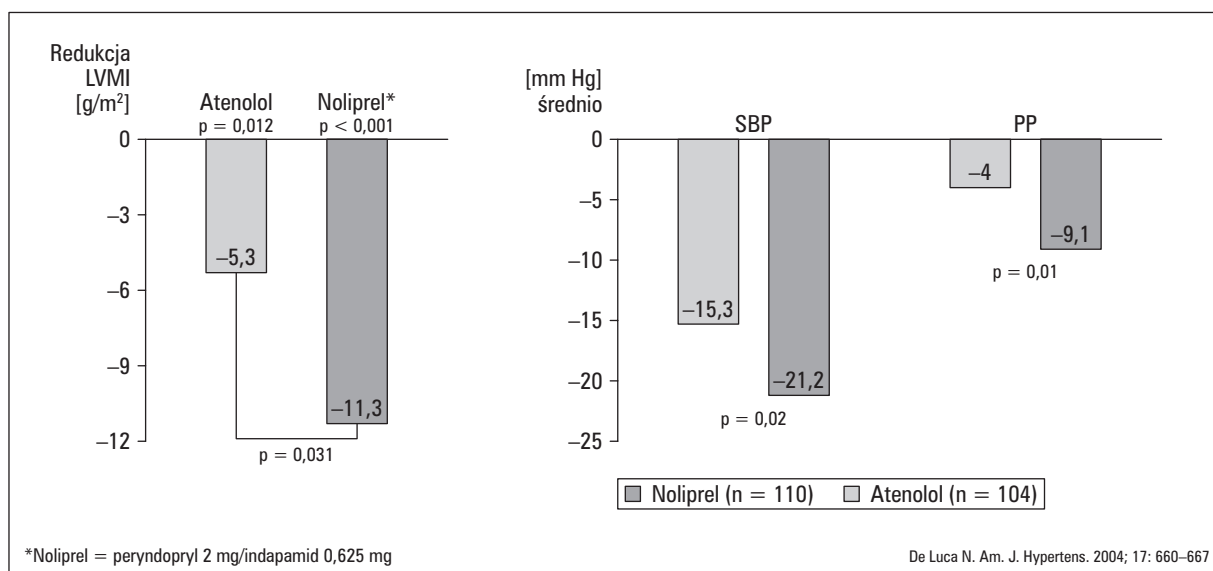
Rycina 2. Kryteria wyrównania* wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia Noliprelem w porównaniu z terapią konwencjonalną. SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze

Figure 2. Normalization rate* with Noliprel strategy versus conventional strategies

i umiarkowanym. Zarówno efekt hipotensyjny, jak i zmniejszenie masy lewej komory wykazały przewagę Noliprelu (ryc. 3). Profesor Dahlöf uważa, że większej efektywności regresji przerostu lewej komory pod wpływem Noliprelu nie można wytłumaczyć samym, lepszym od atenololu efektem hipotensyjnym, lecz również odmiennym mechanizmem obniżenia ciśnienia skurczowego, związanym raczej z poprawą własności elastycznych dużych naczyń niż z niespecyficznym obniżeniem ciśnienia średniego. Świadczył o tym, oceniany równolegle, od-

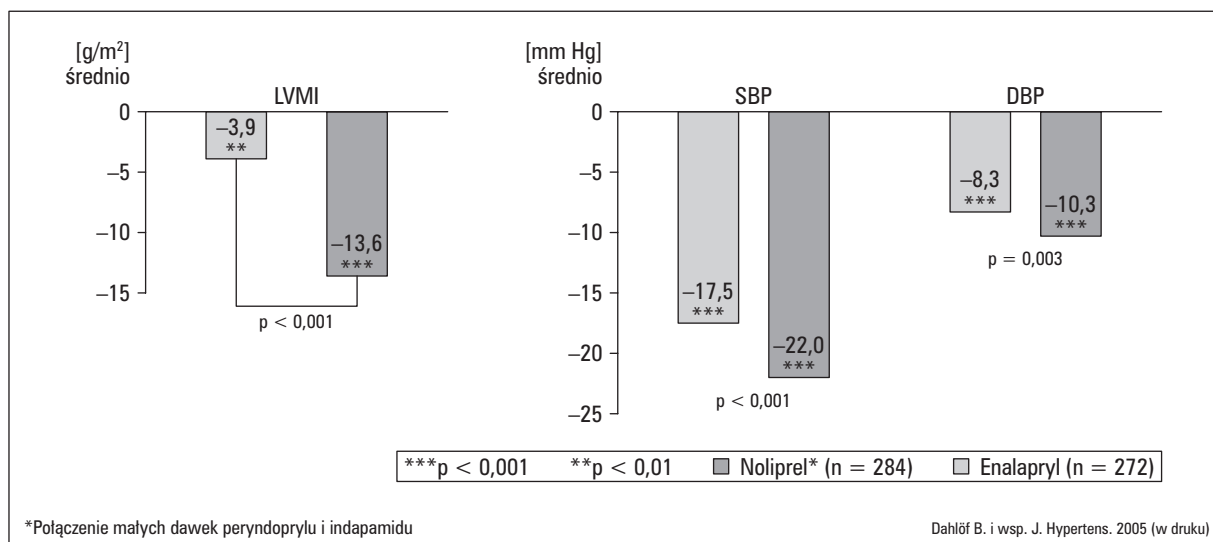
mienny wpływ obu leków na ciśnienie tętna i sztywność tętnicy szyjnej. Niezależnie od tego wyniki potwierdziły sugestię płynącą z metaanaliz, że leki blokujące układ renina–angiotensyna najefektywniej zmniejszają przerost lewej komory.

Tym ciekawsze były wyniki drugiego badania omawianego przez profesora, badania PIXEL, w którym Noliprel powodował większą regresję przerostu lewej komory w porównaniu z innym przedstawicielem inhibitorów konwertazy angiotensyny, enalaprylem (ryc. 4). I tym razem zmniejsze-



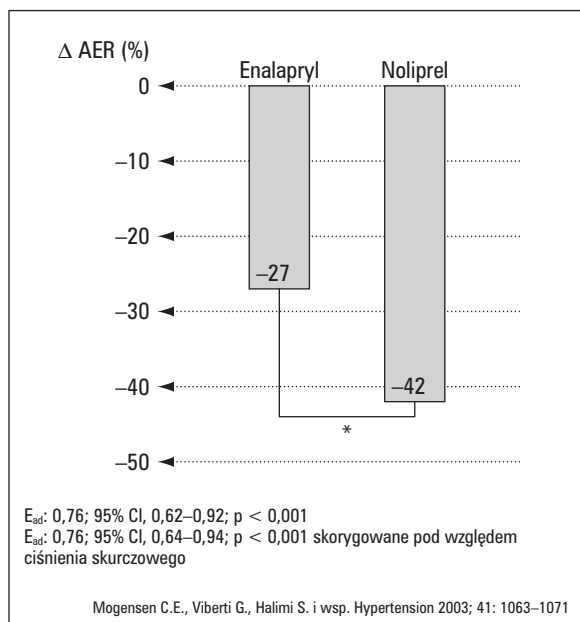
Rycina 3. Badanie REASON. Redukcja LVH większa przy leczeniu Noliprelem w porównaniu z atenololem

Figure 3. REASON study. Superior LVH reduction with Noliprel versus atenolol



Rycina 4. Badanie PIXEL. Redukcja LVMI oraz ciśnienia tętniczego. LVMI, *left ventricular mass index*, wskaźnik masy lewej komory

Figure 4. PIXEL. LVMI and BP reduction



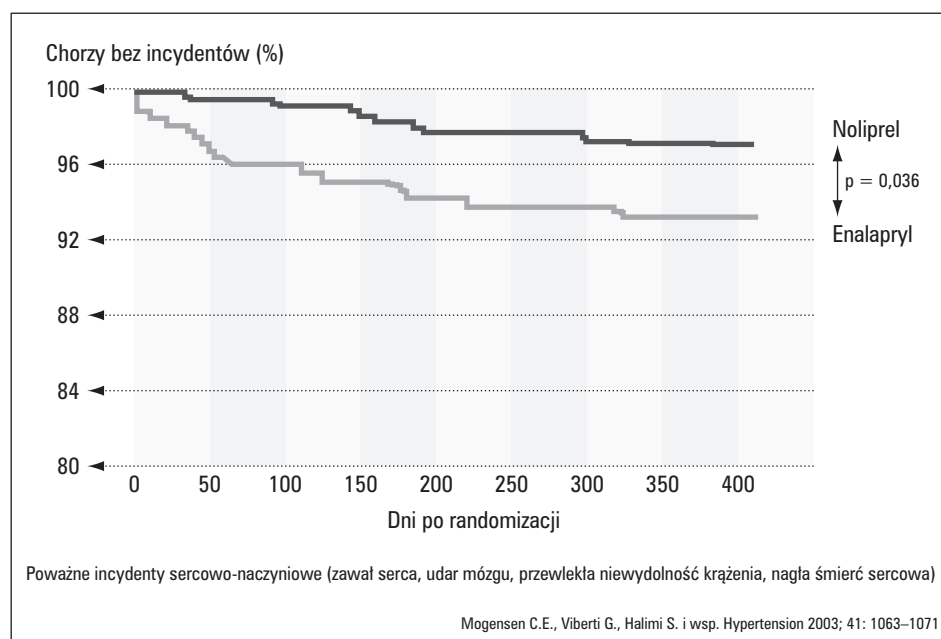
Rycina 5. Badanie PREMIER. Wskaźnik wydalania albumin
Figure 5. PREMIER study. Albumin excretion rate

nie masy lewej komory okazało się efektywniejsze również po skorygowaniu na większy spadek ciśnienia w grupie stosującej Noliprel. Badanie PIXEL sugeruje, że połączenie inhibitora konwertazy z indapamidem stanowi optymalny sposób zmniejszania przerostu lewej komory, albo z powodu dodatkowego efektu hipowolemicznego indapamid, albo ze

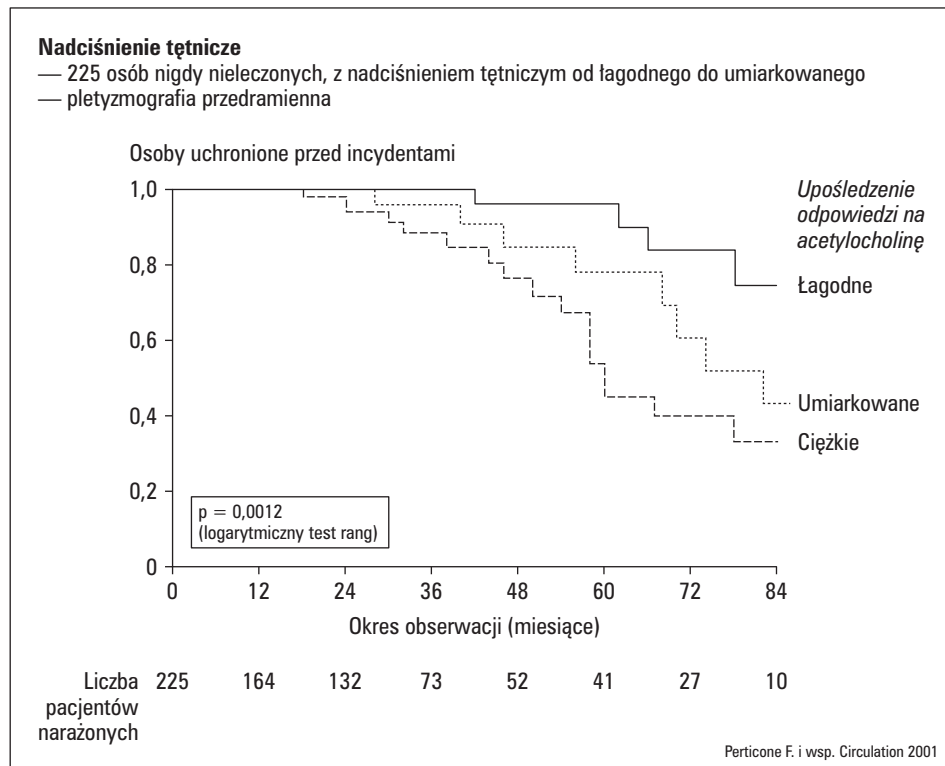
względnie na szczególne właściwości dodatkowe (wazodylatacja) indapamidu, co sugerowało już wcześniejsze badanie *Left Ventricular hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril* (LIVE).

Profesor C. Mogensen analizował właściwości nefroprotektoryjne skojarzenia małych dawek peryndoprylu i indapamidu na przykładzie badania PREMIER. Uznany wskaźnik działania nefroprotektoryjnego jest wpływ leczenia na mikroalbuminurię, która stanowi niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu PREMIER porównano wpływ Noliprelu i enalaprylu na wydalanie albumin u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. Większa redukcja wydalania albumin pod wpływem Noliprelu (ryc. 5) przełożyła się na istotnie mniejsze ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych (ryc. 6) mimo stosunkowo niedużej liczby pacjentów ($n = 457$) i 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 pod wpływem Noliprelu i wspomnianym efektywniejszym działaniem nefroprotektoryjnym. Zdaniem profesora Mogensena badanie potwierdza słuszność strategii rozpoczynania terapii od połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyku tiazydowego w małych dawkach również u pacjentów z cukrzycą i zagrożonych nefropatią.

Zagadnienie dysfunkcji śródbłonna jako wspólnego dla nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercho-



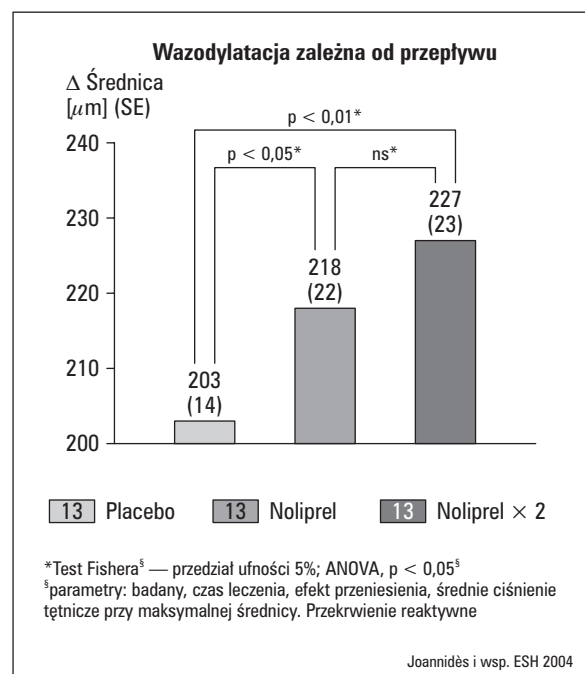
Rycina 6. Badanie PREMIER. Występowanie poważnych incydentów sercowo-naczyniowych
Figure 6. PREMIER study. Serious cardiovascular event rate



Rycina 7. Dysfunkcja śródbłónka: rokowania

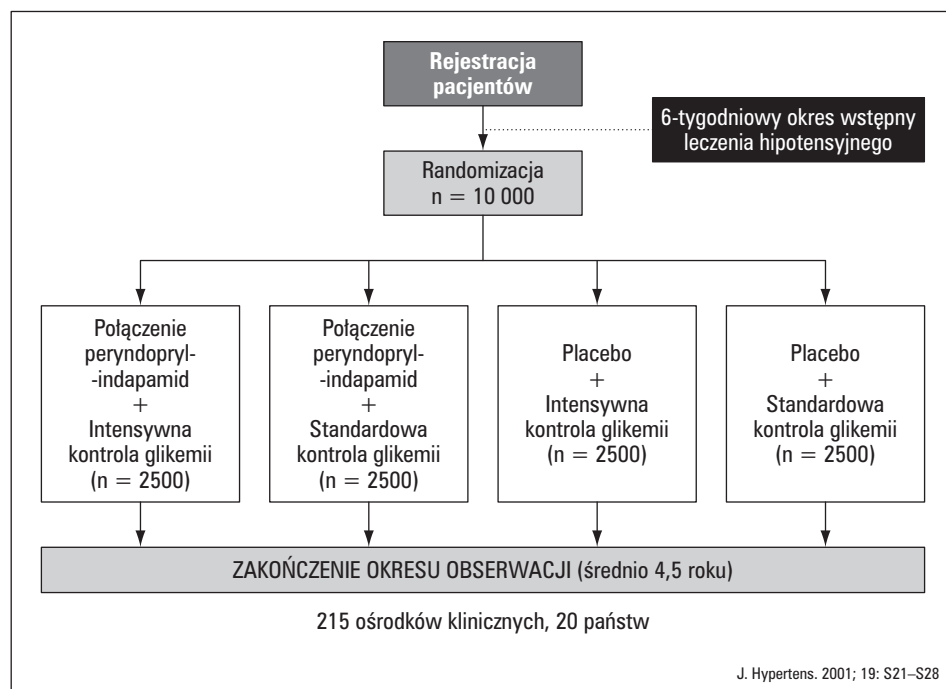
Figure 7. Endothelial dysfunction: prognosis

lesterolemii i palenia tytoniu mechanizmu uszkodzenia naczyń i rozwoju miażdżycy wraz z klinicznymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi było przedmiotem kolejnego wykładu profesora C. Thuilleza. Funkcja śródbłónka, mierzona stopniem odpowiedzi wazodylacyjnej tętnicy na podanie acetylocholino, jest istotnym czynnikiem rokowniczym ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (ryc. 7). Profesor Thuillez przeanalizował wpływ poszczególnych grup leków hipotensyjnych na ten parametr. Większość preparatów z grupy diuretyków i β -adrenolityków wydaje się nie wpływać istotnie na funkcję śródbłónka, stosunkowo korzystne działanie wykazują niektóre nowsze preparaty z grupy antagonistów wapnia, jednak największą poprawę dysfunkcji śródbłónka uzyskuje się za pomocą leków blokujących działanie angiotensyny II (inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany). Również skojarzone leczenie małą dawką peryndoprylu i indapamidu (Noliprel) wiąże się ze zwiększeniem zależnej od śródbłónka wazodylacji naczyń (ryc. 8). Korzystny z punktu widzenia poprawy funkcji śródbłónka jest dodatkowy mechanizm działania inhibitorów konwertazy angiotensyny polegający na zwiększeniu działania bradykininy (stymulacja uwalniania tlenu azotu i prostacykliny przez



Rycina 8. Peryndopryl/indapamid i dysfunkcja śródbłónka u osób z nadciśnieniem tętniczym

Figure 8. Perindopril/indapamide and endothelial dysfunction in human hypertension



Rycina 9. ADVANCE — projekt badania

Figure 9. ADVANCE — study design

śródbłonek), którego pozbawione są leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II.

Wysoka skuteczność hipotensyjna, działanie naczynioprotekcyjne, zwłaszcza nefroprotekcyjne, korzystny wpływ na insulinowrażliwość i poprawa funkcji śródbłonna pod wpływem Noliprelu pozwalają przypuszczać, że skojarzenie małych dawek diuretyku tiazydowego i inhibitora konwertazy angiotensyny może być szczególnie korzystne u pacjentów z cukrzycą niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego. Odpowiedzi na to między innymi pytanie jest poświęcone duże wieloośrodkowe badanie

ADVANCE, którego założenia przedstawił profesor N. Poulter. Badanie to obejmujące 11 140 zrandomizowanych pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłowym lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym testuje wpływ zastosowania połączenia małych dawek peryndoprylu i indapamidu w połączeniu ze standardową lub intensywną kontrolą glikemii na ryzyko powikłań mikrowaskularnych i makrowaskularnych w trakcie 4,5-letniej obserwacji (ryc. 9). Wyniki tego ciekawego badania, otwierającego nowe potencjalne wskazania terapeutyczne dla Noliprelu, spodziewane są w 2008 roku.

Andrzej Tykarski

Katedra i Klinika
Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń,
Instytut Kardiologii, Akademia Medyczna
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu