

¹Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Akademii Medycznej w Warszawie

³Katedra i Klinika Nefrologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Servier Polska

Ocena skuteczności i tolerancji preparatu Noliprel[®] w dawce 0,625 mg indapamidu i 2 mg peryndoprylu u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne i umiarkowane ze współistniejącą chorobą wieńcową i/lub cukrzycą, i/lub niewydolnością nerek. 12-tygodniowe otwarte badanie wieloośrodkowe

Efficacy and Acceptability of Fixed Low Dose Combination of Perindopril and Indapamide in Patients with Mild to Moderate Hypertension and/or Ischaemic Heart Disease and/or Type II Diabetes and/or Renal Insufficiency. 12-Weeks, Open, Multicenter Study

Summary

Background In the majority of patients arterial hypertension is combined with other disorders that increase its effect on the function of the cardiovascular system. In patients with cardiovascular risk factors as diabetes, coronary artery diseases or renal failure, the optimal control of blood pressure is very important.

It has been proven that the decrease in the cardiovascular risk caused by the hypotensive treatment depends on the achieved arterial blood pressure.

The combination of fixed low dose of hypotensive drugs created new opportunities in the treatment of arterial hypertension.

The main objective of this study was to evaluate the hypotensive efficacy and tolerance of Noliprel (0,625 inapamide and 2 mg peryndopryl) in patients with mild or moderate arterial hypertension with diabetes and/or coronary artery disease and/or renal failure.

Material and methods This is a multicenter study performed in different Polish in specialistic outpatient clinics. The treatment was continued over 12 weeks and preceded by a 2-week selection period.

During the treatment phase the patients were given Noliprel in the dose of 1 tablet daily.

In patients that after 6 weeks did not reach an appropriate control of the arterial blood pressure the Noliprel dose was increased to 2 tablets daily.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. Maria Trusz-Gluza
I Katedra i Klinika Kardiologii Śląskiej Akademii Medycznej
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

 Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1428-5851

Pracę sponzorowała Firma Servier Polska

After 12 weeks of treatment (W 12 visit) investigators assessed the efficacy and tolerance of the used hypotensive treatment. Patients were also asked to assess the subjective tolerance of the treatment.

Results Four hundred eighty-nine patients with arterial hypertension and coronary artery disease (51%) and/or type 2 diabetes (49%) and/or renal failure (15%) participated in the study. The mean reduction of the blood pressure was: 21/12 mm Hg ($p < 0,01$) in the whole study population, 19/12 ($p < 0,01$) in the group of patients with ischemic heart disease, 22/11 ($p < 0,01$) in the group of patients with diabetes and 21/14 in patients with renal failure. In 80,1% of patients the reduction of the diastolic blood pressure to < 90 mm Hg (in patients with diabetes to < 85 mm Hg) or the decrease of the DBP ≥ 10 mm Hg were achieved.

In the entire population as in the subgroups a significant reduction of the pulse pressure was attained.

No statistically significant changes of glucose, creatinine and cholesterol level were found in the whole population and in the subgroups. Only 5 patients (1%) required potassium supplementation in the week 12 of the treatment. The efficacy of Noliprel treatment was assessed by 93% of patients as very good or good. The tolerance of the treatment was assessed by 99% of patients and 98% of study doctors as very good or good.

Conclusions Noliprel is a very interesting therapeutic option in patients with mild or moderate arterial hypertension with concomitant coronary artery disease and/or type 2 diabetes and/or renal failure because it is an effective, well tolerated and metabolically neutral preparation.

key words: arterial hypertension, cardiovascular risk factors, patients from specialistic outpatient clinics, fixed low dose combination of two hypotensive drugs

Arterial Hypertension 2002, vol. 6, no 4, pages 243–252.

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, jedno z najczęściej występujących schorzeń, wiąże się ze zwiększoną częstością innych chorób układu krążenia, takich jak choroba niedokrwienna serca czy choroby naczyń mózgowych [1–5]. Najistotniejszym elementem obniżającym ryzyko zagrożenia chorobą niedokrwienną serca u osób z nadciśnieniem tętniczym jest normalizacja ciśnienia. Udowodniono też, że ryzyko wystąpienia pierwszego i kolejnego incydentu wieńcowego, jak również ponownego incydentu naczyniowo-mózgowego, zależy od wartości ciśnienia tętniczego [6, 7]. W badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment Study*) najmniejszą częstość incydentów sercowo-naczyniowych obserwowano przy średniej wartości ciśnienia tętniczego rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*) wynoszącej 82,6 mm Hg, a najmniejsze ryzyko śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego — przy wartości 86,5 mm Hg [10].

Nadciśnienie tętnicze może być zarówno przyczyną, jak i następstwem choroby nerek. Niezależnie od etiologii jest to główny czynnik determinujący postęp nefropatii i rozwój schyłkowej niewydolności nerek. Udowodniono, że kontrola ciśnienia tętniczego u chorych z niewydolnością nerek spowalnia jej postęp [1, 3–5].

Współistnienie cukrzycy i nadciśnienia tętniczego wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju powikłań makro- i mikroangiopatycznych, a tym samym — zgonów sercowych, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, choroby naczyń mózgu i choroby tętnic obwodowych [8, 9].

W badaniu HOT u chorych na cukrzycę z DBP ≤ 80 mm Hg liczba istotnych incydentów sercowo-naczyniowych zmniejszyła się o 51% w porównaniu z grupą chorych z DBP ≤ 90 mm Hg [10].

Wiele badań wskazuje na to, że należy dość radykalnie redukować ciśnienie tętnicze, a klasyczna monoterapia jest mało skuteczna. Dlatego też wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) zalecają obniżenie ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę poniżej 130/85 mm Hg [5].

Preparaty stanowiące kombinację dwóch leków hipotensyjnych, występujących w dawkach mniejszych od standardowych dawek terapeutycznych, umożliwiają uzyskanie efektu synergicznego. Leki wchodzące w skład takiego preparatu wpływają na odmienne mechanizmy regulujące wysokość ciśnienia tętniczego, co zwiększa prawdopodobieństwo dobrego wyniku leczenia. Wiele działań niepożądanych leków wiąże się z wielkością jego dawki. Mniejsze dawki poszczególnych składników preparatu, będącego kombinacją leków hipotensyjnych, zmniejszają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [1, 5, 11–18].

Kombinacje małych dawek leków hipotensyjnych, składające się z inhibitora konwertazy angiotensyny oraz leku moczopędnego, charakteryzują się wzajemnie uzupełniającymi się mechanizmami działania, a działanie hemodynamiczne tych leków może mieć efekt addytywny. Diuretyki zmniejszają objętość krwi krążącej, aktywując układ kompensacyjny renina-angiotensyna, natomiast inhibitory ACE (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), bloku-

jąc enzym konwertujący przekształcający AI do AII, zmniejszając opór obwodowy. Utrata potasu związana ze stosowaniem diuretyku może być kompensowana przez oszczędzające potas działanie inhibitora ACE.

Korzyści wynikające z tego sposobu leczenia nadciśnienia tętniczego podkreślają najnowsze zalecenia WHO oraz Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ISH, *International Society of Hypertension*) [1, 3, 5].

Preparat stanowiący kombinację bardzo małych dawek dwóch leków hipotensyjnych, zawierający 2 mg peryndoprylu (inhibitor ACE) oraz 0,625 mg indapamidu (nietiazydowy lek moczopędny), cechują wszystkie wymienione wcześniej zalety. Zastosowanie tego preparatu pozwoliło na uzyskanie normalizacji wartości ciśnienia tętniczego u 80% chorych po 12 tygodniach leczenia, a u 84% chorych — po roku leczenia. W tym samym czasie wykazano bardzo dobrą, porównywalną do placebo, tolerancję leczenia, z częstością działań niepożądanych 18,8% w grupie otrzymującej badany lek i 19,7% w grupie otrzymującej placebo [14–16, 18, 19].

Celem niniejszego badania była ocena skuteczności i tolerancji preparatu Noliprel u chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i/lub chorobą niedokrwinną serca i/lub niewydolnością nerek.

Material i metody

Badanie miało charakter wielośrodkowej próby otwartej o zasięgu ogólnopolskim. Zakwalifikowano do niego 489 chorych w wieku 18–70 lat, obu płci, u których potwierdzono rozpoznanie nadciśnienia tętniczego łagodnego lub umiarkowanego ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca i/lub cukrzycą typu 2 i/lub niewydolnością nerek.

Przeprowadzono je w 30 poradniach specjalistycznych — kardiologicznych, diabetologicznych i nefrologicznych. Badanie uzyskało zgodę regionalnych komisji bioetycznych oraz zostało zarejestrowane w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych (CEBK), a chorzy wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w nim.

Do badania włączono chorych z niedawno rozpoznaniem nadciśnieniem lub chorych, którzy wcześniej przyjmowali leki hipotensyjne, ale przerwali leczenie z powodu niewystarczającej skuteczności lub złej tolerancji.

Kryteria włączenia do próby dotyczące chorób współistniejących były następujące:

— choroba niedokrwinną serca — rozpoznana od co najmniej 6 miesięcy i potwierdzona angiograficznie (≥ 70 -procentowe zwężenie przynajmniej

jednej z głównych tętnic wieńcowych), przebyty udokumentowany zawał serca lub typowy wywiad bólów wieńcowych i dodatnia próba wysiłkowa;

— cukrzyca typu 2 — rozpoznana od co najmniej 6 miesięcy, leczona dietą i/lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi i/lub dodatkowo insuliną;

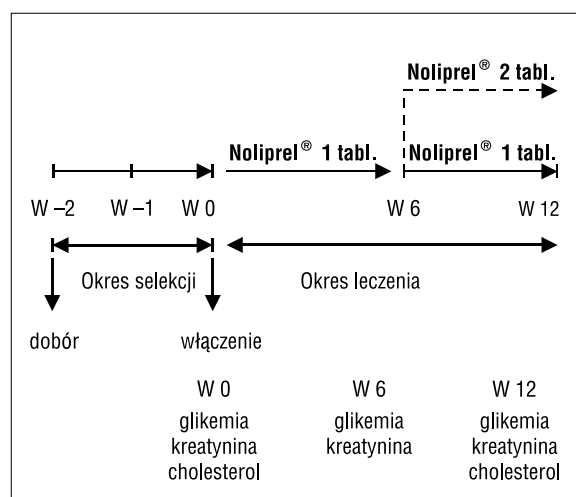
— niewydolność nerek — rozpoznana od co najmniej 3 miesięcy, ze stężeniem kreatyniny w granicach od 133 mmol/l (1,5 mg/dl) do 221 mmol/l (2,5 mg/dl).

Przyjęto następujące kryteria wykluczające udział w badaniu: rozpoznanie innej postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego, ciężkie nadciśnienie, przebyty zawał serca lub udar mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilna choroba niedokrwinną serca, niewydolność serca, komorowe zaburzenia rytmu serca, cukrzyca typu 1 lub niewyrównana cukrzyca typu 2, ostra niewydolność nerek, hipokaliemia ($\leq 3,4$ mmol/l) oraz inne choroby mogące wpływać na przebieg badania i interpretację wyników.

Badanie składało się z dwóch faz: 2-tygodniowego okresu selekcji i 12-tygodniowego okresu aktywnego leczenia badanym lekiem (ryc. 1).

Okres selekcji obejmował 3 cotygodniowe wizyty, podczas których dokonywano pomiarów ciśnienia tętniczego. W fazie selekcji chorzy nie przyjmowali leków hipotensyjnych, jednak dozwolono stosowanie leków β -adrenolitycznych lub antagonistów wapnia, gdy podawano je wcześniej (przez co najmniej 6 miesięcy) z innych powodów niż nadciśnienie tętnicze. Jeżeli w czasie badania zachodziła konieczność modyfikacji terapii tymi lekami, chorego wyłączano z badania.

Okres leczenia aktywnego obejmował 2 wizyty kontrolne — po 6 i po 12 tygodniach.



Rycina 1. Schemat badania

Figure 1. Schema of the study

W okresie pierwszych 6 tygodni terapii chorzy otrzymywali preparat Noliprel (peryndopryl w dawce 2 mg, indapamid w dawce 0,625 mg) w dawce 1 tabletki dziennie. Jeśli po 6 tygodniach leczenia stwierdzano wartości DBP w zakresie 95–109 mm Hg dla chorych na cukrzycę, oraz 100–109 mm Hg dla pozostałych chorych, wówczas zwiększano dawkę dobową leku do 2 tabletek (2 tabletki raz dziennie).

Podczas każdej wizyty dokonywano 3 pomiarów ciśnienia tętniczego, zawsze na tym samym ramieniu i w tej samej kolejności:

— pomiar pierwszy — w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku w tej pozycji;

— pomiar drugi — w pozycji siedzącej, po upływie 2 minut od poprzedniego pomiaru;

— pomiar trzeci — w pozycji stojącej, po upływie 1 minuty od przyjęcia tej pozycji.

Z wartości ciśnienia tętniczego uzyskanych w pomiarach pierwszym i drugim w pozycji siedzącej obliczano średnią arytmetyczną.

Normalizację ciśnienia tętniczego definiowano jako obniżenie wartości DBP < 85 mm Hg u chorych na cukrzycę, a < 90 mm Hg — u pozostałych chorych.

Ponadto dla celów tego badania oceniano częstość obniżenia DBP o co najmniej 10 mm Hg.

Ocenę tolerancji leczenia przeprowadzano na podstawie analizy działań niepożądanych zgłaszanych spontanicznie przez chorych lub w odpowiedzi na zadawane pytania podczas wizyt po 6 i 12 tygodniach. Za działanie niepożądane przyjęto każdą szkodliwą i niezamierzoną reakcję na lek, która wystąpiła po jego podaniu. Bezpieczeństwo leczenia oceniano także na podstawie wyników następujących badań laboratoryjnych: stężenia w surowicy krwi potasu, glukozy, cholesterolu całkowitego, kreatyniny oraz klirensu kreatyniny u chorych z niewydolnością nerek. Badania te wykonywano wyjściowo, po 6 tygodniach i na zakończenie 12-tygodniowej terapii.

Tolerancję leczenia oceniano zgodnie z następującymi, przyjętymi dla celów niniejszego badania kryteriami:

— tolerancja bardzo dobra — brak działań niepożądanych;

— tolerancja dobra — działanie niepożądane o niewielkim nasileniu, przejściowe, ustępujące bez interwencji terapeutycznej;

— tolerancja słaba — działanie niepożądane o dużym nasileniu i/lub utrzymujące się w czasie i/lub wymagające leczenia objawowego, i/lub powodujące konieczność okresowego odstawienia leku;

— brak tolerancji — działanie niepożądane powodujące konieczność odstawienia leku na stałe.

W dniu ostatniej wizyty chorzy dokonywali własnej oceny tolerancji leczenia.

Ocenę współpracy chorego przeprowadzano podczas wizyt po 6 i 12 tygodniach leczenia na podstawie zwrotu wszystkich otrzymanych opakowań leku oraz liczby niewykorzystanych tabletek. Wskaźnik współpracy chorego wyliczano jako stosunek procentowy liczby tabletek przyjętych przez chorego do liczby tabletek, którą chory powinien przyjąć podczas określonego czasu leczenia (liczba dni kuracji \times liczba tabletek/d.).

Wyniki badań analizowano zgodnie z zasadą „*intention to treat*”, czyli u chorych włączonych do próby klinicznej, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę dobową leku.

Do oceny istotności statystycznych wykorzystano:

— dla zmiennych mierzalnych (zależnie od rozkładów oraz równości wariancji) dla prób niepowiązanych — test t-Studenta, test Cohrana-Coxa oraz test Wilcozona (Manna-Whitneya); dla prób powiązanych — test t-Studenta i test rangowych znaków (Wilcozona dla prób powiązanych);

— dla zmiennych jakościowych — test χ^2 oraz dokładny test Fishera.

Wnioskowanie statystyczne przeprowadzano z wykorzystaniem dwustronnych testów istotności opartych na 5-procentowym poziomie istotności.

Wyniki

W badaniu wzięło udział 489 chorych z nadciśnieniem tętniczym w wieku 19–72 lat, średnia wieku wyniosła 56,8 lat. W tabeli I przedstawiono charakterystykę badanej populacji. Chorobą towarzyszącą nadciśnieniu tętniczemu była choroba niedokrwienna u 249 chorych, cukrzyca typu 2 u 241 osób i/lub niewydolność nerek u 73 chorych.

Badanie ukończyło 465 chorych (95%). Przyczyny wcześniejszego zakończenia badania przez 24 cho-

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji

Table I. Characteristics of the examined population

	Liczba chorych	(%)
Płeć (mężczyźni/kobiety)	270/219	(55/45)
Choroba niedokrwienna serca	249	
Cukrzyca typu 2	241	(49)
Niewydolność nerek	73	(15)
Hipercholesterolemia	288	(59)
Średni czas trwania nadciśnienia	4,7 lat	
Terapia lekami β -adrenolitycznymi lub z grupy antagonistów wapnia	200	(41)

Tabela II. Wpływ leczenia Noliprelem na średnie wartości ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) (średnie \pm SD w mm Hg)**Table II.** Influence of the Noliprel treatment on mean value of systolic and diastolic blood pressure (mean \pm SD mm Hg)

		Wyjściowo	6 tygodni	12 tygodni
Populacja ogólna	SBP	158 \pm 10	141 \pm 12**	137 \pm 11**
	DBP	97 \pm 5	88 \pm 8**	85 \pm 7**
Choroba niedokrwienna	SBP	157 \pm 9	141 \pm 12**	138 \pm 10**
	DBP	98 \pm 5	89 \pm 8**	86 \pm 7**
Cukrzyca	SBP	159 \pm 9	142 \pm 12**	137 \pm 11**
	DBP	96 \pm 6	88 \pm 7**	85 \pm 7**
Niewydolność nerek	SBP	158 \pm 10	141 \pm 15**	137 \pm 10**
	DBP	99 \pm 4	89 \pm 9**	85 \pm 5**

SBP, ciśnienie tętnicze skurczowe, DBP, ciśnienie tętnicze rozkurczowe, **p < 0,01 wyjściowo vs. 6 tygodni, wyjściowo vs. 12 tygodni

rych były następujące: błędne włączenie do badania — 4 chorych, pogorszenie kontroli nadciśnienia — 2, wycofanie zgody na udział w badaniu — 2, zdarzenia niepożądane — 1, czynniki niezwiązane z badaniem i inne — 15 chorych.

Przez cały okres trwania badania 84% chorych przyjmowało Noliprel w dawce 1 tabletka na dobę, a u 16% chorych po 6 tygodniach leczenia zwiększono dawkę do 2 tabletek na dobę.

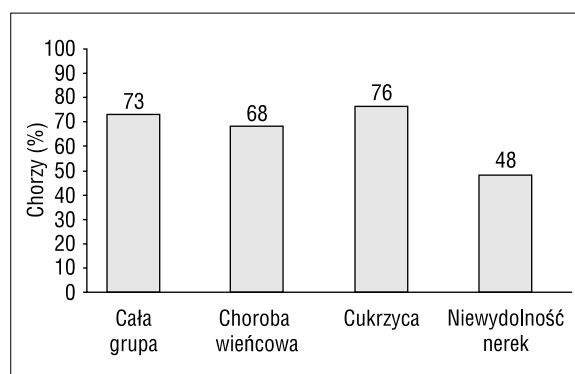
W tabeli II ujęto średnie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) i DBP rejestrowane wyjściowo, po 6 i 12 tygodniach leczenia w całej badanej populacji oraz w badanych podgrupach. Na zakończenie 12-tygodniowej terapii średnia redukcja SBP w całej populacji wynosiła 21 ± 11 mm Hg, w grupie chorych z chorobą niedokrwienną — 19 ± 11 mm Hg, na cukrzycę — 22 ± 12 mm Hg i niewydolnością nerek — 21 ± 11 mm Hg. Natomiast średnia redukcja DBP w całej populacji wynosiła 12 ± 8 mm Hg, u pacjentów z chorobą niedokrwienną — 12 ± 7 mm Hg, u chorych na cukrzycę — 11 ± 8 mm Hg oraz w grupie chorych z niewydolnością nerek — 14 ± 6 mm Hg.

Po 6 tygodniach leczenia uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego, definiowaną jako obniżenie DBP < 85 mm Hg dla chorych na cukrzycę i < 90 mm Hg dla pozostałych pacjentów, w populacji ogólnej u 54% chorych, a u chorych na cukrzycę u 57% chorych. Po 12 tygodniach leczenia odsetek osób, u których osiągnięto cel leczenia, był wyższy i wynosił odpowiednio: 73% w populacji ogólnej i 76% u chorych na cukrzycę. Rycina 2 przedstawia rezultaty uzyskane w poszczególnych podgrupach pacjentów. U 80,1% chorych uzyskano normalizację ciśnie-

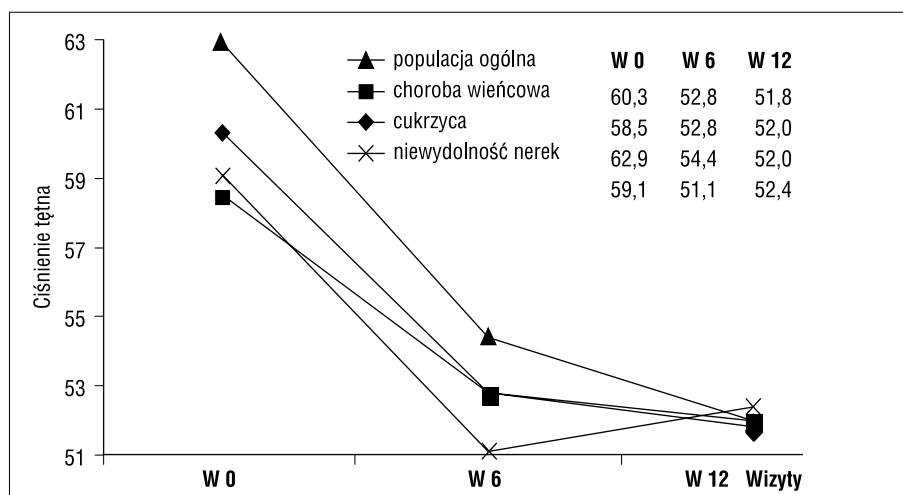
nia tętniczego lub DBP o co najmniej 10 mm Hg. Zarówno w całej badanej populacji, jak i w poszczególnych grupach uzyskano znamiennej redukcję ciśnienia tętna (ryc. 3).

Skuteczność terapii Noliprelem lekarze leczący ocenili w 93% przypadków jako bardzo dobrą lub dobrą, a jedynie w 1% jako słabą.

Tabele III i IV przedstawiają zmiany stężenia w surowicy krwi glukozy, cholesterolu, kreatyniny oraz potasu. Zarówno w całej badanej populacji, jak i w różnych badanych grupach ryzyka stężenie glukozy, cholesterolu, kreatyniny i potasu nie ulegało istotnej statystycznie zmianie. Zwraca uwagę fakt, że wyniki badań kontrolnych w trakcie leczenia Noliprelem były praktycznie identyczne jak wyjściowo. Klirens kreatyniny, oceniany u chorych z niewydolnością nerek wstępnie, po 6 i 12 tygodniach wynosił odpowiednio $44,8 \pm 11,8$ ml/min, $44,3 \pm 10,9$ ml/min



Rycina 2. Skuteczność terapii po 12 tygodniach leczenia
Figure 2. Efficacious of the 12-weeks treatment



Rycina 3. Ciśnienie tętna (wartość średnia)

Figure 3. Pulse pressure (mean value)

i $44,9 \pm 12,8$ ml/min. Jedynie 5 chorych (1%) wymagało suplementacji potasu w 12 tygodniu terapii.

Działania niepożądane wystąpiły u 29 chorych. Tylko u 1 chorego wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane, gdyż pacjenta tego hospitalizowano z powodu wzrostu ciśnienia tętniczego do 220/120 mm Hg i towarzyszących objawów niepokoju. U pozostałych chorych najczęstszą dolegliwością był kaszel, stwierdzany u 12 pacjentów. Na rycinie 4 przedstawiono ocenę tolerancji leczenia dokonaną przez lekarza i chorego. Według 98% lekarzy tolerancja preparatu Noliprel była bardzo dobra lub dobra; również jako bardzo dobrą lub dobrą oceniło ją 99% chorych.

Dyskusja

Doświadczenia ostatnich lat wykazały, że skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, w celu zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych powinno uwzględniać nie tylko obniżenie wartości ciśnienia, ale także zapobieganie powikłaniom narządowym oraz korekcję innych czynników ryzyka rozwoju chorób układu krążenia [4–6]. Niestety, badania randomizowane kontrolowane z użyciem placebo, oceniające skuteczność hipotensyjną leków reprezentujących różne grupy terapeutyczne wykazały, że odsetek chorych ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym

Tabela III. Wpływ Noliprelu na wartości stężenia glukozy w surowicy na czczo oraz cholesterolu

Table III. Influence of Noliprel on serum glucose and cholesterol level in serum

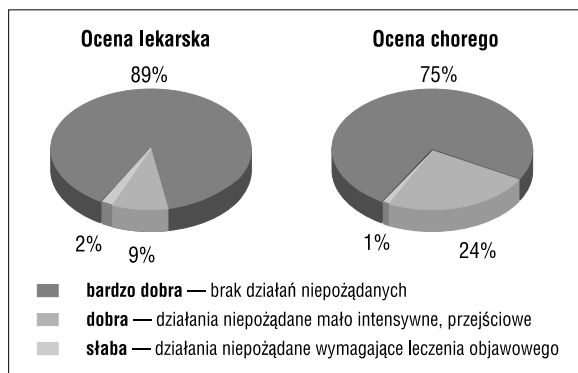
	W 0	W 6	W 12
Glukoza [mmol/l]			
Populacja ogólna	$6,8 \pm 2,4$	$6,8 \pm 2,5$	$6,9 \pm 2,7$
Choroba niedokrwienna	$6,1 \pm 1,7$	$6,2 \pm 2,1$	$6,1 \pm 1,9$
Cukrzyca	$8,3 \pm 2,6$	$8,2 \pm 2,9$	$8,4 \pm 3,0$
Niewydolność nerek	$5,9 \pm 1,8$	$5,8 \pm 1,6$	$5,8 \pm 1,4$
Cholesterol [mmol/l]			
Populacja ogólna	$5,8 \pm 1,2$		$5,8 \pm 1,1$
Choroba niedokrwienna	$5,8 \pm 1,2$		$5,8 \pm 1,2$
Cukrzyca	$5,6 \pm 1,2$		$5,7 \pm 1,1$
Niewydolność nerek	$6,2 \pm 1,5$		$6,1 \pm 1,4$

W 0, badanie wyjściowe, W 6, badanie po 6 tygodniach, W 12, badanie po 12 tygodniach

Tabela IV. Wpływ Noliprelu na stężenie kreatyniny oraz potasu w surowicy krwi**Table IV.** Influence of Noliprel on creatinine and potassium in serum level

	W 0	W 6	W 12
Kreatynina [mmol/l]			
Populacja ogólna	93,2 ± 38,0	93,5 ± 37,7	93,7 ± 36,8
Choroba niedokrwienna	82,2 ± 20,7	83,9 ± 23,3	84,1 ± 23,3
Cukrzyca	84,3 ± 26,7	85,0 ± 25,7	84,2 ± 24,1
Niewydolność nerek	168,9 ± 30,0	167,9 ± 26,7	167,7 ± 31,6
Potas [mmol/l]			
Populacja ogólna	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,5 ± 0,5
Choroba niedokrwienna	4,5 ± 0,4	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,5
Cukrzyca	4,6 ± 0,4	4,5 ± 0,4	4,4 ± 0,4
Niewydolność nerek	4,7 ± 0,5	4,7 ± 0,5	4,8 ± 0,5

W 0, badanie wyjściowe, W 6, badanie po 6 tygodniach, W 12, badanie po 12 tygodniach

**Rycina 4.** Ocena tolerancji leczenia**Figure 4.** Evaluation of tolerance of the treatment

niczym nie przekracza 30–60%, niezależnie od zastosowanego w monoterapii leku [1, 3, 20–22]. Zupełnie nową metodą, mającą na celu poprawę skuteczności leczenia, jest wykorzystywanie preparatów zawierających dwa leki hipotensyjne w dawkach zredukowanych w stosunku do standardowych dawek stosowanych w monoterapii. Taka forma terapii pozwala wpłynąć na więcej niż jeden patomechanizm nadciśnienia tętniczego. Noliprel jest właśnie taką kombinacją leków, która zawiera peryndopryl w dawce 2 mg (połowa zwykłej dawki) oraz indapamid w dawce 0,625 mg. Dotychczas opublikowane dane dowodzą jego skuteczności w grupie chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Noliprel powodował normalizację ciśnienia tętniczego u większej liczby chorych (74–83%) niż stosowane dla porównania placebo, atenolol, losartan, czy irbesartan [16, 18, 19]. Badanie autorów niniejszego artykułu miało charak-

ter otwarty i nie uwzględniało terapii kontrolnej, jednak aż u 80,1% chorych uzyskano redukcję DBP do wartości < 90 mm Hg (u chorych na cukrzycę < 85 mm Hg) lub obniżenie DBP o co najmniej 10 mm Hg. Skuteczność terapii Noliprelem aż 93% lekarzy oceniło bardzo pozytywnie, czyli bardzo dobrze lub dobrze.

Nadciśnienie tętnicze współistniejące z innymi chorobami, takimi jak cukrzyca czy choroba niedokrwienna serca, dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i z tego powodu wymaga szczególnej troski. W wytycznych postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym, opracowanych przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe oraz organizacje, podkreśla się potrzebę doboru terapii uwzględniającej indywidualne ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta oraz choroby współistniejące. Dlatego też autorzy podjęli badania nad skutecznością i tolerancją preparatu Noliprel u chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącą cukrzycą i/lub chorobą niedokrwienną serca, i/lub niewydolnością nerek.

W dotychczasowych publikacjach można znaleźć informacje na temat stosowania kombinacji bardzo małych dawek peryndoprylu i indapamidu w grupie chorych z niewydolnością nerek. Meyrier i wsp. stosowali tego rodzaju preparat u 26 chorych na nadciśnienie tętnicze ze współistniejącą przewlekłą niewydolnością nerek, uzyskując skuteczną redukcję ciśnienia u 81% chorych, a normalizację ciśnienia — u 65% chorych, bez pogorszenia czynności nerek [12]. W pracy autorów grupa chorych z niewydolnością nerek była bardziej liczna (73 chorych), a uzyskane rezultaty — podobne. Warto podkreślić, że stężenie

kreatyniny i potasu oraz klirens kreatyniny kontrolowane w czasie badania nie zmieniły się. Te obserwacje kliniczne są zgodne z wynikami wcześniejszych badań eksperymentalnych przeprowadzonych na szczurach, w których wykazano istotne rozszerzenie naczyń nerkowych bez znamienego wpływu na czynność nerek [23].

W badaniach DIS (*Diagnostic Interview Survey*) i UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) stwierdzono, że czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca w cukrzycy są: zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu oraz nadciśnienie tętnicze [8, 9, 24]. Natomiast w badaniu HOT u chorych na cukrzycę obniżenie DBP < 80 mm Hg, zamiast < 90 mm Hg, wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 66% [10]. W grupie chorych na cukrzycę, uczestniczących w badaniu autorów, zgodnie z wytycznymi VI raportu INC za kryterium normalizacji ciśnienia przyjęto obniżenie DBP < 85 mm Hg. Mimo tych wysokich wymagań okazało się, że Noliprel powodował normalizację ciśnienia aż u 76% chorych na cukrzycę w porównaniu z 73% pozostałych chorych. Badanie ADVANCE (*Action in diabetes and vascular disease — preterax and diamicron MR controlled evaluation*), które obejmuje w ocenie prospektywnej populację 10 000 chorych na cukrzycę leczonych preparatem stanowiącym kombinację peryndoprylu/indapamidu w stałych, małych dawkach, wykaże, jaki jest wpływ takiej terapii na występowanie mikro- i makroangiopatii [25].

Wcześniejsze badania wskazywały, że preparat stanowiący kombinację stałych, małych dawek obu leków jest dobrze tolerowany. U chorych leczonych w sposób przedłużony przez rok tolerancja była podobna do tolerancji placebo [16], a działania niepożądane występowały z częstością zwykle mniejszą od 5% [14, 18]. Odsetek ten wśród poważnie chorych w próbie przeprowadzonej przez autorów wynosił 5,9%, a tylko u 1 osoby działania niepożądane były powodem odstawienia leku. Zdecydowana większość chorych (99%) oraz lekarzy (98%) oceniła tolerancję leku pozytywnie.

W praktyce klinicznej nadciśnienie tętnicze często współistnieje z innymi zaburzeniami, takimi jak: hiperlipidemie, otyłość, insulinooporność czy cukrzyca, determinującymi zwiększoną chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dlatego leki przeciwnadciśnieniowe powinny być co najmniej neutralne w stosunku do tych zaburzeń metabolicznych. We wszystkich badanych przez autorów populacjach kontrolne badania laboratoryjne stężenia glukozy oraz cholesterolu utrzymywały się na poziomie identycznym jak wyjściowo — dotyczyło to także chorych na cukrzycę.

Działanie leków moczopędnych wiąże się z możliwością występowania hipokaliemii. Leki z grupy inhibitorów ACE hamują wtórne zwiększone wydzielanie aldosteronu, wywołane stosowaniem diuretyków, chronią przed utratą potasu [11]. Znalazło to potwierdzenie w naszej obserwacji, gdyż jedynie 5 chorych wymagało dodatkowego zastosowania preparatów zawierających potas. U żadnego chorego nie wystąpiła hiperkaliemia, także w podgrupie pacjentów z niewydolnością nerek.

Dane z piśmiennictwa oraz przedstawione wyniki badań autorów przeprowadzonych w grupie chorych podwyższonego ryzyka, wskazują na dobrą skuteczność oraz tolerancję preparatu stanowiącego kombinację małych dawek inhibitora ACE i diuretyku. Potwierdzają one słuszność wytycznych terapeutycznych zawartych w standardach międzynarodowych oraz PTNT, wskazujących że jest to ważny element skutecznej i bezpiecznej terapii przeciwnadciśnieniowej pierwszego rzutu.

Wnioski

Noliprel jest lekiem skutecznym w leczeniu nadciśnienia tętniczego łagodnego lub umiarkowanego, dobrze tolerowanym i neutralnym metabolicznie, który stanowi bardzo wartościową opcję terapeutyczną u chorych z grupy wysokiego ryzyka z cukrzycą i/lub chorobą niedokrwinną serca, i/lub niewydolnością nerek.

Streszczenie

Wstęp Nadciśnienie tętnicze u większości chorych współistnieje z innymi schorzeniami nasilającymi jego wpływ na zaburzenia czynności układu krążenia. U chorych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak: cukrzyca, choroba wieńcowa czy niewydolność nerek, uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego ma szczególne znaczenie. Udowodniono, że stopień zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w wyniku leczenia hipotensyjnego zależy od osiągniętych wartości ciśnienia tętniczego. Preparaty stanowiące kombinację leków hipotensyjnych w stałych, małych dawkach stworzyły nowe możliwości terapii nadciśnienia tętniczego. Głównym celem niniejszego badania była ocena skuteczności hipotensyjnej i tolerancji preparatu Noliprel (0,625 mg indapamidu i 2 mg peryndoprylu) w leczeniu chorych na nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane ze współistniejącą cukrzycą i/lub chorobą wieńcową, i/lub niewydolnością nerek.

Materiał i metody Badanie przeprowadzono jako wielośrodkową próbę, o zasięgu ogólnopolskim, w poradniach specjalistycznych.

Leczenie trwało 12 tygodni i poprzedzone było 2-tygodniowym okresem selekcji.

W okresie leczenia chorzy otrzymywali Noliprel w dawce 1 tabletki dziennie.

U chorych, u których po 6 tygodniach nie uzyskano dostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę Noliprelu zwiększono do 2 tabletek dziennie.

Po 12 tygodniach leczenia (wizyta W 12) badacze ocenili skuteczność i tolerancję zastosowanej terapii hipotensyjnej, a dodatkowo poproszono chorych o dokonanie subiektywnej oceny tolerancji leczenia.

Wyniki W badaniu wzięło udział 489 chorych na nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą wieńcową (51%) i/lub cukrzycą typu 2 (49%), i/lub niewydolnością nerek (15%).

Średnia redukcja ciśnienia tętniczego w całej populacji wyniosła 21/12 mm Hg ($p < 0,01$) i odpowiednio w grupie chorych z chorobą niedokrwienną — 19/12 mm Hg ($p < 0,01$), u chorych na cukrzycę — 22/11 mm Hg ($p < 0,01$) i 21/14 mm Hg u chorych z niewydolnością nerek.

U 80,1% pacjentów uzyskano redukcję ciśnienia tętniczego do wartości < 90 mm Hg (u chorych z cukrzycą < 85 mm Hg) lub Δ DBP ≥ 10 mm Hg.

W całej badanej populacji, jak również w poszczególnych grupach, uzyskano znamiennej redukcję ciśnienia tętna.

Zarówno w całej badanej populacji, jak i w grupach ryzyka stężenia glukozy, kreatyniny oraz cholesterolu nie uległy istotnym statystycznie zmianom. Jedynie 5 chorych (1%) wymagało suplementacji potasu w 12 tygodniu terapii.

Skuteczność terapii Noliprelem 93% lekarzy oceniło jako bardzo dobrą lub dobrą; 99% chorych i 98% lekarzy oceniło tolerancję leczenia jako bardzo dobrą i dobrą.

Wnioski U chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą wieńcową i/lub cukrzycą typu 2, i/lub niewydolnością nerek Noliprel stanowi bardzo interesującą opcję terapeutyczną, będąc lekiem skutecznym, dobrze tolerowanym i neutralnym metabolicznie.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, pacjenci poradni specjalistycznych, kombinacja niskich dawek leków hipotensyjnych

Nadciśnienie Tętnicze 2002, tom 6, nr 4, strony 243–252.

Piśmiennictwo

1. The Sixth Report on the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch. Intern. Med. 1997; 350: 757–764.
2. Rywik S. Wybrane problemy z epidemiologii nadciśnienia tętniczego. Medipress 1998; (supl. 7): 3–11.
3. Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertens. 1999; 17: 151–183.
4. Carretero O.A., Oparil S. Essential hypertension. Part II: Treatment. Circulation 2000; 101: 329–335.
5. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Nadciśnienie Tętnicze 2000; 4 (supl. B): 1–34.
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. 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.
8. Hanefeld M., Schmechel H., Schvanebeck U., Lindner J. and the DIS Group. Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: the Diabetes Intervention Study Experience. Diabetologica 1997; 40: S123–S124.
9. Turner R.C., Millns H., Neil H.A.W. i wsp. for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). BMJ 1998; 316: 823–828.
10. Hansson L., Zanchett 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.
11. Townsend R.R., Holland O.B. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for treatment of hypertension. Arch. Intern. Med. 1990; 150: 1175–1183.
12. Meyrier A., Dratwa M., Sennesael J. i wsp. Fixed low-dose perindopril-indapamide combination in hypertensive patients with chronic renal failure. Am. J. Hypertens. 1998; 11: 1087–1092.
13. Ambrosione E., Safar M., Degaute J.P. i wsp. Low-dose antihypertensive therapy with 1,5 mg sustained — release indapamide: results of randomized double blind controlled studies. J. Hypertens. 1998; 16: 1677–1684.
14. Mallion J.M., Chastang C., Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril/indapamide combination in essential hypertension. A randomized controlled study. Clin. Exp. Hypertens. 2000; 22: 23–32.
15. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H.H. i wsp. Fixed low-dose combination therapy in hypertension — a dose response study of perindopril and indapamide. J. Hypertens. 2000; 18: 317–325.
16. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. i wsp. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting

enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2000; 18: 327–337.

17. Rynkiewicz A. Preparaty zawierające dwie substancje hipotensyjne — różnice i podobieństwa. Nowe możliwości w wyborze leku pierwszego rzutu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 156–166.

18. Chanudet X., de Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril plus indapamide compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int. J Clin. Pract.* 2001; 55: 233–239.

19. Castaigne A., Chalmers J., Morgan T. i wsp. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: (7) 1097–1110.

20. Grzybowski A., Gruchała M., Bellwon J. i wsp. Skuteczność farmakologicznej terapii hipotensyjnej prowadzonej przez lekarzy pierwszego kontaktu w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2000; 4: 97–105.

21. Ruzicka M., Leenen F.H.H. Monotherapy versus combination therapy as first line therapy of uncomplicated arterial hypertension. *Drugs* 2001; 61: 943–954.

22. Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S. i wsp. The effect of prescribed daily dose frequency on patients medication compliance. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1881–1884.

23. Doucet J., Richard V., Hogue M. i wsp. Renal effects of combined treatment with low doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril and the diuretic/vasodilator indapamide in spontaneously hypertensive rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1996; 10: 186–191.

24. 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.

25. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in diabetes and vascular disease — preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia* 2001; 44: 1118–1120.