

Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego u pacjentów z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych: pozycja perindoprilu

Optimal blood pressure control in high-risk patients: the role of perindopril

Jarosław D. Kasprzak

II Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze stanowi najważniejszy globalny problem epidemiologiczny, przyczyniając się do około połowy przypadków incydentów wieńcowych i udarów mózgu. Według aktualnych wytycznych przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii najistotniejsze jest oszacowanie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, związanego z sytuacją kliniczną pacjenta i stopniem nadciśnienia.

Typowy polski pacjent coraz częściej jest obciążony wieloma czynnikami ryzyka krążeniowego i należy do grupy wysokiego zagrożenia.

We współczesnym rozumieniu skutecznego leczenia hipotensyjnego zakłada się uzyskanie trwałego efektu hipotensyjnego przy zachowaniu dobrej jakości życia, korygowanie zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych, a przede wszystkim — przedłużenie życia poprzez zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu incydentów wieńcowych, niewydolności serca oraz udarów. U większości pacjentów ze schorzeniami towarzyszącymi lub wysokim ryzykiem powikłań krążeniowych najkorzystniejszym wyborem może być lek blokujący układ renina–angiotensyna–aldosteron. W chorobie niedokrwiennej serca i innych sytuacjach wysokiego ryzyka krążeniowego szczególna rola przypada perindoprilowi, który oprócz silnego działania hipotensyjnego

wykazuje silne efekty przeciwmiażdżycowe, przeciwzakrzepowe i stabilizujące blaszki miażdżycowe. Udowodniono także możliwość zahamowania, a nawet regresji niezwapniałych blaszek miażdżycowych, podczas leczenia większą dawką perindoprilu. W niedawnej metaanalizie badań dotyczących nadciśnienia wykazano poprawę przeżycia wyłącznie w trzech badaniach z zastosowaniem perindoprilu, co czyni go jednym z preferowanych leków hipotensyjnych o bardzo dobrej tolerancji.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (2), 53–61

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, perindopril, powikłania krążeniowe, prewencja

ABSTRACT

Hypertension is the most important problem in global epidemiology, responsible for a half of coronary and stroke-related morbidity. According to current guidelines global cardiovascular risk assessment together with hypertension class plays a critical role in management decisions.

A typical Polish patient presents with multiple cardiovascular risk factors and belongs to the high-risk subset. Current understanding of effective hypotensive therapy includes a persistent blood pressure control, maintaining good quality of life and correction of hemodynamic and metabolic disorders, and especial-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak
II Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź
e-mail: kasprzak@ptkardio.pl

ly life-prolonging effect due to reduction of coronary disease, heart failure and stroke mortality. In the majority of patients with multiple comorbidities at high complications risk renin-angiotensin-aldosterone blocking agents may represent the most appropriate choice. Perindopril play a significant role in patients with coronary disease or multiple risk factors considering its antiatherosclerotic, antithrombotic and plaque stabilizing effects, including the potential to stop or revert the growth of intramural ar-

terial atheroma. A recent meta-analysis of antihypertensive trials revealed that only three of them resulted in total mortality reduction — all three including perindopril as the component of active arm. This presents the drug as the possible agent of choice within the class, considering its good tolerance during long-term treatment.

Choroby Serca i Naczyń 2011, 8 (2), 53–61

Key words: hypertension, perindopril, adverse cardiovascular events, prevention

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze stanowi najważniejszy globalny problem epidemiologiczny współczesnego świata, przyczyniając się do około połowy incydentów wieńcowych i udarów mózgu, niezależnie od strefy geograficznej i rozwoju ekonomicznego populacji. Częstość jego występowania w populacjach krajów wysoko uprzemysłowionych przekracza 20%. W Wielkiej Brytanii częstość nadciśnienia u osób w wieku 35–64 lat oceniano na 42% [1]. Według najnowszych danych amerykańskich [2] — opartych na danych *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2005–2008 — 33,5% dorosłych Amerykanów po 20. roku życia ma nadciśnienie, co odpowiada populacji 76,4 mln. Choć Stany Zjednoczone i Kanada [3] odniosły największy populacyjny sukces w zakresie kontroli nadciśnienia, doprowadzając do najkorzystniejszych w skali globalnej wskaźników świadomości choroby, wynoszących 80%, a leczenia hipotensyjnego — 71%, to nadal odsetek kontrolowanych pacjentów wynosi 50–60% [4, 5] spośród osób ze świadomością choroby. Wyniki przeprowadzonych w Polsce w 2002 roku badań w ramach programu NATPOL

III PLUS wykazały, że 29%, czyli ponad 8 milionów dorosłych mieszkańców Polski, choruje na nadciśnienie tętnicze. Częstość ta zwiększa się z wiekiem, stanowiąc 7% w grupie 18–39-latków i osiągając 58% wśród pacjentów w wieku emerytalnym [6]. Badanie WOBASZ [7] dostarczyło danych o częstości nadciśnienia w populacji w wieku 20–74 lat. Częstość ta wynosiła około 36% i była istotnie większa u mężczyzn (42,1%) niż u kobiet (32,9%). Optymalne wartości ciśnienia (< 120/80 mm Hg) stwierdzono jedynie u 12% mężczyzn i u 30% kobiet, a odsetki kontroli farmakologicznej — odpowiednio u 10% i u 16%. Dane z tego samego badania potwierdziły bardzo wysoką częstość występowania innych istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce: hipercholesterolemii u 67% mężczyzn i 64% kobiet [8], palenia tytoniu — u 42% mężczyzn i 25% kobiet [9], a cukrzycy — u 6,8% populacji (u mężczyzn 7,4% i u kobiet 6,2% [10]; dodatkowo 9,5% populacji z nieprawidłową glikemią na czczo), co powoduje, że typowy polski pacjent coraz częściej jest obciążony wieloma czynnikami ryzyka krążeniowego i należy do grupy wysokiego zagrożenia. Wpływa na to

także poprawa wyników leczenia typowych ciężkich powikłań nadciśnienia — zawału serca, niewydolności serca i udaru mózgu, co zwiększa liczebność populacji obciążonej tymi chorobami w wywiadzie wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

ZASADY LECZENIA HIPOTENSYJNEGO — WYTYCZNE 2011

Pacjenci z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym to nadal większość leczonej populacji, stanowiąca potencjalnie „łatwiejszą” grupę poddawaną terapii. Nadciśnienie tętnicze jest jednak chorobą, w której o sukces terapeutyczny nie jest łatwo — wskutek częstego braku świadomości choroby czy przekonania o potrzebie długotrwałego leczenia obciążonego możliwymi działaniami niepożądanymi. Zgodnie z opublikowanymi w 2007 roku wytycznymi *European Society of Hypertension* (ESH) i *European Society of Cardiology* (ESC) [11] oraz ich aktualizacją wydaną przez ESH [12], a także niedawno opublikowanymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2011 [13], przy podejmowaniu decyzji o farmakoterapii decydujące znaczenie ma oszacowanie globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego

Tabela 1. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (zmodyfikowano wg wytycznych PTNT 2011 [13])

Ocena kliniczna — czynniki ryzyka, skutki nadciśnienia tętniczego	Ciśnienie wysokie prawidłowe (ciśnienie skurczowe 130–139 lub rozkurczowe 85–89 mm Hg)	I stopień nadciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe 140–159 lub rozkurczowe 90–99 mm Hg)	II stopień nadciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe 160–179 lub rozkurczowe 100–109 mm Hg)	III stopień nadciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe \geq 180 lub rozkurczowe \geq 110 mm Hg)
Brak innych czynników ryzyka	Przeciętne ryzyko sercowo-naczyniowe	Niskie ryzyko dodane (< 4-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Umiarkowane ryzyko dodane (4-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Wysokie ryzyko dodane (5–8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)
1–2 czynniki ryzyka	Niskie ryzyko dodane (< 4-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Umiarkowane ryzyko dodane (4-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Umiarkowane ryzyko dodane (4-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Bardzo wysokie ryzyko dodane (> 8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)
3 lub więcej czynników ryzyka, cukrzyca, zespół metaboliczny, subkliniczne uszkodzenia narządowe*	Wysokie ryzyko dodane (5–8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Wysokie ryzyko dodane (5–8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Wysokie ryzyko dodane (5–8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Bardzo wysokie ryzyko dodane (> 8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)
Zależne od nadciśnienia choroby serca/ /mózgu/nerek/ /tętnic obwodowych lub zaawansowana retinopatia	Bardzo wysokie ryzyko dodane (> 8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Bardzo wysokie ryzyko dodane (> 8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Bardzo wysokie ryzyko dodane (> 8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)	Bardzo wysokie ryzyko dodane (> 8-proc. ryzyko zgonu/10 lat)

*Do subklinicznych uszkodzeń narządowych należą: przerost lewej komory serca, pogrubienie kompleksu *intima-media* lub miażdżyca tętnic szyjnych, zaburzenia funkcji nerek i wskaźnik kostka–ramię < 0,9

związanego z sytuacją kliniczną pacjenta i stopniem nadciśnienia (tab. 1). Rozpoczęcie farmakoterapii jest rekomendowane przy nadciśnieniu przekraczającym stopień I albo w sytuacjach związanych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem dodanym (rozumianym jako ryzyko zgonu krążeniowego > 5% wg skali SCORE lub > 20% ryzyka rozwoju choroby układu krążenia wg skali *Framingham* w perspektywie 10 lat). Warto podkreślić, że istnieją polskie dane (RAPORT-NT [14]) wskazujące, że w przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym niskie ryzyko dodane jest bardzo rzadkie (1%), podobnie jak umiarkowane (24%); dominują pacjenci z dodanym bardzo wysokim poziomem ryzyka (50%), a u pozostałych 25% poziom ryzyka dodanego ocenia się jako wysoki.

Ze względu na dostępne od niedawna dane dotyczące zjawiska „krzywej J”, czyli nadwyżki zdarzeń niepożądanych przy niskich docelowych wartościach ciśnienia tętniczego pod-

czas leczenia hipotensyjnego, dokonano modyfikacji celu leczenia [12, 13] u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krążeniowego — także z chorobą wieńcową lub cukrzycą. Uważa się, że rekomendowane wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia powinny się mieścić w zakresie 130–139/80–89 mm Hg (potencjalny, ale dyskusyjny wyjątek mogą stanowić pacjenci z nefropatią, u których niższe wartości ciśnienia mogą się wiązać z dodatkową ochroną nerek). Inaczej zdefiniowano również cel leczenia pacjentów po 80. roku życia — u części z nich satysfakcjonujące może być już obniżenie ciśnienia skurczowego do 150 mm Hg — wynika to z doświadczeń badania *HYPertension in the Very Elderly Trial* (HYVET) [15] z zastosowaniem perindoprilu i indapamidu, w którym za cel leczenia przyjęto wartości 150/80 mm Hg. Zatem w aktualnych wytycznych zachęca się do energicznego inicjowania farmakoterapii, nieco liberalizując

zarazem wartości docelowe, do jakich leczenie hipotensyjne powinno doprowadzić.

Współczesne rozumienie skutecznego leczenia hipotensyjnego zakłada kilka celów (tab. 2):

- uzyskanie trwałego efektu hipotensyjnego przy zachowaniu dobrej jakości życia;
- korygowanie zaburzeń hemodynamicznych i metabolicznych powiązane z rozwojem nadciśnienia tętniczego, do których niewątpliwie należą zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, insulinooporność, mikroalbuminuria oraz przerost mięśnia sercowego;
- przedłużenie życia przez zmniejszenie zachorowalności i umieralności z powodu incydentów wieńcowych, niewydolności serca oraz udarów mózgu.

W wytycznych z 2011 roku nadal wskazuje się 5 głównych klas leków, od których należy rozpoczynać leczenie nadciśnienia tętniczego. Są to:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*);
- antagoniści receptora angiotensyny, zwani sartanami (ARB, *antagonist receptor blockers*);
- antagoniści wapnia (CCA, *calcium channel antagonists*);
- antagoniści receptorów beta-adrenergicznych ([BB, *beta-blockers*] z preferencją dla wykazujących właściwości wazodylatacyjne) i
- leki moczopędne — diuretyki (preferowane tiazydopodobne, tj. in-dapamid lub chlortalidon).

Wymienione grupy leków w przypadku nadciśnienia niepowikłanego są uznawane za równoważne, jednak w praktyce wybór często podlega uwarunkowaniom związanym z charakterystyką demograficzną pacjenta (wiek, rasa), oczekiwaną długo-trwałością efektu hipotensyjnego, profilem i częstością działań niepożądanych i, wreszcie, sytuacją kliniczną pacjenta — schorzeniami towarzyszącymi (tab. 3). Siłę działania hipotensyjnego podstawowych leków uważa się za porównywalną, chociaż istnieją pewne odmienności w poszczególnych podgrupach pacjentów, na przykład dobrze znany jest fakt globalnie wyższej skuteczności hipotensyjnej inhibitorów ACE, BB, ARB u młodszych chorych. Należy jednak pamiętać o silnie wyrażonych pozahipotensyjnych efektach

Tabela 2. Cele leczenia hipotensyjnego w kontekście sytuacji klinicznej pacjenta

Czynniki ryzyka/ /historia choroby	Cele leczenia hipotensyjnego
Grupa I Bez czynników ryzyka	Skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego
Grupa II 1–2 czynniki ryzyka	Korekcja innych czynników ryzyka
Grupa III ≥ 3 czynniki ryzyka, zespół metaboliczny, subkliniczne powikłania narządowe lub cukrzyca	Przywrócenie prawidłowej struktury serca i naczyń
Grupa IV Choroby układu krążenia lub nerek zależne od nadciśnienia tętniczego	Pożądaný wpływ na choroby współistniejące

Tabela 3. Preferowane grupy leków I (I) i II (II) rzutu zależnie od sytuacji klinicznej pacjenta z nadciśnieniem tętniczym (zmodyfikowano na podstawie [13])

Stan kliniczny	Diuretyk	Beta-adrenolityk	Antagonista wapnia	Inhibitor ACE	Antagonista receptora angiotensyny	Antagonista aldosteronu
Przerost lewej komory serca				I	I	
Przebyty zawał serca		I		I	II	II
Niewydolność serca	II	I		I	II	II
Choroba niedokrwienności serca		I	II	I	II	
Utrwalone migotanie przedsionków		I	I			
Tachyarytmie		I				
Przebyty udar mózgu	I			II	I	
Zespół metaboliczny			II	I	I	
Cukrzyca	II		II	I	I	
Dna moczanowa					I	
Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku lub izolowane nadciśnienie skurczowe	I		I	II	II	
Nadciśnienie tętnicze u osób po 80. rż.	I			II		
Albuminuria/białkomocz			II	I	I	
Przewlekła choroba nerek				I	I	
Niewydolność nerek	II pętlowy			I	I	
Ciąża		II	II			
Zaburzenia potencji		II		I	I	
Astma oskrzelowa/COPD		I			I	
Jaskra		I				

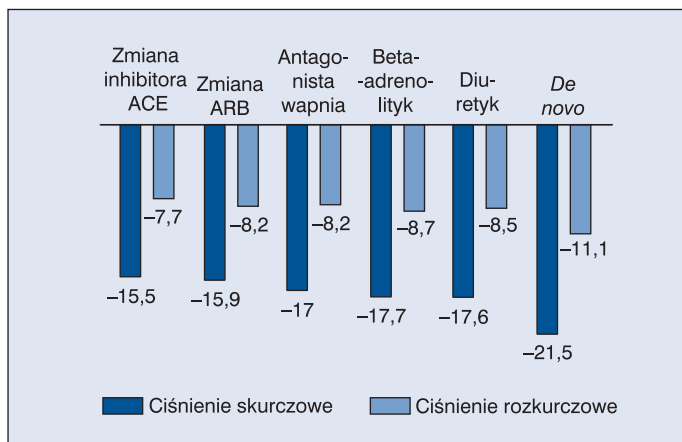
ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — konwertaza angiotensyny; COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) — przewlekła obturacyjna choroba płuc

ochronnych blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), obserwowanych chociażby w u badaniu HYVET u starszych pacjentów, w najbardziej wyrazistej formie w postaci zmniejszenia śmiertelności całkowitej o 21% (oprócz innych korzyści w postaci redukcji liczby udarów o 30%, redukcji liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych 23% i ograniczenia rozwoju niewydolności serca o 64%) [15]. Dla pełnego wykorzystania skuteczności nowoczesnych, dobrze tolerowanych leków hipotensyjnych ważne jest użycie dostępnych zakresów dawek — w przypadku perindoprilu zwiększenie dawki z 5 do 10 mg na dobę pozwala uzyskać podwojenie spadku ciśnienia uzyskanego w przypadku stosowania wstępnej dawki. Wykazano, że „przestawienie” pacjentów ze źle kontrolowanym ciśnieniem na perindopril pozwala uzyskać jego normalizację u 40% chorych [16]. Spójne wyniki uzyskano w dużym (8298 pacjentów) kanadyjskim badaniu obserwacyjnym CONFIDENCE (ryc. 1), w którym wykazano skuteczność leku także w grupach pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie lekami hipotensyjnymi z innych klas [17]. Oceniony w polskiej metaanalizie efekt hipotensyjny perindoprilu stosowanego w monoterapii można oszacować na $-27/-17$ mm Hg [18]. U większości pacjentów w celu jego uzyskania zalecana jest dawka 10 mg na dobę, zapewniająca też — zgodnie z danymi z programów badawczych — pełne działanie prewencyjne w zakresie miażdżycy i jej powikłań.

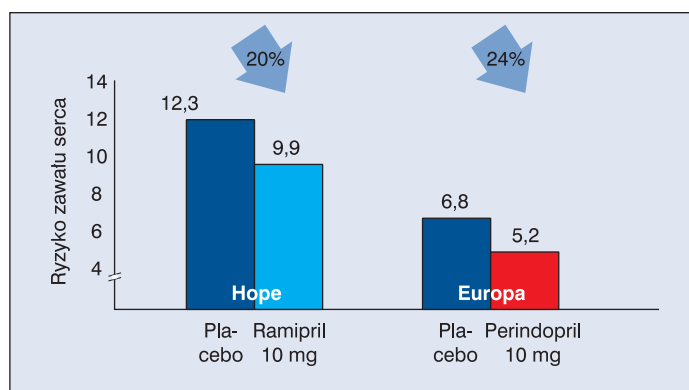
Jak wynika z tabeli 3, u większości pacjentów ze schorzeniami towarzyszącymi lub obciążonych wysokim ryzykiem powikłań krążeniowych najkorzystniejszym wyborem może

być lek blokujący układ RAA, przy czym największa liczba sprzyjających okoliczności klinicznych dotyczy inhibitorów ACE. Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi zwraca uwagę wskazanie jako preferowanych w chorobie niedokrwiennej serca perindoprilu i ramiprilu — jak wynika z danych dotyczących korzyści klinicznych, wynikających z programów *EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA) [19] i *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) [20] (ryc. 2), przy braku możliwości założenia efektu klasy w zakresie dodatkowych wartości prewencyjnych. Ze względu na szczególne korzyści płynące z ograni-

czenia wpływu angiotensyny II na serce i naczynia (tab. 4) inhibitory ACE odgrywają szczególnie istotną rolę w korygowaniu konsekwencji nadciśnienia w grupie pacjentów obciążonych wieloma czynnikami ryzyka lub uszkodzeniami naczyń czy przerostem lewej komory serca. Efekty przeciwmiażdżycowe i prewencyjne inhibitorów ACE zależą od różnorodnych mechanizmów — począwszy od natychmiastowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego i produkcji mediatorów stresu oksydacyjnego oraz wzrostu dostępności bradykininy i tlenu azotu, poprzez nieco opóźniony korygujący wpływ na hemostazę ze zmniejszeniem tendencji prozakrzepowej, po efekty długofalo-



Rycina 1. Badanie CONFIDENCE — efekt hipotensyjny perindoprilu u pacjentów nieleczonych i w grupach pacjentów leczonych uprzednio lekami z innych grup; ACE (angiotensin-converting enzyme) — konwertaza angiotensyny; ARB (antagonist receptor blocker) — antagonist receptora angiotensyny



Rycina 2. Prewencja zawału serca w badaniach EUROPA i HOPE (źródła: [16, 17]); *RRR (relative risk reduction) — redukcja ryzyka względnego

Tabela 4. Angiotensyna II — kluczowe ogniwo krążeniowych patomechanizmów prowadzących do powikłań nadciśnienia tętniczego

Zwiększone wychwyty i oksydacja cholesterolu frakcji LDL (makrofagi, śródbłonek)
Zwiększony odczyn zapalny (IL-6, TNF, MCP-1, ICAM)
Nasilone tworzenie rodników nadtlenkowych
Nasilone wzrost i migracja komórek mięśni gładkich naczyń
Nasilona degradacja macierzy (MMP) — destabilizacja blaszek miażdżycowych!
Aktywacja monocytów, makrofagów i płytek krwi
Stymulacja produkcji inhibitora aktywatora plazminogenu
Stymulacja apoptozy
Stymulacja przerostu i włóknienia lewej komory serca

LDL — *low-density lipoprotein*; IL-6 — interleukina 6; TNF (*tumor necrosis factor*) — czynnik martwicy nowotworów; MCP-1 — *monocyte chemotactic protein 1*; ICAM (*intercellular adhesion molecule*) — cząsteczka adhezji międzykomórkowej; MMP (*matrix metalloproteinase*) — metaloproteinaza macierzy pozakomórkowej

we, zależne od stabilizacji blaszek miażdżycowych i hamowania procesów migracji i proliferacji komórek ścian tętnic w procesie aterogenezy. Od niedawna jest możliwe bezpośrednio potwierdzenie tych eksperymentalnych obserwacji za pomocą echokardiografii wewnątrznacyniowej (IVUS, *intravascular ultrasound*). W badaniu *PERindopril'S Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by angiography and IntraVascular ultrasound Evaluation* (PERSPECTIVE) wykazano możliwość zahamowania [21], a nawet regresji [22] niezwapniałych blaszek miażdżycowych podczas leczenia większą dawką perindoprilu pacjentów z chorobą wieńcową z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego.

Przedmiotem intensywnej debaty w ostatnich kilku latach stały się metaanalizy dotyczące różnic w efektach klinicznych leczenia inhibitorami ACE i ARB. Elastyczne narzędzie, jakim jest metaanaliza, często pozwala na kreowanie spolaryzowanych opinii o właściwościach leków, jednak w tym przypadku ujawniła istotne fakty dotyczące różnic między tymi grupami leków, niepozwalające na traktowanie sartanów — leków o znakomitej tolerancji — jako „następców” czy „zastępców” inhibito-

rów ACE. Znaczące różnice farmakologiczne (brak wpływu sartanów na poprawę dostępności wazoprotekcyjnej bradykininy i ekspozowanie innych niż AT1, słabo poznanych typów receptora angiotensyny II na jej wysokie stężenia, co może prowadzić do efektów pozapalnych, stymulujących proliferację tkanek, gotowość zakrzepową i destabilizację blaszek miażdżycowych [23]) stanowią przynajmniej częściowe wytłumaczenie obserwowanych odmienności klinicznych. Sprowadzają się one do różnic we względnej sile ochrony przed częstszymi w polskiej populacji powikłaniami wieńcowymi w stosunku do prewencji udaru mózgu, choć niekiedy postulowano wręcz skłonność sartanów do zwiększania częstości zawałów serca. Obecnie akceptowane jest preferencyjne działanie inhibitorów ACE (ponownie — w najsilniejszym stopniu w odniesieniu do perindoprilu i ramiprilu [24]) w zakresie zapobiegania powikłaniom wieńcowym, przy potwierdzonym braku efektu ochronnego sartanów (także nowszych molekuł, jak telmisartan czy walsartan) wobec zawału serca. Zatem, w świetle wytycznych PTNT, w bardzo licznej grupie pacjentów z grupy wysokiego

ryzyka wieńcowego w pierwszym rzucie powinny być rekomendowane perindopril lub ramipril [13], a w przypadku stanu po zawale lub niewydolności serca — dowolny inhibitor ACE. Grupa wysokiego ryzyka powikłań wieńcowych może stanowić ponad połowę populacji niedostatecznie leczonych pacjentów w Polsce [14]. Efekt protekcyjny sartanów jest, z kolei, silniej wyrażony w stosunku do ryzyka udaru, w odniesieniu do którego dane dotyczące monoterapii inhibitorami ACE są mniej liczne.

POŁĄCZENIA LEKÓW HIPOTENSYJNYCH ZALECANE W TERAPII SKOJARZONEJ

Zarówno w nowych wytycznych europejskich, jak i w polskich silny akcent położono na coraz większą rolę leczenia skojarzonego — kombinacji małych dawek 2 leków hipotensyjnych, zalecanych w nadciśnieniu II i III stopnia, gdy konieczne jest obniżenie ciśnienia tętniczego o co najmniej 20/10 mm Hg. Ta strategia leczenia może zwiększać szansę szybkiego osiągnięcia celu terapii o 20%, jak sugerują badania dotyczące tak zwanego algorytmu STITCH (*Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension*) [25], opartego na kombinacji leku hamującego wpływ układu RAA z diuretykiem jako pierwszego i drugiego (w zwiększonej dawce) etapu leczenia. Podkreśla się także korzyści wynikające ze stosowania stałych połączeń 2 leków hipotensyjnych (leki złożone), poprawiających współpracę pacjenta i zwiększających komfort prowadzenia terapii. Należy zwrócić uwagę, że mimo dostępnej w Polsce dużej liczby leków stanowiących kombinacje 2 preparatów jedynie nieliczne spełniają kryteria zawiązujące

dotyczące leków preferowanych, według wytycznych PTNT 2011. Na przykład, jedyne stałe połączenie zawierające diuretyk tiazydopodobny stanowi kombinacja perindopril–indapamid; nieco bogatszy jest wybór połączeń dihidropirydynowych CCA (amlodipina, felodipina) z inhibitorami ACE lub sartanami (perindopril, ramipril, lisinopril, walsartan, telmisartan).

Nie wszystkie połączenia leków zalecanych do rozpoczynania terapii hipotensyjnej są równie skuteczne. Część z nich może prowadzić do sumowania działań niepożądanych (np. BB + niedihidropirydynowi CCA). Tę zasadę można też odnieść do łączenia inhibitorów ACE oraz ARB. Do niedawna była to kombinacja, po którą chętnie sięgano z przeznaczeniem dla pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą czy obciążonych ryzykiem rozwoju nefropatii. W badaniu *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* (ONTARGET) [26] nie wykazano jakichkolwiek korzyści wynikających z łączenia przedstawiciela ARB — telmisartanu — z przedstawicielem inhibitorów ACE — ramiprilem, wiązało się natomiast z ryzykiem działań niepożądanych, w tym niewydolności nerek, hiperkaliemii i nadmiernych spadków ciśnienia tętniczego. Inne połączenie lekowe, które z racji zwiększonego potencjału diabetogennego nie jest zalecane, to BB/diuretyk.

Jakie połączenia zatem się preferuje? Ponieważ korzyści z terapii skojarzonej są możliwe do osiągnięcia dzięki wykorzystaniu odmiennych mechanizmów działania różnych grup leków, zapewniających ich synergiczne działanie, to najbardziej zalecane w najnowszych wytycznych [12, 13] połączenia stanowią:

- leki blokujące układ RAA (inhibitory ACE, ARB) z CCA tiazydopodobnymi lub tiazydowymi;
- leki blokujące układ RAA z CCA.

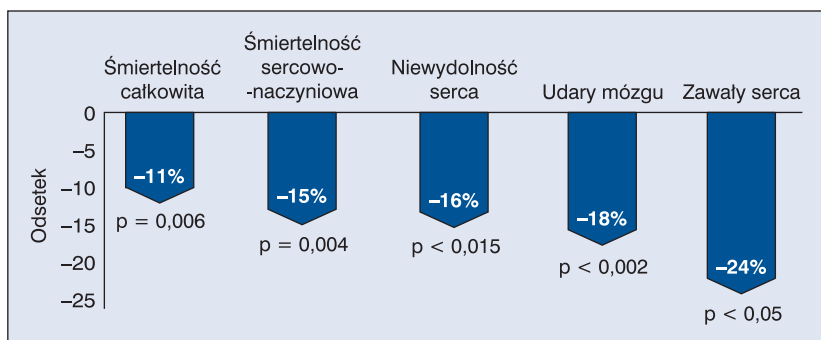
Częstym skojarzeniem, nie najsilniejszym pod względem synergizmu działania hipotensyjnego, ale zapewniającym bardzo dużą ochronę w niewydolności serca, jest połączenie inhibitora ACE (w przypadku jego nietolerancji — sartanu) z BB.

Szczególne skuteczne zestawienie to inhibitory ACE w połączeniu z CCA. W bardzo ważnym dla rozwoju terapii hipotensyjnej badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) porównano losy pacjentów leczonych amlodipiną i perindoprilem w porównaniu z grupą leczoną atenololem z bendroflumetiazidem. W grupie 19 257 chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdzono, przy podobnej redukcji ciśnienia tętniczego, 10-procentowe obniżenie ryzyka głównego punktu końcowego (zawału niezakończonego zgonem lub zgonu z powodu choroby wieńcowej; współczynnik ryzyka [HR, hazard ratio] 0,90; 95-proc. przedział ufności [CI, confidence interval]: 0,79–1,02; $p = 0,1052$), obniżenie ryzyka udaru o 23% (0,77; 95% CI: 0,66–0,89; $p = 0,0003$), zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i liczby związanych z nimi procedur o 16% (HR 0,84; 95% CI: 0,78–0,90; $p < 0,0001$) oraz znamiennej redukcję śmiertelności ogólnej o 11% (HR 0,89; 95% CI: 0,81–0,99; $p = 0,025$). Ponadto stwierdzono ograniczenie liczby nowych przypadków cukrzycy o 33% i rozwoju niewydolności nerek u pacjentów przyjmujących inhibitor ACE z CCB — o 15% [27]. W badaniu tym wykazano celowość preferowania nowszych grup leków, a jego wyniki umożliwiły spojrzenie na terapię hipotensyjną w perspektywie wykraczającej poza obniżenie ciśnienia tętniczego.

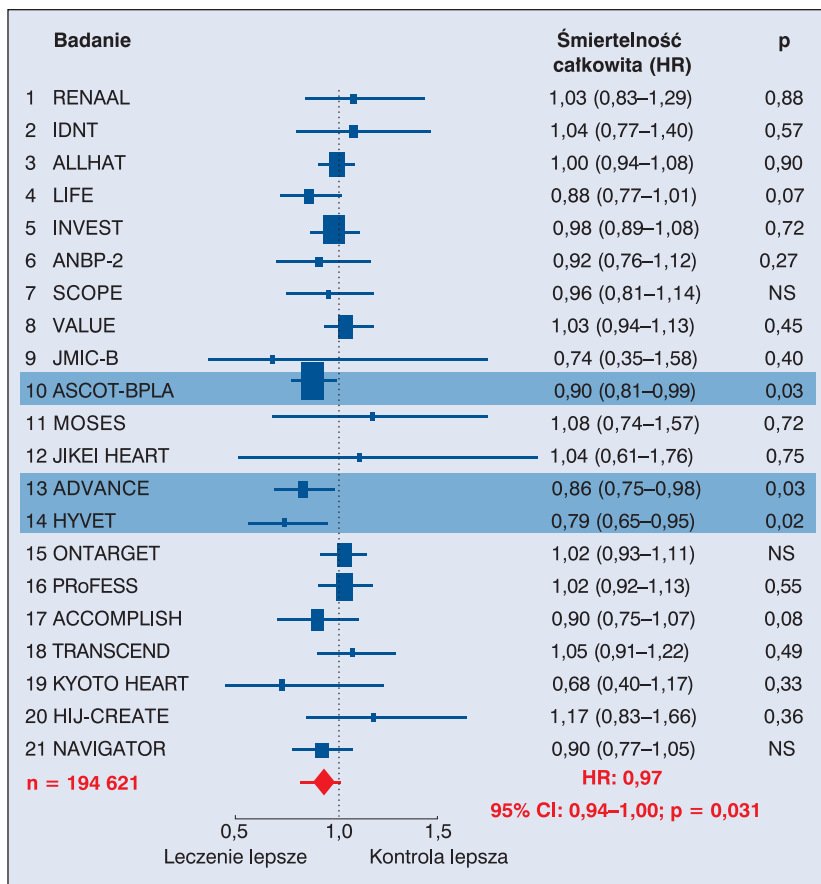
Decydując się na leczenie skojarzone, warto zwracać szczególną uwagę na skład danego połączenia, gdyż sukces terapii leży w wyborze odpowiednich składowych kombinacji. Stałe kombinacje leków hipotensyjnych to wciąż początek drogi w Polsce. Stanowią one jedynie 3,7% wszystkich leków hipotensyjnych, a większość pacjentów nadal otrzymuje leki w wolnym skojarzeniu [28].

PERINDOPRIL — CZY PRIMUS INTER PARES?

W ostatnim okresie pojawiły się dane mogące sugerować szczególną pozycję perindoprilu wśród innych inhibitorów ACE stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. W analizie opartej na wynikach badań *The Atherosclerotic Disease, Vascular function, and genetic Epidemiology* (ADVANCE), EUROPA i *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) stwierdzono silny wpływ terapii perindoprilem na wszystkie istotne punkty końcowe, co potwierdza jego skuteczność w populacjach wysokiego ryzyka naczyniowego (ryc. 3) [28]. Jeszcze bardziej intrygujący trop wskazano w niedawnej metaanalizie badań hipotensyjnych [29]. Włączając badania typu *morbidity–mortality* z zastosowaniem inhibitorów ACE lub sartanów, przeprowadzone od 2000 roku do czerwca 2010 roku, obejmujące głównie chorych z nadciśnieniem tętniczym (> 66% badanej populacji), w których śmiertelność całkowita była wyznaczona jako punkt końcowy bądź wymieniona w głównej publikacji, z wyłączeniem badań chorych z niewydolnością serca lub z ostrym



Rycina 3. Potwierdzona redukcja ryzyka krążeniowego w populacji 29 493 pacjentów podczas leczenia perindoprilem (źródło: [27])



Rycina 4. Metaanaliza wpływu 21 badań nadciśnieniowych na śmiertelność; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; NS — nieistotnie statystycznie

zespołem wieńcowym, wykazano wpływ na śmiertelność jedynie w 3 badaniach z zastosowaniem perindoprilu — ASCOT, HYVET i ADVANCE (ryc. 4). W efekcie wymienione 3 badania dotyczące perindoprilu odpowiadały za cały wpływ leków hipotensyjnych na przeży-

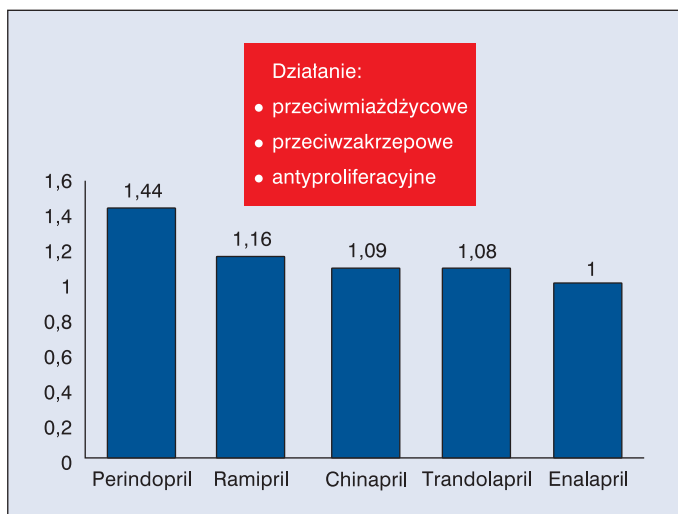
cie w metaanalizie — zmniejszenie ryzyka zgonu o 13% (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,87; 95% CI: 0,81–0,94; p < 0,001).

Obserwacje te są zgodne z wiedzą o wielokierunkowym działaniu perindoprilu, silnego leku hipotensyjnego o wysokim powinowactwie

do tkankowej frakcji konwertazy, co wraz z wysokim stosunkiem *trough-to-peak* (75–100%, wyższym niż w przypadku stosowanego w podobnych wskazaniach ramiprilu), umożliwiającym całodobowe działanie ochronne, zapewnia wyraźne efekty kliniczne. Warto podkreślić, że siła wpływu na miejsce bradykininowe konwertazy jest zróżnicowana dla poszczególnych jej inhibitorów, a perindopril cechuje się największą intensywnością (ryc. 5) [30]. Może to pozostawać w związku z przedstawionymi szczególnymi korzyściami z terapii tym lekiem, zapewniającym ponadto najwyższe spośród inhibitorów ACE wartości zmniejszenia ryzyka względnego zawału serca o około 25%, obserwowane w badaniach EUROPA i PROGRESS.

PODSUMOWANIE

Jak wynika z licznych badań, terapia nadciśnienia tętniczego z reguły jest modyfikowana istotnymi elementami charakterystyki pacjenta — współlistnieniem innych czynników ryzyka, subklinicznego uszkodzenia narządów czy chorobami współlistnienającymi, szczególnie układu sercowo-naczyniowego, nerek czy cukrzycy. W praktyce standardem leczenia większości chorych jest politerapia, która — poza rzadkimi przypadkami swoistymi dla klasy przeciwwskazań — powinna zawierać (szczególnie u pacjentów obciążonych wyższym ryzykiem wieńcowym) inhibitory ACE. W świetle obecnych zaleceń, związanych ze wspieraniem koncepcji leczenia skojarzonego, bardzo korzystne może być jego połączenie w jednej tabletkie z diuretykiem tiazydopodobnym lub dihidropirydynowym CCA. Dobrym wyborem dla większości pacjentów wydaje się stosowanie perindoprilu — efektywnego leku o długotrwałym



Rycina 5. Stosunek selektywności miejsca wiążącego bradykininę do selektywności miejsca wiążącego angiotensynę I (źródło: [24])

działaniu, zapewniającym pełnię korzyści przy dawkowaniu raz na dobę, wyróżniającego się w tej grupie leków tolerancją (niski odsetek kaszlu) i w przypadku którego, dzięki bardzo bogatej puli badań klinicznych (blisko 55 000 pacjentów włączonych do perspektywnych kontrolowanych badań), istnieją szczególnie przekonujące argumenty przemawiające za korzystnym wpływem na rokowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

PIŚMIENICTWO

- Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 — BHS IV. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 139–185.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18–e209.
- McAlister F.A., Wilkins K., Joffres M. i wsp. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; 183: 1007–1013.
- Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA* 2010; 303: 2043–2050.
- Wang Y.R., Alexander G.C., Stafford R.S. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 141–147.
- Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczęch R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 14 (supl. 2): 10–16.
- Tykowski A., Posadzy-Malaczewska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u doro-

- szych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4).
- Pająk A., Wiercińska E., Polakowska M. i wsp. Rozpowszechnienie dyslipidemii u mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat w Polsce. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4).
- Polakowska M., Piotrowski W., Tykarski A. i wsp. Nałóg palenia tytoniu w populacji polskiej. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4).
- Polakowska M., Piotrowski W. Nałóg palenia tytoniu w populacji polskiej. Wyniki programu WOBASZ. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010; 121: 156–163.
- The Task Force for 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. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. (red.). Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
- Gryglewska B., Sulika J., Fornal M. i wsp. Ryzyko sercowo-naczyniowe chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i jego ocena w leczeniu otwartym w Polsce. Wyniki ogólnopolskiego programu RAPORT NT. *Nadciśnienie Tętnicze* 2007; 11: 187–194.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
- Guo W., Turlapaty P., Shen Y. i wsp. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am. J. Ther.* 2004; 11: 199–205.
- Tsoukas G., Anand S., Yang K. CONFIDENCE Investigators. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a lar-

ge, observational, 12-week, general practice-based study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2011; 11: 45–55.

- Gąsowski J., Wilkins A., Drzewoski J. i wsp. Short-term antihypertensive efficacy of perindopril according to clinical profile of 3,188 patients: A meta-analysis. *Cardiol. J.* 2010; 17: 259–266.
- Fox K.M.; EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
- Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. i wsp. Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 159–163.
- Bruining N., de Winter S., Roelandt J.R. i wsp.; EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. *Coron. Artery Dis.* 2009; 20: 409–414.
- Strauss M.H., Hall A.S. Unraveling the ARB-MI paradox: angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction. *Circulation* 2006; 114: 838–854.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., Eisenberg M.J., Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 102–112.
- Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. i wsp. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
- Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M. i wsp.; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- IMS. Dane narodowe. 04.2011, MAT.
- Mourad J., Bertrand M. Impact of antihypertensive treatment on mortality: a late-break analysis of recent clinical trials in hypertension. *J. Hypertens.* 2010; 28 (supl. A): 395–396.
- Ceconi C., Francolini G., Olivares A. i wsp. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur. J. Pharmacol.* 2007; 577: 1–6.