

Połączenie perindoprilu z indapamidem w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego w różnych populacjach pacjentów

Combination of perindopril with indapamide in management of hypertension with regard to the specific populations of patients

Adam Bednarski, Katarzyna Stolarz-Skrzypek, Danuta Czarnecka

I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

STRESZCZENIE

W farmakoterapii nadciśnienia tętniczego niezbędne jest zapewnienie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego oraz nieprzerwanego kontynuowania terapii przez pacjentów z zastosowaniem skutecznych, łatwych w dawkowaniu i bezpiecznych leków. Preparaty złożone stanowią racjonalną odpowiedź na przedstawione powyżej cele, podpartą wytycznymi europejskich towarzystw nadciśnienia tętniczego i kardiologicznego. Jednym z najlepiej zbadanych w szeregu wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny — perindoprilu z diuretykiem tiazydopodobnym — indapamidem. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie dostępnych danych naukowych na temat skuteczności połączenia perindoprilu/indapamid w obniżaniu ciśnienia tętniczego, ze szczególnym uwzględnieniem jego wpływu na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego w poszczególnych grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 61–64

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leki złożone, perindopril, indapamid, cukrzyca typu 2, udar mózgu, podeszły wiek

ABSTRACT

In the management of hypertension it is essential to ensure optimal control of blood pressure and continuous compliance using potent, easy to dose and safe medications. A combination of two antihypertensive drugs at fixed dose in a single tablet represents a reasonable response to those objectives, supported by the guidelines of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. One of the best studied in several multi-center, randomized clinical trials is the combination of an ACE inhibitor — perindopril with a thiazide-like diuretic — indapamide. The aim of this article is to present the available scientific data on the efficacy of the perindopril/indapamide combination in lowering blood pressure with particular regard to its impact on the reduction of cardiovascular risk in specific groups of hypertensive patients.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (2), 61–64

Key words: arterial hypertension, drug combinations, perindopril, indapamide, type 2 diabetes, stroke, elderly age

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Katarzyna Stolarz-Skrzypek
I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii
Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii, Collegium Medicum,
Uniwersytet Jagielloński
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
e-mail: katarzyna_stolarz@poczta.onet.pl

Nadciśnienie tętnicze stanowi jedną z głównych przyczyn śmiertelności sercowo-naczyniowej w krajach uprzemysłowionych. W Polsce, według danych z badania NATPOL

2011, tylko około 1/4 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym osiąga docelowe wartości ciśnienia [1]. Nowsza terapia tej szeroko rozpoznanej choroby opiera się na

dwóch filarach — systematycznym oddziaływaniu na styl życia pacjenta oraz optymalnej farmakoterapii. Zarówno w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESC/ESH, *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*) z 2013 roku, jak i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku zwrócono szczególną uwagę na konieczność stosowania więcej niż jednego leku przeciwnadciśnieniowego w celu skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego [2, 3]. Wydaje się to szczególnie istotne u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka. W badaniach klinicznych w podgrupach pacjentów z cukrzycą czy przewlekłą chorobą nerek do osiągnięcia prawidłowych wartości ciśnienia stosowano co najmniej trzy leki hipotensyjne [4]. Dodatkowo w przeprowadzonej obszernej metaanalizie badań dotyczących ponad 10 tys. uczestników wykazano, że leczenie skojarzone, tj. zastosowanie dwóch leków hipotensyjnych, jest 5-krotnie skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż stosowanie podwójnej dawki pojedynczego leku [5]. W przypadku zmiany monoterapii na farmakoterapię dwoma lekami szczególnie ważne jest utrzymanie podobnego poziomu przestrzegania zaleceń lekarskich i systematycznego przyjmowania przepisanych preparatów. Pod tym względem niezwykle pomocne jest stosowanie preparatów złożonych. W metaanalizie Gupta i wsp. [6] wykazano, że chorzy przyjmujący preparat złożony lepiej przestrzegali zaleceń dotyczących zażywania leków niż grupa pacjentów stosujących leki w osobnych tabletkach. W wytycznych ESC/ESH z 2013 roku w terapii dwoma lekami

hipotensyjnymi proponuje się preferowanie następujących połączeń: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) + diuretyk tiazydowy, inhibitor ACE + antagonist wapnia, antagonist wapnia + diuretyk tiazydowy, sartan + diuretyk tiazydowy, sartan + antagonist wapnia. Obecnie na rynku farmaceutycznym jest dostępnych wiele preparatów złożonych z komponentą diuretyku tiazydowego, jednak już w 2011 roku w wytycznych PTNT eksperci zalecali stosowanie leków tiazydopodobnych zamiast standardowych diuretyków tiazydowych, uzasadniając to korzystniejszym profilem metabolicznym, większą liczbą dużych badań klinicznych potwierdzających korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego (ALLHAT [*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*], ADVANCE [*Action in Diabetes and Vascular Disease*], HYVET [*Hypertension In The Very Elderly Trial*], PATS [*Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study*]) oraz słabym efektem hipotensyjnym hydrochlorotiazidu w monoterapii w stosowanych obecnie małych dawkach [7–10]. Wśród powyższych preferowanych połączeń leków przeciwnadciśnieniowych skojarzenie inhibitora ACE — perindoprilu z diuretykiem tiazydopodobnym — indapamidem należy do najlepiej przebadanych. Perindoprilat, aktywny metabolit perindoprilu, charakteryzuje się długim, bo ponad 17-godzinnym okresem półtrwania, zapewniając jego całodobowe terapeutyczne stężenie we krwi, nawet w czasie porannego wzrostu ciśnienia po przebudzeniu. Spośród inhibitorów ACE perindopril wyróżnia się szerszym efektem plejotropowym — wyższą selektywnością w stosunku do układu kinin,

częściowym hamowaniem apoptozy komórek śródbłonna naczyniowego oraz stymulacją ekspresji śródbłonkowej syntazy tlenu azotu [11, 12]. W jednym z pierwszych badań dotyczących połączenia perindoprilu/indapamid — STRATHE (*STRAtegies of Treatment in Hypertension Evaluation*) porównano trzy następujące strategie leczenia przeciwnadciśnieniowego: stosowanie preparatu złożonego z perindoprilu i indapamidem, monoterapii atenololem (w przypadku nieskuteczności zamiana na losartan) oraz terapii za pomocą walsartanu i hydrochlorotiazidu [13]. Po 9 miesiącach obserwacji terapia preparatem złożonym okazała się istotnie skuteczniejsza od pozostałych strategii leczniczych. W kolejnym badaniu — ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*) — chorzy na cukrzycę typu 2 zostali przydzieleni do grupy otrzymującej perindopril z indapamidem lub placebo. Badanie obejmowało ponad 11 tys. pacjentów z 215 ośrodków z Europy, Azji i obu Ameryk. Stosowanie preparatu złożonego pozwoliło na 14-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej, z 18-procentową redukcją liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Dodatkowo w grupie otrzymującej lek złożony zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania powikłań makro- i mikroangiopatycznych [10]. Podobne rezultaty uzyskano u chorych po przebytych mózgowym incydencie naczyniowym. W czasie 4-letniej obserwacji w ramach wieloośrodkowego, randomizowanego badania PROGRESS (*Perindopril PROtection aGainst RecurrEnt Stroke Study*) u ponad 6 tys. chorych z nadciśnieniem tętniczym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego stosowano preparat złożony z per-

indoprilu z indapamidem lub placebo. W grupie leczonej skojarzeniem dwóch leków wykazano redukcję wartości ciśnienia tętniczego o 12/5 mm Hg oraz obniżenie względnego ryzyka udaru mózgu o 43% [14]. W kolejnym badaniu, HYVET, analizą objęto populację pacjentów w podeszłym wieku — 3845 osób w wieku ponad 80 lat. Wykazano, że zastosowanie perindoprilu z indapamidem zmniejszyło wartości ciśnienia tętniczego o 15/6 mm Hg oraz ograniczyło ryzyko wystąpienia udaru mózgu zakończonego zgonem o 39%, a niewydolności serca — aż o 64%. Co najważniejsze, zaobserwowano zmniejszenie liczby zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 21% [8]. Pod względem przydatności w codziennej praktyce klinicznej zwraca uwagę analiza PRIMUS (*Preterax® flxkoMbiniert Und niedrig doSiert bei hypertonie von Anfang an*). W przypadku zastosowania połączenia perindoprilu z indapamidem w pierwszym etapie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego zademonstrowano już po 12 tygodniach leczenia ponad połowa pacjentów osiągnęła docelowe wartości ciśnienia tętniczego [15].

Uwzględniając przytoczone wyżej wyniki badań oraz opierając się na wytycznych ESC/ESH i PTNT, należy zarekomendować połączenie perindoprilu z indapamidem jako możliwy lek pierwszego rzutu u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Natomiast szczególnie wskazane jest ono w następujących grupach chorych obciążonych wyższym ryzykiem sercowo-naczyniowym w populacjach, w odniesieniu do których istnieją „twarde dowody” z przytoczonych wyżej badań:

I. Pacjenci z cukrzycą typu 2 lub z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek, w odniesieniu

do których w wytycznych towarzystw nadciśnieniowych podkreśla się potrzebę zastosowania terapii skojarzonej ze względu na trudniejsze uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Dodatkowo oba te stany uważa się za ekwiwalent jawnej choroby układu sercowo-naczyniowego. Ze względu na ograniczenie uszkodzenia nerek poprzez zmniejszenie albuminurii eksperci jako leki pierwszego wyboru zalecają inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Jednak, ze względu na podwyższone ryzyko hiperkalemii i pogorszenia funkcji nerek, które stwierdzono w badaniach ALTITUDE oraz ONTARGET, nie należy łączyć w terapii dwóch inhibitorów RAA [16, 17]. W takiej sytuacji użyteczne wydają się diuretyki tiazydopodobne, takie jak indapamid. W badaniu ADVANCE wprost potwierdzono ograniczenie mikro- i makroangiopatii oraz zmniejszenie śmiertelności całkowitej u chorych na cukrzycę stosujących skojarzenie perindoprilu z indapamidem;

II. Chorzy w podeszłym wieku, u których nie zaleca się tak znacznego obniżania ciśnienia skurczowego (docelowe ciśnienie skurczowe ≤ 150 mm Hg). Dodatkowo, ze względu na ograniczenia wynikające z upośledzonej sprawności i wydolności fizycznej, nie jest możliwe stosowanie w pełni interwencji nefarmakologicznych. W tej populacji pacjentów zwraca uwagę skąpa liczba badań klinicznych. W wytycznych PTNT z 2011 roku, na podstawie przytoczonego już wcześniej, jedyne tak duże w tej grupie chorych badania

klinicznego HYVET, zaleca się stosowanie w farmakoterapii inhibitora ACE (perindoprilu) i diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu);

III. Pacjenci po przebytych mózgowym incydencie naczyniowym (udar mózgu lub przejściowe niedokrwienie mózgu), u których nie wykazano większych korzyści przy obniżaniu ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg. Eksperci podkreślają, że zapobieganie udarom mózgu stanowi najlepiej potwierdzoną korzyść z leczenia przeciwnadciśnieniowego. W odniesieniu do tej populacji w wytycznych PTNT z 2011 roku zaproponowano, między innymi na podstawie badania PROGRESS, stosowanie diuretyku i inhibitora RAA.

W powyższych grupach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w dużych, wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych, stosując terapię preparatem złożonym zawierającym perindopril oraz indapamid, uzyskano skuteczne obniżenie ciśnienia skurczowego oraz — co ważniejsze — zmniejszenie zapadalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej, a jednocześnie wykazano wysokie bezpieczeństwo zastosowanego leczenia. Jest to szczególnie istotne, ponieważ chorzy z tych populacji są już na wstępie obciążeni wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Gaciong Z i wsp. Wyniki badania NATPOL 2011. Centrum Prasowe Polskiej Agencji Prasowej, Warszawa 2011.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2013; 31: 1925–1938.

3. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 211–235.
4. Bakris G.L. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 1999; 1: 141–147.
5. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
6. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
7. Rahman M., Ford C.E., Cutler J.A. i wsp. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 989–1002.
8. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358:n1887–1898.
9. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1995; 108: 710–717.
10. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B. i wsp. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840.
11. Dinicolantonio J.J., Lavie C.J., O’Keefe J.H. Not all angiotensin-converting enzyme inhibitors are equal: focus on ramipril and perindopril. *Postgrad. Med.* 2013; 125: 154–168.
12. Ferrari R., Pasanisi G., Notarstefano P. i wsp. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin–angiotensin system. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 142S–154S.
13. Mourad J.-J., Waeber B., Zannad F. i wsp. 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.
14. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
15. Holzgreve H., Risler T., Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22: 1849–1858.
16. Mancia G., Parati G., Bilo G. i wsp. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertension* 2012; 60: 1400–1406.
17. Parving H.-H., Brenner B.M., McMurray J.J.V. i wsp. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2204–2213.