

Czy w nowoczesnej terapii nadciśnienia tętniczego są potrzebne preparaty złożone z trzech leków hipotensyjnych?

Do we need a triple fixed-dose combination drugs in novel hypertension treatment?

Marzena Chrostowska, Krzysztof Narkiewicz

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Katedry Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób cywilizacyjnych. W świetle raportów Światowej Organizacji Zdrowia, od ponad trzech dekad nadciśnienie tętnicze pozostaje głównym czynnikiem ryzyka zgonów na świecie.

Kontrola ciśnienia tętniczego w Polsce wciąż odbiega od ideału. W 2011 roku u 26% leczonych pacjentów kontrola ciśnienia tętniczego była zadawalająca, a 36% pacjentów leczono, nie osiągając jednak docelowych wartości ciśnienia. Wśród przyczyn nieskuteczności terapii hipotensyjnej najczęściej wymienia się nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, nierozpoznane nadciśnienie wtórne oraz stosowanie zbyt skomplikowanych schematów terapeutycznych. Jedną z metod uproszczenia schematów terapeutycznych jest zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek poprzez stosowanie preparatów złożonych. W licznych badaniach i metaanalizach uproszczenie schematu leczenia wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich oraz poprawą skuteczności terapii. Obecnie złożone preparaty dwuskładnikowe są szeroko stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego. Ponieważ około 30% pacjentów wymaga stosowania więcej niż dwóch leków hipotensyjnych, to

coraz częściej stosuje się preparaty złożone z trzech leków hipotensyjnych. Obecnie istnieją dwa złożone leki trójskładnikowe — połączenie inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE)/diuretyk/antagonista wapnia (CCB) i sartan/diuretyk/CCB. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność hipotensyjną zarówno połączenia inhibitor ACE/diuretyk/CCB, jak i sartan/diuretyk/CCB, a w przypadku połączenia inhibitor ACE/diuretyk/CCB wykazano również skuteczną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Co więcej, dowiedziono, że stosowanie trójskładnikowych preparatów złożonych poprawia zarówno współpracę z chorym (*compliance*), jak i skutkuje dłuższym stosowaniem leczenia (*persistence*), między innymi z powodu mniejszej częstości występowania działań niepożądanych.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (6), 317–329

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, terapia trójlekowa, preparaty złożone

ABSTRACT

Arterial hypertension is one of the most frequent of the civilizational diseases. According to the World Health Organization, for three decades hypertension has been the leading cause of mortality world-wide. Blood

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Marzena Chrostowska
Zakład Nadciśnienia Tętniczego
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7c, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 25 27, faks: 58 349 26 01
e-mail: marzena@umed.edu.pl

pressure control in Poland is far from satisfactory. In 2011, 26% of treated hypertensives had adequate control and 36% were on treatment but lacked adequate control. Among the reasons for inadequate blood pressure control, lack of compliance, undetected secondary hypertension, and complicated therapeutic regimes, stand out. A possible way to reduce complexity of a regimen is the reduction of the number of tablets by using single-pill combinations.

The simplification of therapeutic regimen, has been shown to improve patients' compliance and increase efficacy. Since approximately 30% of patients require more than two medications for adequate blood pressure control, there is a trend for more frequent use of single-pill combinations. Currently, we possess two

three-drug combinations: angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor/diuretic/calcium channel blocker (CCB) and angiotensin II type 1 receptor blocker/diuretic/CCB. Both three-drug combinations have been shown to have potent blood pressure lowering capacity, and, for the ACE inhibitor/diuretic/CCB combination, capacity to reduce cardiovascular risk. Moreover, it has been shown that the single-pill three-drug combinations improve both the patients' compliance and persistence of therapy, probably due to less frequent side effects.

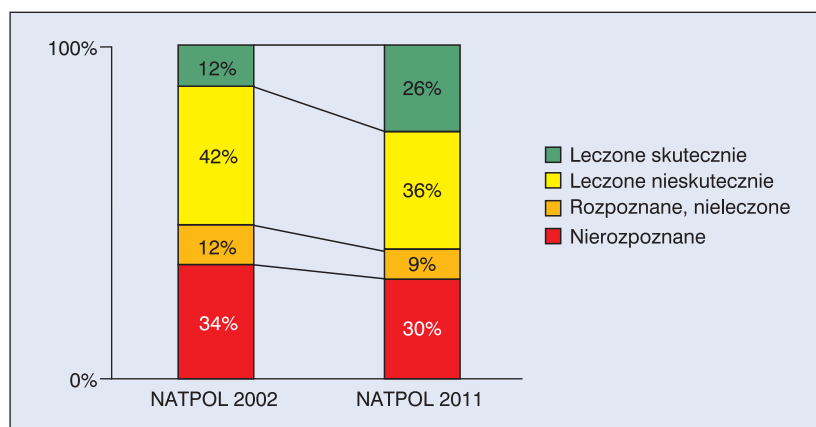
Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (6), 318–329

Key words: hypertension, triple therapy, single-pill combination

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób cywilizacyjnych. Cierpi na nie około 10,5 mln Polaków, czyli 1/3 dorosłej populacji [1]. Jest to o 2 mln osób więcej niż w 2002 roku [2]. Zgodnie z prognozami w 2025 roku liczba chorych na nadciśnienie tętnicze Polaków ma się zwiększyć do 14 mln [3]. Wpisuje się to w trend ogólnosiwiatowy; częstość nadciśnienia w 2000 roku wynosiła 972 mln, zaś prognoza na 2025 rok to 1 mld 560 mln chorych [4]. Dane te są niezwykle niepokojące, ponieważ nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka udaru i zawału serca. Co więcej, w świetle raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) od ponad trzech dekad nadciśnienie tętnicze pozostaje głównym czynnikiem ryzyka zgonów na świecie.

Kontrola ciśnienia tętniczego w Polsce wciąż odbiega od ideału. W 2002 roku dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego stwierdzono tylko u 12% pacjentów, natomiast w 2011 roku było



Rycina 1. Poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2002–2011 (opracowano na podstawie [1, 2])

to 26% [1, 2] (ryc. 1). Należy jednak pamiętać, że w Polsce działania prozdrowotne, w tym monitorowanie poziomu kontroli czynników ryzyka, rozpoczęto dopiero w latach 90. ubiegłego stulecia. W Stanach Zjednoczonych, gdzie działania prewencyjne są prowadzone już od lat 70. XX wieku, odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą ciśnienia tętniczego zwiększał się stopniowo — od 10% w latach 70., poprzez około 30% na przełomie wieków, do 47% w roku 2010 [5]. Warto w tym miejscu przy-

pomnieć, że Stany Zjednoczone są krajem, w którym odsetek pacjentów z adekwatną kontrolą ciśnienia tętniczego jest jednym z najwyższych na świecie.

Niepokoi również fakt, że nadal u wysokiego odsetka (~30%) osób nadciśnienie tętnicze pozostaje nierozpoznane, a około 9% pacjentów, mimo że wie o swoim podwyższonym ciśnieniu, nadal nie jest leczonych. Równie ważnym wyzwaniem są pacjenci leczeni, ale nieosiągający kontroli ciśnienia tętniczego. Ta gru-

pa to około 36% wszystkich chorych. W latach 2002–2011 liczba pacjentów nieadekwatnie leczonych zmniejszyła się o 6% [1] (ryc. 1).

Niezadowolająca kontrola ciśnienia tętniczego może wynikać z przyczyn leżących po stronie lekarza. Przykładowo, do przeciążenia obciążeniowego może prowadzić nie tylko nadmierne spożycie soli, ale również brak odpowiedniego leczenia diuretycznego. Należy pamiętać, że przyczyną nieskuteczności terapii nadciśnienia tętniczego może być niezdiagnozowana wtórna postać nadciśnienia. Mimo że w 80–90% przypadków nie udaje się ustalić jednoznacznej przyczyny nadciśnienia, czyli jest to nadciśnienie tętnicze pierwotne, to zawsze należy aktywnie poszukiwać wtórnych postaci tej choroby, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym.

Jednak najczęstszą przyczyną nieskuteczności terapii hipotensyjnej jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Polega ono na braku prozdrowotnych zmian w stylu życia — siedzący tryb życia pozbawiony wysiłku fizycznego, a co za tym idzie zwiększenie masy ciała, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu (zwłaszcza okresowe) czy nadmierne spożycie soli utrudniają uzyskanie kontroli ciśnienia. Kolejną przyczyną to samowolna zmiana sposobu przyjmowania leków przez pacjentów bądź zaprzestanie ich stosowania. Miarą przyjmowania leków jest *compliance*, czyli stopień, w jakim pacjent przestrzega zaleceń lekarskich. *Compliance* opisuje się stosunkiem przyjętych dawek leku do dawek zaleconych; „złoty standard” to *compliance* na poziomie 80–100%. Można go oceniać metodami bezpośrednimi, na przykład mierząc stężenie leków w surowicy czy metaboli-

tów leku w moczu, bądź metodami pośrednimi, z użyciem kwestionariuszy i pogłębionego wywiadu z pacjentem, liczenia tabletek, oceny na podstawie skuteczności terapii oraz elektronicznych urządzeń monitorujących. *Persistence* natomiast to stopień przestrzegania zaleceń w określonym czasie. Połowa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaprzestaje przyjmowania leków po roku. Uważa się, że aż w 50% nieskuteczność leczenia nadciśnienia może być spowodowana niskim poziomem współpracy lekarz–pacjent [6]. Do czynników warunkujących stopień współpracy należy zaliczyć liczbę przyjmowanych tabletek oraz działania niepożądane leków. Jeśli tak, to należy dążyć do zmniejszenia liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek. W wielu badaniach i metaanalizach uproszczenie schematu dawkowania leków wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich niezależnie od grupy stosowanych leków [7]. Szczególnie wyraźne różnice były widoczne między pacjentami stosującymi leki raz dziennie w porównaniu ze stosującymi je 3 czy 4 razy/dobę [8]. Zaobserwowano również, że mniejsza liczba tabletek przyjmowanych przez pacjentów w ciągu dnia wiązała się nie tylko z poprawą współpracy, lecz również ze zwiększeniem skuteczności leczenia [9]. Obserwowany wyższy stopień przestrzegania reżimów terapeutycznych bezpośrednio wpływał na zmniejszenie kosztów terapii oraz częstości hospitalizacji z powodu powikłań choroby [10]. W opublikowanej w 2007 roku metaanalizie Bangalore i wsp. [11] potwierdzili wcześniejsze doniesienia wskazujące, że stosowanie preparatów łączonych w terapii przewlekłych chorób wiąże się nie tylko

z poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich, ale również ze zwiększeniem efektu terapeutycznego. Okazuje się, że leki podane w preparacie złożonym wykazują silniejsze działanie hipotensyjne niż ich odpowiedniki podane w osobnych tabletkach. W badaniu Egan i wsp. [12] zaobserwowano, że terapia oparta na preparacie złożonym była o 10% skuteczniejsza niż analogiczna terapia kilkoma tabletkami. Sugeruje to, że można stosować mniejsze dawki leków, aby osiągnąć podobny efekt hipotensyjny, a to z reguły wiąże się z lepszą tolerancją leku. Przykładem mogą być tak zwane dawkozależne działania niepożądane, takie jak obrzęki kostek po antagonistach wapnia (CCB, *calcium channel blockers*) czy hipokaliemia po diuretykach — niezależnie od faktu, że leki wchodzące w skład jednego preparatu złożonego powinny wzajemnie znosić/zmniejszać swoje działania niepożądane. Istnieją również doniesienia wskazujące, że pacjenci przyjmujący kilka leków zarówno na nadciśnienie, jak i inne choroby, najrzadziej odstawiają tabletkę preparatu złożonego [13].

Preparaty złożone, zawierające dwa lub trzy leki hipotensyjne, są stosowane w terapii nadciśnienia tętniczego od połowy ubiegłego wieku, na przykład swego czasu bardzo szeroko stosowano, również w Polsce, lek będący połączeniem rezerpiny, dihydralazyny i diuretyku. Obecnie na rynku jest rejestrowanych coraz więcej preparatów złożonych.

MONOTERAPIA

A TERAPIA SKOJARZONA

W świetle obowiązujących zaleceń do dyspozycji jest pięć grup leków pierwszego wyboru do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego.

Są to diuretyki, beta-adrenolityki, CCB, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*), w skrócie zwane sartanami [14, 15]. Wybór pierwszego leku hipotensyjnego zależy od dominującego patomechanizmu odpowiedzialnego za wzrost ciśnienia tętniczego, ryzyka sercowo-naczyniowego oraz chorób współistniejących. Na przykład u większości pacjentów rasy kaukaskiej z reguły dominującym patomechanizmem jest pobudzenie układu renina-angiotensyna (RA), dlatego lekami pierwszego wyboru są bardzo często leki blokujące układ RA — inhibitor ACE lub ARB. Natomiast wśród Afroamerykanów dominującym mechanizmem jest sodowrażliwość, a co za tym idzie retencja sodu; w tym przypadku lekami pierwszego wyboru będą diuretyki. Z kolei u pacjentów otyłych, z hiperlipidemią czy zagrożonych wystąpieniem cukrzycy szczególną uwagę powinno się zwrócić na działanie metaboliczne stosowanego preparatu. Najkorzystniejszy profil metaboliczny cechuje leki blokujące układ RA.

Skuteczność monoterapii jest jednak ograniczona. Wyniki dużych prób klinicznych sugerują, że maksymalnie 50% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia osiąga docelowe wartości ciśnienia, stosując jeden lek hipotensyjny. Odsetek ten jest jeszcze niższy u chorych z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia (umiarkowanym i ciężkim), zwłaszcza w przypadku występowania powikłań narządowych. Według Morgana i wsp. [16] docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiąga 17–27% pacjentów leczonych

monoterapią zależnie od stosowanej grupy leków hipotensyjnych, przy czym należy wspomnieć, że 12% pacjentów otrzymujących placebo również osiągnęło docelowe ciśnienie tętnicze. W badaniu VALUE (*The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation*) skuteczność terapii własartanem w monoterapii wynosiła 27%, zaś w grupie przyjmującej CCB — 35% [17]. Z badania NATPOL 2011 [1] wiadomo, że w Polsce jednym lekiem hipotensyjnym jest leczonych 30% pacjentów, dwoma — 36%, zaś 26% otrzymuje trzy leki hipotensyjne; pozostali leczeni są czterema lub większą liczbą preparatów. Wyniki te są zbliżone do danych z innych krajów. Thoenes i wsp. [18], na podstawie badania z udziałem ponad 18 tys. pacjentów, zaobserwowali, że 20% pacjentów leczono jednym lekiem, 40% przyjmowało dwa leki hipotensyjne, zaś pozostałe 30% otrzymywało trzy i więcej preparatów hipotensyjnych.

Liczba preparatów niezbędnych do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego zwiększa się wraz z wysokością ciśnienia i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dużych badań klinicznych u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wskazują na częstą konieczność stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych [19–21].

Badania te wpłynęły na kształt wytycznych, w których zaleca się, by u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, pacjentów z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoczynać leczenie farmakologiczne od terapii skojarzonej, szczególnie preferując preparaty złożone, zaś terapię jednym lekiem hipotensyjnym ograniczyć do osób z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia i cechujących się

niskim bądź umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym [14, 15].

W przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych bardziej skuteczne jest skojarzenie dwóch leków z różnych grup niż zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii. Podwojenie dawki leku, niestety, nie podwaja jego efektu hipotensyjnego, często natomiast nasila działania niepożądane preparatu. Dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskiwane dzięki zastosowaniu kombinacji dwóch leków z różnych klas powodowało około 5-krotnie większy efekt hipotensyjny niż podwojenie dawki leku stosowanego w monoterapii [22]. Dlatego naturalną alternatywą dla monoterapii jest zastosowanie od początku terapii skojarzonej — dwoma preparatami w mniejszych dawkach.

Trudności w uzyskaniu zadowalających wyników za pomocą pojedynczego preparatu, w pewnej mierze, wynikają z różnorodności mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia tętniczego. Lek w monoterapii powoduje zwykle zahamowanie jednego z kilku mechanizmów presyjnych. Wzajemne powiązanie mechanizmów regulujących układ krążenia sprawia, że zahamowanie jednego z nich wywołuje wtórne zmiany kompensacyjne, które przeciwdziałają długookresowemu obniżeniu ciśnienia tętniczego.

Korzyści z optymalnego skojarzenia leków hipotensyjnych uwzględniają wykorzystanie różnych mechanizmów działania, co prowadzi do wystąpienia efektu addycyjnego bądź synergistycznego. Ponadto w przypadku prawidłowego hipotensyjnego leczenia skojarzonego rzadziej występują działania niepożądane, ponieważ są stosowane

mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a bardziej zaznaczone jest działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne. Przykładem może być skojarzenie inhibitora ACE z diuretykiem. Inhibitory ACE obniżają ryzyko powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych, a ponadto neutralizowany jest niekorzystny wpływ diuretyku na gospodarkę lipidową oraz metabolizm insuliny.

W wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku zaleca się następujące połączenia dwulekowe: lek blokujący układ RA z diuretykiem lub CCB oraz diuretyk z CCB [14].

TERAPIA DWULEKOWA **Połączenie inhibitora ACE z diuretykiem**

Skuteczność inhibitorów ACE wykazano już w latach 90. XX wieku, między innymi w badaniach UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) [23] czy HOPE (*Health Outcomes Prevention Evaluation*) [24]. Wyniki kolejnych badań wykazały skuteczność inhibitorów ACE w połączeniu z lekami moczopędnymi. W badaniu PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) [25] porównano skuteczność terapii perindoprilem (w monoterapii lub w połączeniu z indapamidem) z grupą otrzymującą placebo. W grupie leczonej aktywnie relatywne ryzyko udaru zmniejszyło się o 28% ($p < 0,0001$), natomiast w podgrupie leczonej połączeniem perindoprilu z indapamidem relatywne ryzyko udaru niedokrwiennego zmniejszyło się o 43% [25]. Przewaga terapii złożonej diuretykiem z inhibitorem ACE polega ponadto na lepszej tolerancji i minimalizacji, wywołanych przez diuretyk, zaburzeń

metabolicznych, takich jak hipokaliemia czy upośledzenie tolerancji glukozy. Inhibitory ACE zmniejszają wydzielanie aldosteronu, przez co sprzyjają zatrzymywaniu potasu, przeciwdziałając jednocześnie hipokaliemii spowodowanej przez diuretyki. Jest to bardzo istotne, gdyż w badaniu SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) wśród pacjentów przyjmujących diuretyk, u których wystąpiła hipokaliemia, nie wykazano zmniejszenia liczby incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą pacjentów z prawidłowym stężeniem potasu otrzymujących lek moczopędny [26]. Z tego wniosek, że hipokaliemia u pacjentów przyjmujących diuretyk może znieść jego korzystny efekt hipotensyjny. Terapia złożona diuretykiem i inhibitorem ACE wpływa też w większym stopniu na zahamowanie/regresję przerostu lewej komory.

Opublikowane w 2007 roku badanie ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease; Peritax and Diamicon-MR Controlled Evaluation*) specjalnie poświęcono chorym na cukrzycę typu 2. Obserwowano w nim, czy dodanie preparatu złożonego perindopril/indapamid do standardowej terapii hipotensyjnej spowoduje dodatkowe obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Po 4 latach w grupie leczonej perindoprilem z indapamidem ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) było niższe o 5,6 mm Hg, a ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) — o 2,2 mm Hg. Było to połączone z obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie, a mianowicie zmniejszeniem o 14% śmiertelności całkowitej, o 18% śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, o 9% powikłań naczyniowych (zarówno mikro- jak

i makroangiopatycznych), o 14% powikłań sercowych oraz o 21% powikłań nerkowych w stosunku do porównywanej grupy [27]. Co więcej, w otwartej trwającej 10 lat obserwacji tych pacjentów stwierdzono, że leczenie hipotensyjne stałym połączeniem perindoprilu z indapamidem skutkuje utrzymaniem istotnych korzyści klinicznych w zakresie zmniejszenia śmiertelności całkowitej oraz sercowo-naczyniowej [28].

Połączenie inhibitora ACE z lekiem moczopędnym okazało się korzystne także w terapii nadciśnienia tętniczego w populacji pacjentów powyżej 80. roku życia (badanie HYVET [*Hypertension in the Very Elderly Trial*]). Było skuteczne nie tylko w obniżaniu ciśnienia tętniczego, ale również w prewencji powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak udar czy niewydolność serca [29].

Uwzględniając choroby współistniejące podczas terapii hipotensyjnej, połączenie inhibitora ACE i diuretyku wydaje się trafnym wyborem w leczeniu pacjentów obciążonych niewydolnością serca, cukrzycą typu 2, nefropatią, otyłością z zespołem metabolicznym.

Połączenie diuretyku z ARB

Zastosowanie diuretyku z ARB w terapii skojarzonej zapewnia uzyskanie synergicznego efektu hipotensyjnego, stabilizację kaliemii i — w przypadku losartanu — może zapobiegać rozwojowi dny moczonowej dzięki wzrostowi wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) i zwiększeniu wydalania kwasu moczowego. Skuteczność terapii skojarzonej tymi lekami potwierdzono w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą, niewydolnością nerek czy przerostem lewej komory, między

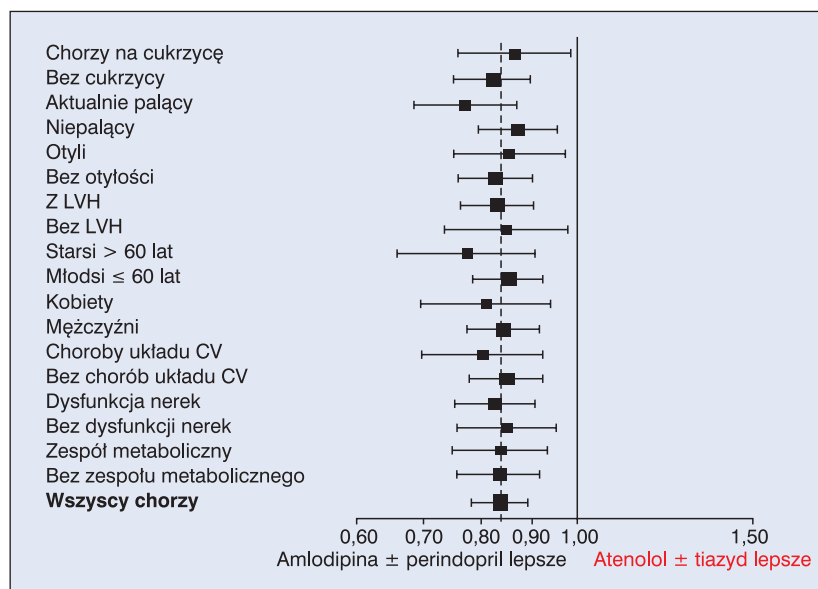
innymi LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*), SCOPE (*Study of Cognition and Prognosis in the Elderly*) czy IDNT (*Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial*) [20, 30, 31]. Podobnie jak w przypadku połączeniu inhibitora ACE z diuretykiem, prawie każdy ARB ma swój odpowiednik w postaci preparatu złożonego, jednak w połączeniu zawsze występuje hydrochlorotiazyd.

Połączenie inhibitora ACE z CCB

Leki z grup inhibitorów ACE i CCB wykazują zarówno działanie kardio-, jak i nefroprotecyjne, co ma szczególne znaczenie u pacjentów z cukrzycą oraz chorobami układu sercowo-naczyniowego. Ponadto leki z obu grup nie wpływają niekorzystnie na metabolizm. Połączenie to jest znane od wielu lat; sprawdzilo się w wielu dużych badaniach klinicznych między innymi w *Syst-Eur* (*Systolic Hypertension in Europe*), *HOT* (*Hypertension Optimal Treatment Study*) czy *ASCOT* (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) [21, 32, 33].

W cytowanym badaniu *ASCOT*, w którym terapię atenolem z tiazidem porównywano z leczeniem perindopilem z amlodipiną, wykazano przewagę „nowych leków” hipotensyjnych w odniesieniu do głównych incydentów sercowo-naczyniowych, śmiertelności całkowitej (14%) i nowych przypadków cukrzycy. Leki te były również skuteczniejsze hipotensyjnie [21] (ryc. 2).

Podkreśla się także przydatność leków z grupy pochodnych niedihydropirydynowych. Korzyści związane z ich stosowaniem wynikają między innymi z zahamowania aktywności układu współczulnego oraz działania nefroprotecyjnego, zwłaszcza przy połączeniu z lekami



Rycina 2. Zdarzenia i interwencje sercowo-naczyniowe (CV, *cardiovascular*) w podgrupach badania *ASCOT* (powierzchnia kwadratu jest proporcjonalna do ilości danych statystycznych); LVH (*left ventricular hypertrophy*) — przerost lewej komory (opracowano na podstawie [21])

hamującymi aktywność układu RA. Skuteczność połączenia werapamilu z trandolapilem udowodniono między innymi w badaniach *TRACE* (*Trandolapril Cardiac Evaluation study*), *BENEDICT* (*BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial*) czy *INVEST* (*INternational VErapamil SR-trandolapril Study*) [34].

W opublikowanym w 2008 roku badaniu *ACCOMPLISH* (*Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) porównywano skuteczność terapii benazeprilem w połączeniu z amlodipiną lub hydrochlorotiazidem. Należy podkreślić, że leki te stosowano w postaci preparatów złożonych. W badaniu wzięło udział ponad 11 tys. pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Okazało się, że mimo analogicznego obniżenia ciśnienia tętniczego, w grupie leczonej inhibitorem ACE z CCB obserwowano o 20% mniejszą częstość powikłań sercowo-naczyniowych

w odniesieniu do pierwotnego złożonego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych, takich jak zawał serca czy udar w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitor ACE z diuretykiem [35].

Połączenie ARB z CCB

Połączenie ARB z CCB jest szeroko stosowane w praktyce klinicznej, zwłaszcza w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE (kaszel, obrzęk naczynioruchowy). Niestety, do tej pory nie przeprowadzono dużej próby klinicznej, w której udokumentowano by nie tylko siłę hipotensyjną połączenia, ale również redukcję ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Wyjątkiem może być badanie *RENAAL* (*Reduction of Endpoints in Noninsulin-dependent Diabetes Mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan*), w którym do ARB często dodawano CCB jako lek drugiego wyboru. W badaniu tym wykazano znaczne spowolnienie progresji niewydolności nerek [36].

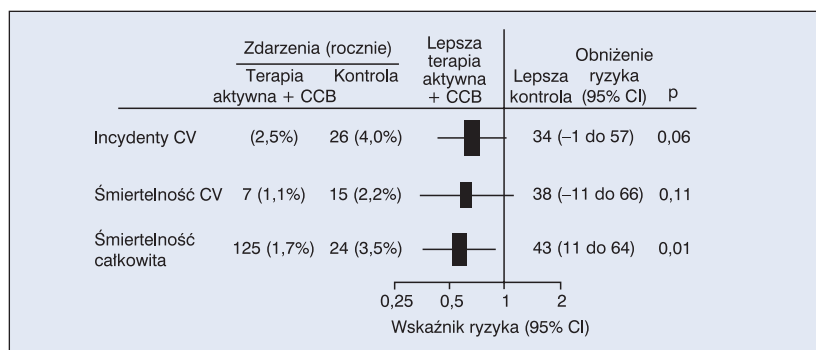
Połączenie diuretyku z CCB

Ostatnim z zalecanych połączeń jest skojarzenie diuretyku z CCB. Zważywszy na współlistnienie dodatkowych schorzeń, ich stosowanie przynosi szczególne korzyści u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powikłanym cukrzycą, chorobą wieńcową (CHD, *coronary heart disease*), otyłością czy miażdżycą tętnic obwodowych — zwłaszcza w połączeniu z diuretykiem obojętnym metabolicznie, jak na przykład indapamid. W wielośrodowym badaniu NESTOR (*Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with micrOalbuminuria*) zaobserwowano, że połączenie indapamidu z amlodipiną było skuteczniejsze hipotensyjnie od skojarzenia enalaprilu z amlodipiną przy podobnym wpływie na zmniejszenie albuminurii u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym. Preparaty oparte na CCB i diuretykach tiazydopodobnych nie wywołują niepożądanych efektów metabolicznych [37].

Wszystkie wyżej wymienione zalecane połączenia dwulekowe są dostępne w postaci preparatów złożonych.

SKOJARZENIA TRÓJLEKOWE

W zaleceniach ESH/ESC są preferowane dwa trójskładnikowe połączenia skojarzone — inhibitor ACE/diuretyk/CCB lub ARB/diuretyk/CCB [14], dlatego zasadnym jest wprowadzenie na rynek złożonych preparatów trójskładnikowych. Obecnie są dostępne dwa takie leki. Pierwszy to znane od lat połączenie amlodipina/walsartan/hydrochlorotiazyd, a drugie — niedawno wprowadzone na rynek — perindopril/indapamid/amlodipina. Oba preparaty są niezwykle skuteczne hipotensyjnie.



Rycina 3. Analiza ADVANCE-CCB — obniżenie ryzyka zgonów zależnie od stosowanej terapii hipotensyjnej; CCB (*calcium channel blocker*) — antagonistą wapnia; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy

Połączenie sartan/diuretyk/CCB

W odniesieniu do skojarzenia sartan/diuretyk/CCB należy podkreślić, że istnieją dowody na obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskiwane dzięki połączeniu sartanu z diuretykiem [20, 30, 31]. Wciąż brakuje jednak dużego badania klinicznego, w którym potwierdzono by obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego i powikłań nerkowych w przypadku stosowania sartanu z CCB bądź skojarzenia trójskładnikowego — sartan/diuretyk/CCB.

Połączenie inhibitor ACE/ /diuretyk/CCB

Połączenie inhibitor ACE/diuretyk/CCB jest nie tylko skuteczne hipotensyjnie [38], ale istnieją również dowody, że terapia oparta na tym schemacie zmniejsza śmiertelność oraz redukuje ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych [39]. Jak wspomniano, dowody istnieją zarówno w odniesieniu do skojarzenia inhibitora ACE z diuretykiem (m.in. PROGRESS, ADVANCE, HY-VET [25, 27, 29]), jak i inhibitora ACE z CCB (m.in. *Syst-Eur*, ASCOT [21, 32]).

W tym roku opublikowano kolejną analizę badania ADVANCE, zwaną ADVANCE-CCB [38], w której badano efekty terapii opartej na

perindoprilu, indapamidzie i CCB w porównaniu z grupą nieotrzymującą CCB. Grupa przyjmująca CBB liczyła 7500 pacjentów, wśród nich było 3500 osób leczonych amlodipiną.

Po trwającej ponad 4 lata obserwacji w grupie otrzymującej CCB, w porównaniu z grupą nieotrzymującą tego leku, stwierdzono obniżenie ryzyka zgonu odpowiednio o 28% oraz 5%; zaistniał również trend (nie osiągnięto znaczenia statystycznego) w kierunku redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (ryc. 3).

Zatem w badaniu ADVANCE, w którym stosowano terapię preparatem złożonym perindopril/indapamid, wykazano 14-procentowe obniżenie ryzyka zgonów [28], zaś w reanalizie ADVANCE-CCB [38] osiągnięto dalszą redukcję ryzyka zgonu — łącznie o 28%. Redukcja ta nie zależała od wysokości ciśnienia tętniczego; średnie obniżenie ciśnienia w grupie otrzymującej CCB wynosiło 4,7 mm Hg, zaś w grupie nieleczonej CCB — 6,2 mm Hg. Ponadto wywiad w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego (makro- i mikroangiopatia cukrzycowa) u tych pacjentów był bardziej obciążony niż w grupie, w której nie

stosowano CCB. Nie zaobserwowano, by w grupie poddanej terapii opartej na perindoprilu/indapamidzie/CCB wzrosła częstość objawów niepożądanych w porównaniu z chorymi leczonymi dwoma lekami.

Przeprowadzono również pierwsze badanie z zastosowaniem złożonego preparatu trójlekowego, w którym potwierdzono wysoką skuteczność hipotensyjną połączenia. W obserwacyjnym badaniu *Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients* (PIANIST) 4731 pacjentów z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym (średnie ciśnienie 160/93,8 mm Hg) otrzymywało trójlekowy preparat złożony perindopril/indapamid/amlodipina. Po 4 miesiącach oceniono kontrolę ciśnienia w trakcie nowej terapii; SBP obniżyło się średnio o 28,3 mm Hg, a DBP — o 13,8 mm Hg [39]. Należy dodać, że w przeważającej większości byli to pacjenci z grup wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, między innymi u 63,9% występowała dyslipidemia, u 45,4% — otyłość, u 32,9% — cukrzyca, zaś u ponad 50% pacjentów w wywiadzie rodzinnym występowała choroba układu sercowo-naczyniowego. Zaobserwowano również, że obniżenie ciśnienia tętniczego było tym większe im wyższe było ciśnienie wyjściowe. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u 73% pacjentów [39].

Można więc powiedzieć, że terapia trójlekowa preparatem zawierającym perindopril/indapamid/CCB jest skuteczna hipotensyjnie i prowadzi do dalszego zmniejszenia śmiertelności u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym. Taki rodzaj terapii może prowadzić do ograniczenia długofalowych kosztów leczenia tej grupy chorych.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, w nowoczesnej terapii nadciśnienia tętniczego potrzebne są preparaty złożone z trzech leków hipotensyjnych, ponieważ: 1) nawet 30% pacjentów wymaga stosowania trzech leków hipotensyjnych; 2) w badaniach klinicznych wykazano skuteczność hipotensyjną zarówno połączenia inhibitor ACE/diuretyk/CCB, jak i sartan/diuretyk/CCB, a w przypadku połączenia inhibitor ACE/diuretyk/CCB udowodniono skuteczną redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego; 3) ich stosowanie poprawia zarówno współpracę z chorym (*compliance*), jak i skutkuje dłuższym stosowaniem leczenia (*persistance*), między innymi z powodu mniejszej częstości występowania działań niepożądanych.

PRZYPADK KLINICZNY

Wywiad

Pacjentka w wieku 49 lat, z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 rozpoznanymi podczas badań okresowych 8 lat temu, została skierowana przez lekarza rodzinnego do poradni nadciśnieniowej z powodu niezadowolającej kontroli ciśnienia tętniczego (w pomiarach domowych — SBP 150–180 mm Hg, DBP 85–105 mm Hg). Nie zgłasza dolegliwości zamostkowych, obrzęków ani nykturii, a jej wydolność fizyczna jest dobra (wchodziła bez odpoczynku na II piętro). Neguje poliurię i polidypsję. Nie skarży się na dolegliwości z zakresu innych układów. W wywiadzie rodzinnym stwierdzono nadciśnienie tętnicze u matki i ciotki oraz cukrzycę u matki i brata. Pacjentka pracuje jako nauczycielka w szkole podstawowej, pali 20 papierosów dziennie od około 30 lat; neguje spożywanie alkoholu.

Ostatnio przyjmowane leki: metformina 3 × 850 mg, amlodipina 1 × 10 mg i losartan 2 × 50 mg (o wieczornej dawce chora często zapomina).

Badanie przedmiotowe

U pacjentki występuje nadwaga na granicy otyłości — jej masa ciała wynosi 77,5 kg przy wzroście 164 cm; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 29 kg/m²; obwód pasa 93 cm; średnie ciśnienie podczas wizyty 175/90 mm Hg (średnia z 3 pomiarów). Szmer pęcherzykowy nad polami płucnymi jest prawidłowy, rytm serca — miarowy 74/min; w badaniu nie ma odchyłań od stanu prawidłowego.

Badania dodatkowe

W badaniach laboratoryjnych zwracają uwagę hiperlipidemia, podwyższona do 8% wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz znamienna mikroalbuminuria. Glikemia na czczo (samokontrola) w dniu wizyty wynosi 120 mg/dl (tab. 1).

Inne badania

Całodobowa automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*) — ciśnienie minimalne/średnie/maksymalne:

- cała doba: 124/70–159/94–189/116 mm Hg;
- okreszowania: 124/70–163/95–189/116 mm Hg;
- okres nocy: 124/59–148/80–169/93 mm Hg.

W EKG — rytm zatokowy, miarowy około 64/min, normogram, bez cech przeciążenia lewej komory, bez cech niedokrwienia mięśnia sercowego; w RTG klatki piersiowej — miąższ płuc bez cech zastoju i zmian ogniskowych, sylwetka serca w zakresie normy; w echokardiogra-

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Parametr	Oznaczona wartość	Zakres normy
Leukocyty [G/l]	6,5	4,5–10,8
Hemoglobina [g/dl]	14,1	11–15,6
Hematokryt (%)	42	30–50
Płytki krwi [G/l]	248	130–400
Glukoza [mg/dl]	120	Do 100
Sód [mEq/l]	141	135–145
Potas [mEq/l]	4,5	3,5–5,1
BUN [mg/dl]	18	5–20
Kwas moczowy [mg/dl]	4,5	2,6–6,0
Kreatynina [mg/dl]	1,1	< 1,1
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	> 60	> 60
Cholesterol całkowity [mg/dl]	235	< 200
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	36	> 40
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	160	< 100
Triglicerydy [mg/dl]	200	< 150
AIAT [j./l]	37	< 41
AspAT [j./l]	33	< 34
Falk [j./l]	77	39–117
GGTP [j./l]	19	11–49
Bilirubina [mg/dl]	0,79	< 1,0
Mikroalbuminuria [mg/d.]	115	30–300
HbA _{1c} (%)	8	< 6,5

BUN (*blood urea nitrogen*) — azot mocznika; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; Falk — fosfataza alkaliczna; GGTP (*gamma-glutamyl transpeptidase*) — gamma-glutamylotranspeptydaza; HbA_{1c} — hemoglobina glikowana

fi — poszerzony lewy przedsionek 43 mm; cechy przerostu lewej komory (tylna ściana lewej komory i przegroda międzykomorowa 1,2 cm), frakcja wyrzutowa ~60%, bez cech hipo- i akinezy; upośledzenie funkcji rozkurczowej lewej komory; w badaniu dna oka — angiopatia nadciśnieniowa 2. stopnia, retinopatia cukrzycowa prosta; w USG jamy brzusznej — cechy stłuszczenia wątroby, poza tym bez odchyłań od norm.

Strategia postępowania

Po pierwsze identyfikacja czynników ryzyka. Właściwe i pełne dokonanie rozpoznania często pozwala zidentyfikować prawie wszystkie czynniki ryzyka powikłań sercowo-

-naczyniowych oraz występujące powikłania narządowe. W przypadku opisywanej pacjentki nie obejmuje to obciążonego wywiadu rodzinnego i palenia papierosów.

Rozpoznanie: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, nadwaga, otyłość brzuszna = = pełnoobjawowy zespół metaboliczny; retinopatia nadciśnieniowa i cukrzycowa, nefropatia pod postacią mikroalbuminurii, przerost lewej komory mięśnia sercowego, stłuszczenie wątroby.

Po drugie określenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Do tego celu służy kalkulator opracowany przez badaczy UKPDS specjalnie po to, by określić

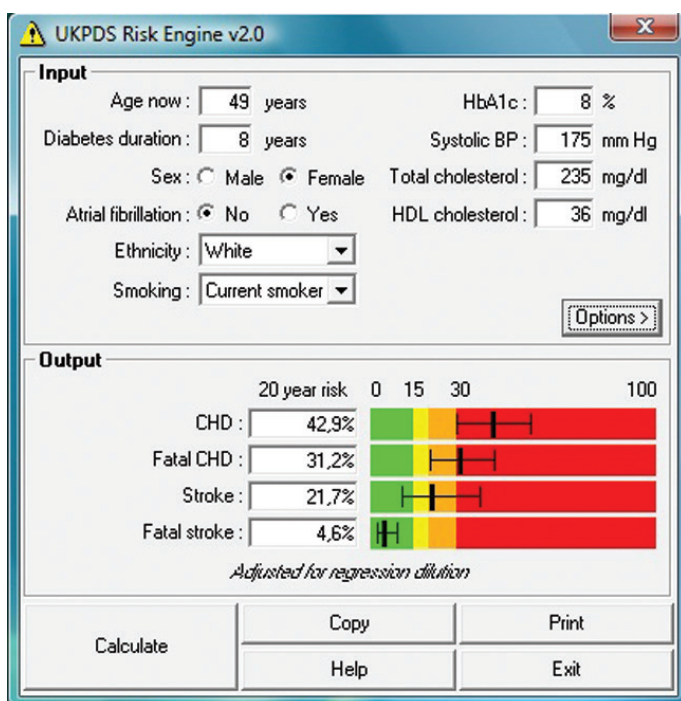
ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Kalkulator jest ogólnodostępny na: <http://www.dtu.ox.ac.uk/>. Określono ryzyko w perspektywie 20-letniej, ponieważ co najmniej taki jest spodziewany okres przeżycia opisywanej pacjentki. Ryzyko wystąpienia CHD wynosi 42,9%, zgonu związanego z CHD — 31,2%, udaru — 21,7%, a zgonu związanego z udarem — 4,6% (ryc. 4).

W przypadku wykorzystania skali oceny globalnego ryzyka, zaproponowanego w zaleceniach ESH/ESC, ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, podobnie jak w kalkulatorze zastosowanym powyżej, byłoby bardzo wysokie, przekraczając 30% [14].

Po trzecie określenie celów leczenia. W zasadzie cele leczenia są oczywiste — obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz innych powikłań związanych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym. Cele te można osiągnąć, intensyfikując leczenie niefarmakologiczne (zmniejszenie masy ciała — dieta, wysiłek fizyczny, zaprzestanie palenia) i farmakologiczne (właściwa kontrola glikemii i ciśnienia tętniczego, poprawa kontroli lipidów). Cele, do których powinno się dążyć, zdefiniowano w zaleceniach ESH i ESC. Ciśnienie tętnicze powinno wynosić poniżej 140/85 mm Hg, zalecany odsetek HbA_{1c} to mniej niż 7%, a w przypadku tej pacjentki — nawet poniżej 6,5%, docelowe stężenie cholesterolu frakcji LDL — poniżej 100 mg/dl.

Leczenie farmakologiczne

Skuteczna terapia przeciwnadciśnieniowa jest jedną z zasadniczych metod obniżenia ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę. Leczenie farmakologiczne należy



Rycina 4. Kalkulacja ryzyka sercowo-naczyniowego na pierwszej wizycie

wdrożyć u wszystkich chorych, u których wartości ciśnienia przekraczają 140/85 mm Hg [14]. Zahamowanie aktywności układu RA jest pierwszoplanowym celem terapii hipotensyjnej. Leki te nie tylko skutecznie obniżają ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, ale również zmniejszają ryzyko rozwinięcia się/postępu nefropatii cukrzycowej [27]. Opisująca pacjentka jest obciążona nefropatią cukrzycową pod postacią mikroalbuminurii, która *per se* zwielokrotnia ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Stosując inhibitory ACE, można spowolnić, a nawet cofnąć rozwój nefropatii cukrzycowej. Skuteczność leków z tej grupy u pacjentów z cukrzycą wykazano w dużych badaniach klinicznych, między innymi UKPDS [23] i HOPE [24] oraz w badaniu ADVANCE [27]. Ponadto leki blokujące układ RA są nie tylko lekami pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z cukrzycą, ale również z otyłością ze względu na

swój korzystny profil metaboliczny, a co za tym idzie są skuteczne w terapii nadciśnienia w zespole metabolicznym.

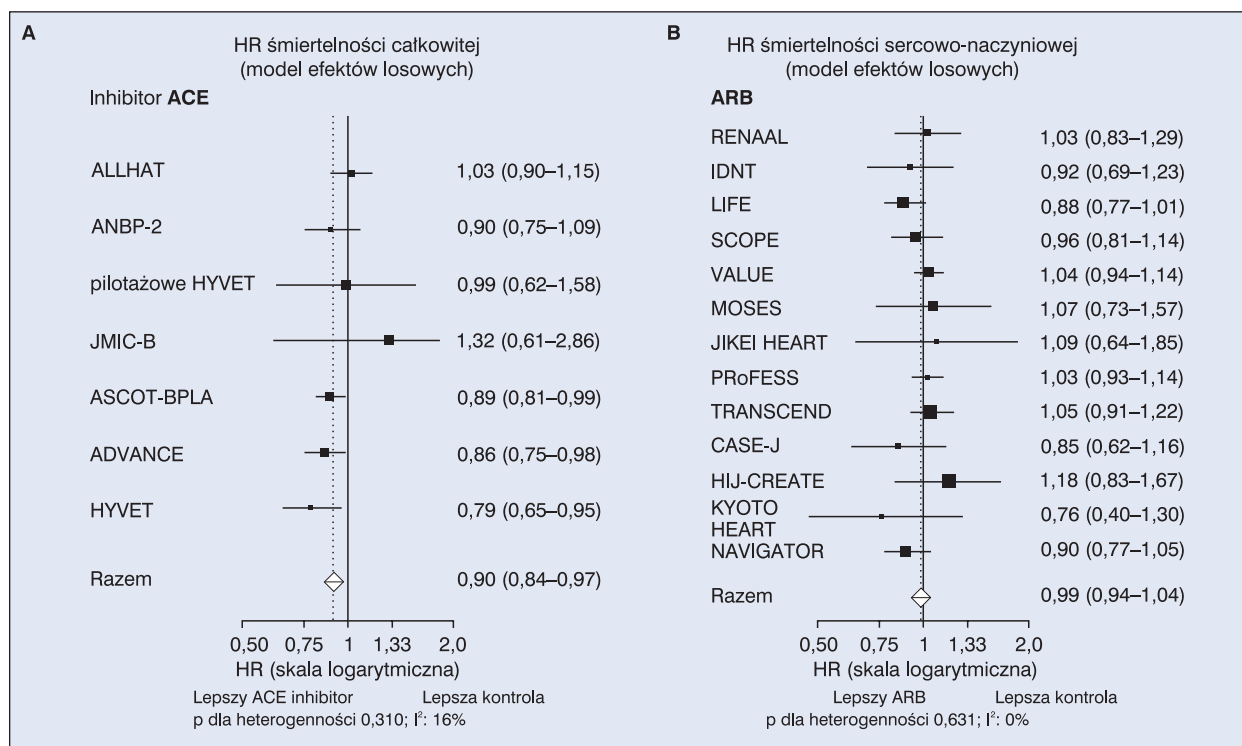
W terapii należy dążyć do uzyskania wartości ciśnienia tętniczego **poniżej 140/85 mm Hg**. Aby uzyskać ten cel, większość chorych będzie wymagała dwóch, trzech lub większej liczby leków hipotensyjnych. Korzyści z optymalnego skojarzenia leków hipotensyjnych uwzględniają wykorzystanie różnych mechanizmów działania, co prowadzi do wystąpienia efektu addycyjnego bądź synergistycznego. Ponadto w przypadku prawidłowego hipotensyjnego leczenia skojarzonego częstość działań niepożądanych jest mniejsza, ponieważ stosuje się mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a bardziej zaznaczone jest działanie kardioprotekcyjne i nefroprotekcyjne. Im wyższe wyjściowe ciśnienie tętnicze, tym większa potrzeba zastosowania terapii skojarzonej już na początku leczenia. Prawdopodobieństwo to

zwiększa się również wraz ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Drugim lekiem, który się dołącza w przypadku niepowodzenia terapii opartej na hamowaniu układu RA, powinien być diuretyk lub CCB. Zastosowanie małych dawek diuretyków jest często koniecznym warunkiem uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. W przypadku terapii prowadzonej trzema lekami jednym z nich — o ile nie ma przeciwwskazań — musi być diuretyk. Uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia u chorych na cukrzycę przynosi większe korzyści niż u pacjentów z prawidłową tolerancją glukozy.

W badaniu UKPDS obniżenie ciśnienia tętniczego wiązało się ze znaczącym obniżeniem ryzyka wystąpienia zarówno makro-, jak i mikroangiopatii cukrzycowej. W badaniu tym, obniżając SBP o 10 mm Hg, uzyskano zmniejszenie ryzyka wystąpienia udarów o 44%, niewydolności serca — o 56%, a powikłań o charakterze mikroangiopatii — o 37%. Obniżenie SBP o 10 mm Hg zmniejszała również ryzyko zgonu związanego z cukrzycą o 17%, śmiertelność całkowitą — o 12%, ryzyko zawału serca o 12%, a udaru — o 19% [23].

W opublikowanej w tym roku analizie *post hoc* badania ADVANCE zwrócono natomiast uwagę, że właściwy dobór preparatów hipotensyjnych może być równie ważny w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, jak obniżenie ciśnienia tętniczego. U pacjentów, których poddano terapii opartej na perindoprilu/indapamidzie/CCB, stwierdzono znamiennej redukcję ryzyka zgonów w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali CCB [38].

W świetle powyższych faktów u opisywanej chorej postanowiono włączyć terapię trójlekową preparatem



Rycina 5. Metaanaliza van Vark; wpływ terapeutyczny inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (A) i antagonisty receptora AT1 dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) (B) na śmiertelność całkowitą; $p = 0,004$ dla efektu terapeutycznego inhibitora ACE względem śmiertelności całkowitej; $p = 0,683$ dla efektu terapeutycznego ARB względem śmiertelności całkowitej (opracowano na podstawie [40]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka

złożonym perindopril/indapamid/amlodipina w dawce 10 mg/2,5 mg/10 mg, mając w pamięci korzyści, jakie przynosi terapia preparatem złożonym oraz fakt, że to pacjentka z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Z terapii losartanem zrezygnowano z dwóch powodów: po pierwsze lek ten wymaga podawania 2 razy/dobę, a opisywana chora często zapomniała o wieczornej dawce leku, po drugie istnieją przesłanki oparte na dowodach naukowych wskazujące, że inhibitory ACE skuteczniej obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe. W opublikowanej w 2012 roku metaanalizie stwierdzono różnicę efektu terapeutycznego między inhibitorami ACE a sartanami. W grupie poddanej terapii opartej na inhibitorze ACE zaobserwowano statystycznie znamienne 10-procentowe względne zmniejszenie śmiertelności

całkowitej, natomiast wspomnianej zależności nie zaobserwowano w odniesieniu do sartanów (ryc. 5) [40].

Obserwacje te potwierdziły się w opublikowanej ostatnio metaanalizie Chenga i wsp. dotyczącej chorych na cukrzycę [41]. Stwierdzono, że u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, jakimi są chorzy na cukrzycę, terapia oparta na inhibitorach ACE znacząco zmniejszała śmiertelność całkowitą oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także występowanie incydentów sercowych, czego nie zaobserwowano u pacjentów otrzymujących ARB [41]. Na tej podstawie wysnuto wniosek, że inhibitory ACE powinny być brane pod uwagę jako leki pierwszego wyboru, by zmniejszyć śmiertelność i ograniczyć występowanie incydentów sercowych w tej grupie pacjentów.

Poprawie kontroli glikemii posługują jakościowa i ilościowa intensyfikacja diety, zachęcenie pacjentki do regularnego wysiłku fizycznego (2 ×/tydz. po 30 min) oraz intensyfikacja leczenia farmakologicznego — zamiana metforminy na pochodną długodziałającą oraz dołączenie pochodnej sulfonilomocznika.

Istotne znaczenie ma aktywne **leczenie zaburzeń lipidowych**. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi czynnikiem lipidowym o największym znaczeniu względem ryzyka sercowo-naczyniowego jest stężenie cholesterolu frakcji LDL. Lekami pierwszego rzutu są statyny, zaś docelowa wartość cholesterolu frakcji LDL u tej pacjentki to mniej niż 100 mg/dl.

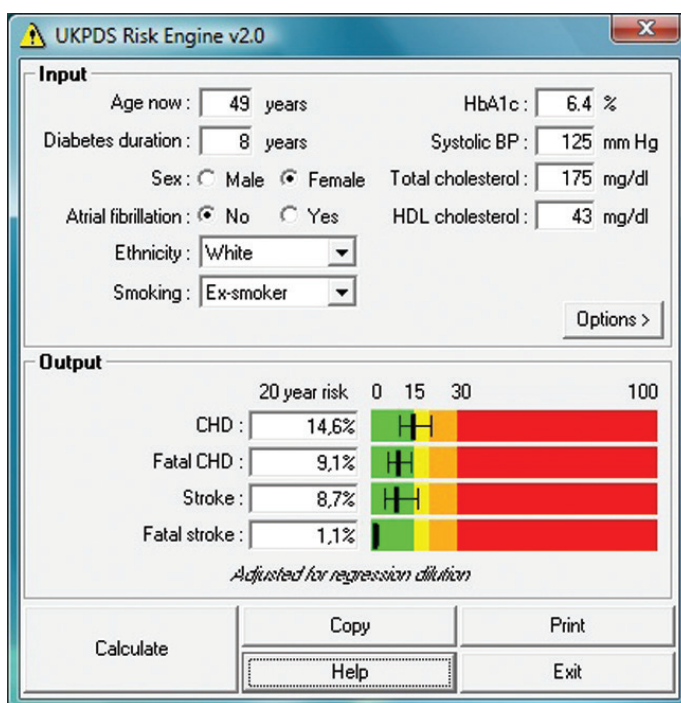
Ponadto wszyscy pacjenci z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego powinni otrzymywać kwas acetylosalicylowy

w dawce 75–100 mg/dobę, nawet w prewencji pierwotnej. Jednak u leczonej pacjentki najpierw należy obniżyć SBP poniżej 160 mmHg, a dopiero wtedy włączyć powyższy lek.

Proponowane leczenie

W świetle wymienionych wyżej faktów pacjentce zaproponowano następujące postępowanie terapeutyczne: 1) **modyfikację stylu życia**: dieta niskokaloryczna, zaprzestanie palenia tytoniu, stopniowe wprowadzenie regularnego wysiłku fizycznego; 2) **modyfikację leczenia farmakologicznego**: nadciśnienie tętnicze — preparat złożony: perindopril/indapamid/amlodipina 10 mg/2,5 mg/10 mg; cukrzyca — metformina XR 2000 mg, gliklazyd MR 60 mg; hiperlipidemia — atorwastatyna 20 mg; leczenie przeciwplatekcyjne — kwas acetylosalicylowy 75 mg, po obniżeniu SBP poniżej 160 mm Hg.

Na jednej z kolejnych wizyt po 6 miesiącach terapii oceniono zastosowane leczenie. Średnie ciśnienie tętnicze podczas wizyty wynosiło 125/80 mmHg (średnia z 3 pomiarów). Odsetek HbA_{1c} obniżył się z 8% do 6,4%. Pacjentka przestała palić papierosy. Ponownie oceniono u niej ryzyko wy-



Rycina 6. Kalkulacja ryzyka sercowo-naczyniowego po intensyfikacji leczenia

stąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w perspektywie 20-letniej. Ryzyko wystąpienia CHD obniżyło się z 42,9% do 14,6%, zgonu związanego z CHD — z 31,2% do 9,1%, udaru — z 21,7% do 8,7%, a zgonu związanego z udarem — z 4,6% do 1,1% (ryc. 4, 6).

Podsumowanie

U pacjentki udało się osiągnąć podstawowy cel leczenia, jakim jest

obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, poprzez wprowadzenie modyfikacji stylu życia oraz adekwatne leczenie farmakologiczne. Uzyskano właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego, stosując jeden złożony trójlekowy preparat hipotensyjny — perindopril/indapamid/amlodipina. Ponadto uzyskano zadowalającą kontrolę glikemii i stężenia lipidów.

PIŚMIENNICTWO

- Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 381–392. doi: 10.5603/KP.2013.0066.
- Zdrojewski T., Bandosz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL PLUS. W: Więcek A., Kokot F. (red.). *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 10–15.
- Bandosz P., O'Flaherty M., Drygas W. i wsp. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *Br. Med. J.* 2012; 344: d8136. doi: 10.1136/bmj.d8136.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- Egan B.M., Li J., Hutchison F.N., Ferdinand K.C. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward healthy people 2020 goals. *Circulation* 2014; 130: 1692–1699.
- Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failures". *JAMA* 1999; 282: 313–314.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–310.
- Gatley M.S. To be taken as directed. *JR Coll. Gen. Pract.* 1968; 16: 39–44.
- Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care* 2009; 15: e22–e33.
- Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med. Care* 2005; 43: 521–530.
- Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
- Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. i wsp. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124–1131.

13. Wanovich R., Kerrish P., Gerbino B.P. i wsp. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 223A.
14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2013; 28: 1462–1536.
15. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
16. Morgan T.O., Anderson A.I.O., MacInnis R.J. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 241–247.
17. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. 2004; 363: 2049–2051.
18. Thoenes M., Neuberger H.-R., Volpe M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24: 336–344.
19. Wright J.T. Jr, Bakris G., Greene T. i wsp. Effect of blood pressure lowering and anti-hypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431.
20. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. i wsp. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2170–2179.
21. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i. wsp. 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.
22. 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.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br. Med. J.* 1998; 317: 703–713.
24. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
25. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
26. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
27. ADVANCE Collaborative Group. 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.
28. Zoungas S., Chalmers J., Neal B i wsp.; for the ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1392–1406.
29. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887–1898.
30. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
31. Lithell H., Hansson L., Skoog I. i wsp. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J. Hypertens.* 2003; 21: 875–886.
32. Slovick D.I., Amery A., Birkenhager W. i wsp. SYST-EUR multicentre trial on the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: first interim. *J. Hum. Hypertens.* 1993; 7: 201–203.
33. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. i wsp. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762.
34. What's what: a guide to acronyms for cardiovascular trials. 7th edition. AstraZeneca, Mölndal 2006.
35. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
36. Bakris G.L., Weir M.R., Shanifar S. i wsp.; RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1555–1565.
37. Marre M., Puig J.G., Kokot F. i wsp. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1613–1622.
38. Chalmers J., Arima H., Woodward M. i wsp. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus results from the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014; 63: 259–264.
39. Tóth K.; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2014; 14: 137–145.
40. van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2088–2097.
41. Cheng J., Zhang W., Zhang X. i wsp. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174: 773–785.