

Lek złożony w terapii nadciśnienia tętniczego: perindopril z amlodipiną – kiedy, dla kogo, dlaczego?

Combination drug of therapy of hypertension: perindopril and amlodipine
– when, for whom and why?

Beata Wożakowska-Kapłon^{1,2}, Iwona Gorczyca-Michta¹

¹Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

²Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Skuteczność leczenia hipotensyjnego ciągle jednak pozostaje niewystarczająca. Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego co najmniej dwoma lekami umożliwia osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia. Połączenie perindoprilu z amlodipiną to dobrze przebadana kombinacja leków, w odniesieniu do której wykazano redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, występowania incydentów sercowo-naczyniowych oraz udarów mózgu.

Słowa kluczowe: lek złożony, perindopril, amlodipina

(Folia Cardiologica 2014; 9, 4: 364–372)

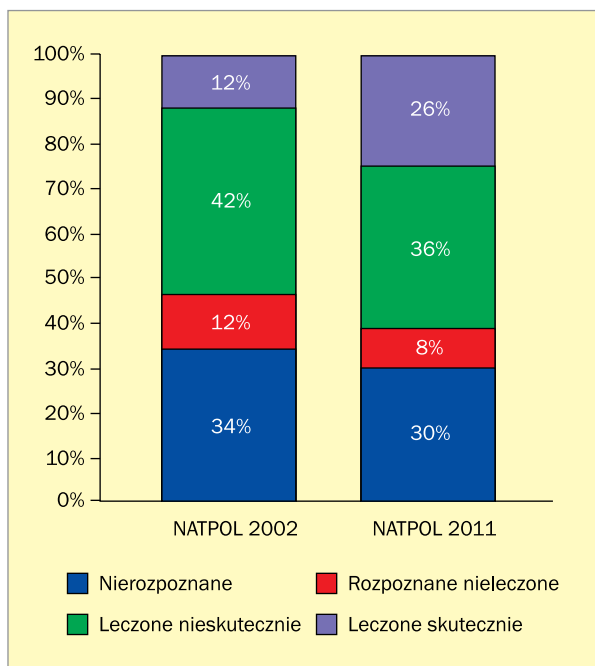
(Nie)skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze stanowi główny powód zgonów sercowo-naczyniowych, przyczynia się do połowy incydentów wieńcowych oraz udarów mózgu [1]. W krajach wysoko uprzemysłowionych na nadciśnienie tętnicze choruje ponad 20% mieszkańców. W Stanach Zjednoczonych, według danych *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) obejmujących lata 2005–2008, nadciśnienie występuje u 33,5% dorosłej populacji [2]. W Wielkiej Brytanii w populacji osób między 35. a 64. rokiem życia dotyczy on 42% [3]. Liczba osób chorujących na nadciśnienie w Polsce jest niestety większa o 2% niż 10 lat temu; obecnie choruje około 32% dorosłych Polaków (10,5 mln chorych, w tym 9,5 mln w wieku 18–79 lat i prawie 1 mln osób > 80. rż.). Aż 3 mln Polaków nie zdaje sobie sprawy z tego, że ma nadciśnienie [4]. Odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku emerytalnym jest wyższy niż w populacji ogólnej i wynosi 58%. W badaniu WOBASZ wykazano wyższy niż

w badaniu NATPOL III PLUS odsetek chorych na nadciśnienie wynoszący 36% [5]. Częściej rozpoznane to dotyczyło mężczyzn niż kobiet (42,1% v. 32,9%) [5].

Od kilku dekad w wytycznych europejskich, amerykańskich i brytyjskich towarzystw naukowych określa się zasady optymalnej terapii nadciśnienia tętniczego, stale zwiększa się także dostępność leków hipotensyjnych. Mimo to skuteczność leczenia hipotensyjnego w Polsce i na świecie pozostaje niezadowolająca. Wyniki przeprowadzonej przez NHANES analizy wykazały, że tylko u 53% osób leczonych z powodu nadciśnienia osiągnięto docelowe wartości ciśnienia tętniczego [6]. Niższy, wynoszący 48%, był odsetek chorych leczonych skutecznie w badaniu *Framingham Heart Study*, a w populacji chorych powyżej 75. roku życia docelowe wartości ciśnienia tętniczego stwierdzano u 40% badanych [7]. W grupie 4919 osób leczonych hipotensyjnie docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u 38% mężczyzn i kobiet poniżej 60. roku życia, u 36% mężczyzn i 28% kobiet między 60. a 80. rokiem życia oraz u 38% mężczyzn i 23% kobiet w wieku ponad 80 lat [8].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl



Rycina 1. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2002 i 2011 na podstawie wyników badań NATPOL (źródła [4, 10, 11])

W badaniu ASCOT docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych hipotensyjnie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) – perindoprilem i dihydropirydynowym antagonistą wapnia – amlodipiną uzyskano aż w 75% przypadków [9]. Na tym tle bardzo niską, jedynie 12-procentową, skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego odnotowano w badaniu NATPOL w 2002 roku [10]. Według wyników badania NATPOL 2011 odsetek chorych ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym zwiększył się 2-krotnie i obecnie wynosi 26% (ryc. 1) [4, 11]. Istotnie obniżyło się średnie ciśnienie tętnicze u mieszkańców Polski. Niższe ciśnienie jest prawdopodobnie wynikiem większej skuteczności leczenia nadciśnienia, w tym szerszego zastosowania terapii skojarzonej i leków złożonych.

Oporne nadciśnienie tętnicze czy oporny pacjent?

Prawdziwie oporne nadciśnienie tętnicze stanowi jedynie niewielki odsetek wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego, nie przekraczając 10–12% [12–14]. Najczęściej stosowana definicja opornego nadciśnienia tętniczego określa je jako sytuację, w której nadciśnienie leczy się nieskutecznie trzema lekami w docelowych dawkach i właściwym skojarzeniu (w tym lek diuretyczny) [12–14]. Inne definicje opornego nadciśnienia tętniczego określają je jako stan, w którym leczenie czterema lekami hipotensyj-

nymi nie zapewnia właściwej kontroli ciśnienia tętniczego [12–14]. Mimo znaczącej poprawy skuteczności terapii hipotensyjnej nadal u dużej części chorych nie udaje się osiągnąć docelowych wartości ciśnienia. Częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego w 29-tysięcznej populacji amerykańskich chorych wynosiła 13% [15]. W badaniu de la Sierra i wsp. [16] oporne nadciśnienie tętnicze, rozpoznawane na podstawie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*), stwierdzano u 12% hiszpańskich pacjentów. Wtórne przyczyny nadciśnienia występują zaledwie u 5% chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym [17]. Zatem najczęstszymi przyczynami opornego nadciśnienia tętniczego są z niewłaściwa farmakoterapia hipotensyjna oraz niestosowanie się do zaleceń lekarskich. Najczęstsze przyczyny oporności nadciśnienia tętniczego wynikają ze sposobu jego terapii i są to:

- niedostatecznie duże dawki zalecanych leków;
- zbyt rzadkie stosowanie leków diuretycznych;
- niewłaściwe połączenia lekowe;
- zbyt rzadkie stosowanie preparatów złożonych;
- nieprzestrzeganie zasad chronoterapii nadciśnienia tętniczego;
- interakcje lekowe (działania niepożądane wynikające z politerapii lub stosowanie leków osłabiających działanie leków hipotensyjnych).

Do przyczyn oporności nadciśnienia tętniczego związanych ze zdrowotnymi zachowaniami pacjenta można zaliczyć:

- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących nefarmakologicznych zasad leczenia nadciśnienia tętniczego;
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących farmakoterapii;
- problemy psychologiczne, na przykład niepokój i lęk napadowy prowadzące do okresowych wzrostów ciśnienia tętniczego, oraz subiektywną nietolerancję leków z powodu rzekomych objawów niepożądanych.

Garg i wsp. [17] w badaniu, do którego włączono 141 chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym, wykazali, że oporność nadciśnienia tętniczego u 58% chorych wynikała z niewłaściwego schematu leczenia, 16% pacjentów nie stosowało się do zaleceń lekarskich, a u 5% badanych stwierdzono wtórne przyczyny nadciśnienia. U 9% badanych z opornym nadciśnieniem tętniczym u podłoża oporności leżały zaburzenia psychosomatyczne, a u 6% chorych nie udało się ustalić przyczyny nieskutecznej terapii. Knight i wsp. [18] przeanalizowali czynniki ryzyka niepowodzenia terapii hipotensyjnej. Dowiedziono, że najwyższe ryzyko wystąpienia opornego nadciśnienia tętniczego występuje u osób starszych, niedostatecznie poinformowanych o docelowych wartościach ciśnienia, osób przyjmujących wiele leków lub u pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane leku.

Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego

Strategia terapii skojarzonej, stosowana nie tylko w trakcie długotrwałego leczenia hipotensyjnego, ale także podczas jego inicjowania, jest skuteczniejsza i bezpieczniejsza niż zwiększanie dawki jednego leku hipotensyjnego. Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego co najmniej dwoma lekami umożliwia osiągnięcie wartości docelowych ciśnienia i wyeliminowanie rzekomej oporności na leki hipotensyjne, wynikające głównie z niestosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjenta i inercji terapeutycznej ze strony lekarza. W przypadku nieskuteczności stosowanego leczenia hipotensyjnego strategia zwiększania dawki leku prowadząca do obniżenia ciśnienia tętniczego jest okupiona zmniejszeniem tolerancji leczenia, a także jego bezpieczeństwa, ponieważ wraz ze zwiększeniem dawki leku zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [19].

Wyniki randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomized clinical trial*) potwierdzają konieczność stosowania więcej niż jednego leku hipotensyjnego w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W grupie chorych z badania *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) średnia liczba leków niezbędnych do uzyskania ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg wynosiła 2,3. W grupie chorych, u których osiągnięto docelowe wartości ciśnienia, u 33% chorych stosowano monoterapię, u 45% – terapię dwoma lekami hipotensyjnymi, a u 22% badanych konieczne było stosowanie co najmniej trzech leków hipotensyjnych [20]. Sur i wsp. [21] w grupie 674 chorych wykazali, że 2/3 chorych leczonych hipotensyjnie wymagało stosowania przynajmniej dwóch leków w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast w grupie chorych włączonych do badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) w celu osiągnięcia celu terapeutycznego u 78% pacjentów stosowano przynajmniej dwa leki hipotensyjne [22]. W badaniu obejmującym 22 282 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z 26 krajów udowodniono, że 31,2% badanych było leczonych jednym lekiem hipotensyjnym, 39,7% chorych przyjmowało dwa leki hipotensyjne, a u 29,1% badanych stosowano co najmniej trzy leki obniżające ciśnienie [22]. Ciśnienie tętnicze było dostatecznie kontrolowane u 21,2% badanych, a odsetek chorych skutecznie leczonych hipotensyjnie różnił się znacznie zależnie od szerokości geograficznej i wynosił od 9,6% na Bliskim Wschodzie do 28% w Ameryce Północnej. Najczęściej stosowanymi lekami były beta-adrenolityki (47,9%), zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia skojarzonego, mimo niskiego odsetka pacjentów z wyraźnymi wskazaniami do ich stosowania [23].

Terapia skojarzona/leki złożone a osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego

Skuteczność terapii złożonej potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Na podstawie danych z rejestru *Cardiovascular Research Network* oceniono częstość stosowania oraz skuteczność politerapii, w tym także terapii złożonej u chorych z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym. Analizą objęto dane 161 585 osób z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym między 2002 a 2007 rokiem, u których włączano leczenie hipotensyjne. W grupie badanych z nowo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym, w której rozpoczęto terapię złożoną, zaobserwowano zmniejszenie liczby osób z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia do 40% badanych w 2007 roku w porównaniu z 59% badanych w 2002 roku ($p < 0,001$). U osób leczonych za pomocą złożonej terapii hipotensyjnej stwierdzono obniżenie wartości średniego skurczowego ciśnienia tętniczego z 158,1 mm Hg (2002 r.) do 152,3 mm Hg (2007 r.). Podobnie obserwowano zmniejszenie średniego rozkurczowego ciśnienia tętniczego z 91,3 mm Hg (2002 r.) do 89,6 mm Hg (2007 r.). W 2007 roku w grupie osób z nadciśnieniem tętniczym zarówno 1., jak i 2. stopnia wzrosła liczba chorych leczonych za pomocą dwóch leków hipotensyjnych w porównaniu z rokiem 2002. Znaczniejszy wzrost odnotowano wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia (z 21,6% do 44,5%). Pacjenci, u których od początku leczenia włączono terapię złożoną, byli młodszy oraz mieli wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze od pozostałych. Czynniki predysponującymi do zalecenia terapii złożonej były przebyte zawał serca oraz włączenie do badania w późniejszych latach jego trwania. Cukrzyca, przebyte udar niedokrwienny mózgu i przewlekła choroba nerek stanowiły predyktory zalecenia monoterapii. Początkowe włączenie politerapii wiązało się z większymi szansami na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego po roku leczenia (iloraz szans [OR, *odds ratio*] w porównaniu z monoterapią: 1,16; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,12–1,20; $p < 0,001$). Zarówno przepisanie jednego leku złożonego (OR 1,16; 95% CI 1,12–1,20; $p < 0,001$), jak i dwóch leków hipotensyjnych (OR 1,14; 95% CI 1,06–1,23; $p < 0,001$) pozwalało na lepszą kontrolę hipotensyjną niż monoterapia. Pacjentom, u których od początku wdrożono politerapię, rzadziej w późniejszym czasie zwiększano liczbę stosowanych leków hipotensyjnych w ciągu rocznej obserwacji w porównaniu z monoterapią (31,1% v. 37,4%; $p < 0,001$) [24].

W metaanalizie Walda i wsp. [25] obejmującej 42 badania, w których uczestniczyło niemal 11 tys. chorych, wykazano, że leczenie hipotensyjne za pomocą dwóch leków hipotensyjnych z różnych grup jest 5-krotnie skuteczniejsze i bezpieczniejsze niż monoterapia podwojoną dawką jednego leku. Większa skuteczność leczenia kilkoma

lekami wynika z różnorodności mechanizmów działania hipotensyjnego, co znacznie zwiększa szanse na osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego [26]. Gupta i wsp. [27] w metaanalizie obejmującej 15 badań i 32 331 chorych dowiedli, że w grupie osób przyjmujących preparat złożony, w porównaniu z grupą pacjentów stosujących leki w osobnych tabletkach, stwierdzono lepsze przestrzeganie zasad stosowania leków (OR 1,21; 95% CI 1,03–1,43) oraz podobną wytrzymałość terapeutyczną (OR 1,54; 95% CI 0,95–2,49). W obu grupach obserwowano podobne obniżenie ciśnienia skurczowego (–4,1 mm Hg; od –9,8 do 1,5) i rozkurczowego (–3,1 mm Hg; od –7,1 do 0,9), a także podobną częstość osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego (OR 1,30; 95% CI 0,98–1,71). Działania niepożądane występowały z podobną częstością u chorych leczonych preparatem złożonym i u pacjentów otrzymujących kilka leków hipotensyjnych [27].

Terapia złożona z perindoprilu i amlodipiny a osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego

W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku w terapii hipotensyjnej rekomenduje się następujące skojarzenia – inhibitory ACE lub antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia. Na rynku dostępne są również (i uzasadnione pod względem uzupełniającego się działania hemodynamicznego) połączenia antagonisty wapnia z beta-adrenolitykiem oraz antagonisty wapnia z diuretykiem, a także, chociaż już nie tak chętnie rekomendowane, połączenie beta-adrenolityku z diuretykiem tiazydowym [28]. Część z tych połączeń ma nie tylko uzasadnienie patofizjologiczne, ale również istnieją w odniesieniu do nich istotne dowody z badań klinicznych. Spośród wielu RCT dotyczących terapii hipotensyjnej skojarzonej tylko w trzech badaniach systematycznie stosowano określoną kombinację dwóch leków w co najmniej jednej grupie – w badaniu ADVANCE porównano połączenie inhibitora ACE i diuretyku z placebo (ale w połączeniu z kontynuacją uprzednio stosowanego leczenia) [29], w badaniu FEVER porównano połączenie antagonisty wapnia i diuretyku z samym diuretykiem (oraz placebo) [30], a w badaniu ACCOMPLISH [9] porównano ten sam inhibitor ACE w połączeniu z diuretykiem lub antagonistą wapnia [31]. W tej ostatniej próbie klinicznej – jedynej, w której bezpośrednio porównano dwie kombinacje u wszystkich pacjentów – stwierdzono istotną przewagę połączenia inhibitora ACE z antagonistą wapnia nad połączeniem inhibitora ACE z diuretykiem mimo braku różnicy ciśnienia tętniczego między dwoma grupami badania. We wszystkich innych próbach klinicznych leczenie rozpoczynano od monoterapii, a następnie u niektórych pacjentów dołączano inny lek (a czasami > 1 lek).

Najważniejszym badaniem klinicznym, w którym wykazano skuteczność hipotensyjną skojarzenia perindoprilu i amlodipiny, jest badanie ASCOT-BPLA [22]. Było ono wieloośrodkową, prospektywną, randomizowaną i kontrolowaną próbą kliniczną, obejmującą 19 257 chorych dotychczas nieleczonych hipotensyjnie, w wieku 40–79 lat, z ciśnieniem tętniczym większym lub równym 160/100 mm Hg oraz pacjentów z ciśnieniem większym lub równym 140/90 mm Hg stosujących co najmniej jeden lek hipotensyjny. U badanych występowały co najmniej trzy inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, takie jak: cechy przerostu lewej komory, nieprawidłowości w elektrokardiogramie, cukrzyca typu 2, choroba naczyń obwodowych, przebyte zdarzenie mózgowie (udar lub przejściowy epizod niedokrwienia mózgu), płeć męska, wiek co najmniej 55 lat, mikroalbuminuria lub proteinuria, palenie tytoniu, stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) wynoszący ponad 6, dodatni wywiad rodzinny, inne schorzenia naczyniowe. Chorzy z jednej grupy otrzymywali amlodipinę w dawce 5–10 mg i dodatkowo w razie potrzeby perindopril w dawce 4–8 mg, zaś pacjenci z drugiej grupy – atenolol w dawce 50–100 mg i dodatkowo w razie potrzeby diuretyk tiazydowy (bendroflumetiazyd) w dawce 1,25–2,5 mg. W grupie leczonej amlodipiną 85% chorych przyjmowało dodatkowo perindopril, natomiast wśród otrzymujących atenolol 91% chorych przyjmowało lek moczopędny. W obu grupach uzyskano dobre wyrównanie wartości ciśnienia tętniczego. Warto jednak zaznaczyć, że średnie wartości ciśnienia były niższe w grupie chorych otrzymujących amlodipinę i perindopril niż w grupie chorych leczonych atenololem i diuretykiem tiazydowym (średnia różnica 2,7/1,9 mm Hg), a największą różnicę w zakresie wartości ciśnienia tętniczego odnotowano w 3. miesiącu leczenia (5,9/2,4 mm Hg) [22]. Skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą amlodipiny i perindoprilu potwierdzono w wynikach badania *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE), będącego rozszerzeniem badania ASCOT [32]. W badaniu CAFE wykazano, że zastosowanie amlodipiny i perindoprilu powoduje obniżenie skurczowego ciśnienia wewnątrzaoortalnego o 4,4 mm Hg i centralnego ciśnienia fali tętna o 3,0 mm Hg w porównaniu z leczeniem atenololem i diuretykiem (przy niewielkich różnicach ciśnienia na tętnicy ramieniowej) [32].

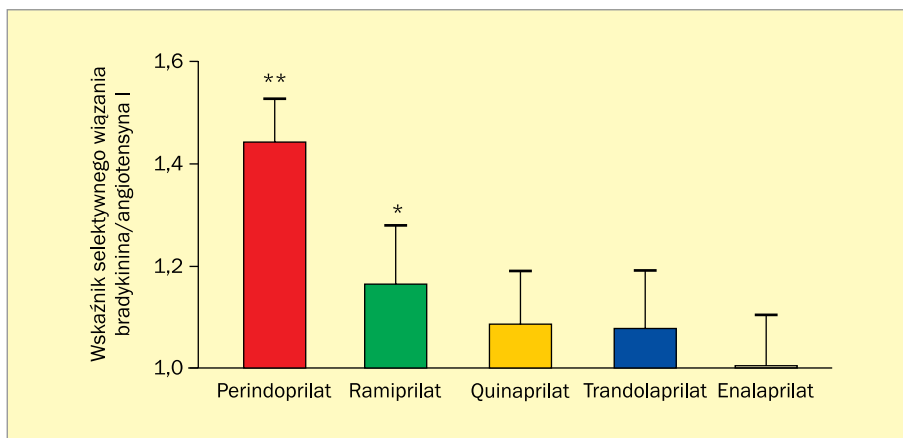
Poprawę kontroli ciśnienia tętniczego związanego ze stosowaniem leczenia skojarzonego inhibitorem ACE oraz antagonistą wapnia stwierdzono w badaniu *Strength Training Ongoing Study* (STRONG) [33]. Badaną grupę stanowiło 1250 chorych, którzy przez 60 dni byli poddani leczeniu złożonemu z perindoprilu w dawce 4 mg i amlodipiny w dawce 5 mg. Skuteczność terapii hipotensyjnej, definiowaną jako wartość ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg, osiągnięto u 68,3% chorych wcześniej nieleczonych i u 68,4%

chorych leczonych do chwili włączenia do badania jednym lekiem hipotensyjnym [33]. Hatala i wsp. [34] ocenili efekt hipotensyjny preparatu złożonego zawierającego perindopril i amlodipinę u pacjentów leczonych wcześniej lekami z grupy inhibitorów ACE i/lub antagonistów wapnia. Do badania włączono 2132 pacjentów, którzy mimo leczenia hipotensyjnego nie mieli dobrze kontrolowanego nadciśnienia tętniczego lub nie tolerowali dotychczas stosowanej farmakoterapii. Chorzy przez 3 miesiące otrzymywali preparaty złożone zawierające perindopril i amlodipinę w dawkach 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg oraz 10 mg/10 mg. Głównym punktem końcowym badania była redukcja średnich wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego ($< 140/90$ mm Hg lub $< 130/80$ mm Hg w przypadku chorych na cukrzycę typu 2 lub obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym). Po 3 miesiącach leczenia średnie wartości odpowiednio skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego uległy zmniejszeniu z $158,5/93,6$ mm Hg do $132,9/80,7$ mm Hg ($p < 0,0001$). U chorych z nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia, po 3 miesiącach leczenia, średnie zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniosły $-45,4/-20,0$ mm Hg ($p < 0,0001$). Docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u 74% chorych w całej populacji badanej, u 84% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz u 52% chorych z trudno poddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia. Stosowany schemat leczenia był także związany z 58-procentową redukcją częstości występowania obrzęków kończyn dolnych spowodowanych podawaną uprzednio amlodipiną [34]. W badaniu *Age VAsculaire et risque résiduel chez l'hypertendu Traité vu en médecine Générale* (AVANT'AGE) ponad 700 francuskich lekarzy rodzinnych włączyło do badania swoich pierwszych 10 chorych ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, nie stosujących się do zaleceń lekarskich lub nietolerujących dotychczasowej terapii hipotensyjnej. Chorzy otrzymywali leczenie skojarzone perindoprilem i amlodipiną w jednej z czterech dawek: 5/5, 5/10, 10/5 lub 10/10 mg. Do badania włączono 6256 pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia odnotowano spadek wartości skurczowego ciśnienia tętniczego średnio o $20,3 \pm 12,4$ mm Hg oraz spadek wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego o $11,3 \pm 9,6$ mm Hg. Docelowe wartości ciśnienia uzyskano u 62,3% badanych. Stwierdzono, że wartości wskaźnika masy ciała oraz obwodu talii były istotnymi czynnikami determinującymi wielkość spadku zarówno skurczowych, jak i rozkurczowych wartości ciśnienia tętniczego ($p < 0,04$). Ponadto wskaźnik masy ciała oraz wyjściowe wartości ciśnienia były czynnikami wpływającymi istotnie na uzyskanie kontroli wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego ($p < 0,04$) [35].

W badaniu *PERindopril/Amlodipine Reduction of blood pressure Level* (PEARL) oceniano skuteczność preparatu złożonego z perindoprilu i amlodipiny w grupie chorych z dotychczas niezadowolającą kontrolą ciśnienia tętniczego, których poddawano ABPM. W protokole badania zawarto schematy lecznicze oparte na różnych dawkach perindoprilu i amlodipiny. Całodobowe monitorowanie ciśnienia tętniczego wykonywano przy włączaniu do badania, po miesiącu i po 3 miesiącach leczenia. Głównym punktem końcowym badania był wpływ leku na średnie wartości ciśnienia tętniczego w trakcie ABPM. Do badania włączono 262 osoby, z których 144 stanowili mężczyźni, a średni wiek analizowanej grupy wynosił 60,4 roku. Po 3 miesiącach obserwacji wykazano redukcję średnich wartości ciśnienia w pomiarach z ABPM ze $146,1/84,3$ mm Hg do $127,6/75,9$ mm Hg ($p < 0,001$). Także ciśnienie tętnicze stwierdzone w trakcie pomiarów gabinetowych było niższe niż wyjściowe ($159,8/94,3$ mm Hg) i wynosiło $131,1/80$ mm Hg ($p = 0,001$). Uzyskane wyniki były niezależne od chorób współistniejących czy też stosowanej terapii hipotensyjnej przed włączeniem do badania [36].

Wpływ leczenia perindoprilem i amlodipiną na ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Badanie ASCOT-BPLA (pierwsze badanie, w którym porównywano skojarzoną terapię hipotensyjną opartą na różnych lekach) zakończono przedwcześnie, ponieważ w grupie chorych otrzymujących perindopril i amlodipinę obserwowano istotną redukcję częstości występowania punktów końcowych w porównaniu z chorymi leczonymi atenololem i diuretykiem [22]. Wykazano istotny statystycznie wpływ perindoprilu i amlodipiny na wszystkie (z wyjątkiem niewydolności serca) drugorzędowe punkty końcowe: 13-procentową redukcję liczby zdarzeń końcowych, 24-procentowe zmniejszenie śmiertelności sercowo-naczyniowej, 16-procentową redukcję liczby poważnych incydentów i procedur sercowo-naczyniowych, 11-procentowe zmniejszenie śmiertelności całkowitej oraz 23-procentowe ograniczenie liczby udarów. W badaniu wykazano również 32-procentowe zmniejszenie częstości występowania niestabilnej choroby wieńcowej, 35-procentowe zmniejszenie częstości występowania choroby naczyń obwodowych, 30-procentową redukcję przypadków rozwoju cukrzycy *de novo* oraz 15-procentowe ograniczenie rozwoju niewydolności nerek w porównaniu z grupą leczoną atenololem i diuretykiem tiazydowym [22]. W analizie *post hoc* badania *EUropean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery* (EUROPA) oceniano wpływ stosowania połączonej terapii przeciwnadciśnieniowej złożonej z perindoprilu i amlodipiny z terapią amlodipiną [37]. W obserwacji trwającej 4,2 roku stosowanie terapii skojarzonej wiązało się z 46-procentową



Rycina 2. Porównanie wskaźnika selektywnego wiązania bradykinina/angiotensyna I aktywnych metabolitów wybranych inhibitorów konwertazy angiotensyny (na podstawie [39])

redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz redukcją pierwotnego złożonego punktu końcowego badania (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, nagłe zatrzymanie krążenia) o 35%. Obserwowano także 41-procentową redukcję ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, 54-procentowe zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz 28-procentowe zmniejszenie ryzyka zawału serca [37].

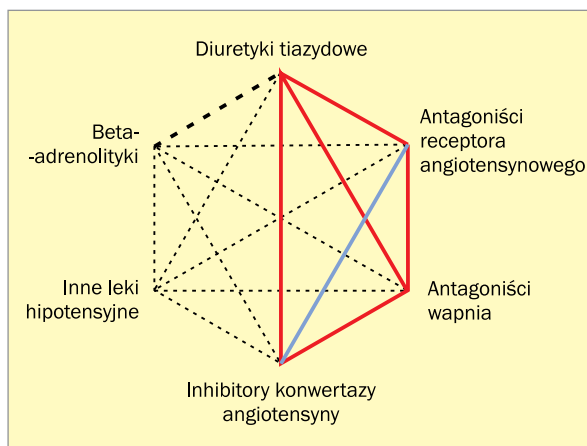
W metaanalizie ponad 30 badań w grupie BPLTTC wykazano, że czynnikiem determinującym wpływ leczenia hipotensyjnego na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jest bezwzględna wartość obniżenia ciśnienia tętniczego [38]. W badaniu CAFE lepszy efekt hipotensyjny perindoprilu i amlodipiny niż atenololu i diuretyku można wyjaśnić niedostatecznym zahamowaniem przez lek beta-adrenolityczny i diuretyk powrotu fali krwi odbitej od naczynia i jej sumowaniem z kolejną falą tętna, co negatywnie wpływało na ciśnienie centralne [32]. W analizie wieloczynnikowej wykazano zależność między niższym ciśnieniem fali tętna a redukcją liczby incydentów sercowo-naczyniowych. Wydaje się, że skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego w grupie chorych leczonych perindopilem i amlodipiną przyczyniło się do korzystnych różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak tak dobre w porównaniu z uzyskanymi w poprzednich badaniach wyniki badania ASCOT-BPLA nie do końca można wyjaśnić tylko lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego, ponieważ średnia różnica wartości ciśnienia tętniczego między obiema grupami w czasie trwania całego badania ASCOT-BPLA wynosiła zaledwie 2,7 mm Hg [22]. Wydaje się, że duże znaczenie w zmniejszaniu częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych perindopilem i amlodipiną można przypisać wszechstronnemu przeciwmiażdżycowemu działaniu inhibitorów ACE. Perindopril charakteryzuje się wyższą specyficznością wiązania z tkankową frakcją inhibitora ACE („tkankowy” inhibitor

konwertazy angiotensyny) w porównaniu z tradycyjnymi hydrofilnymi inhibitorami ACE, takimi jak enalapril i kaptopril, które silnie wiążą się z frakcją osoczkową enzymu („osoczowe” inhibitory konwertazy angiotensyny). Nie udowodniono do tej pory, aby istniały klinicznie istotne różnice między obiema grupami („osoczowe” v. „tkankowe”) inhibitorów ACE pod względem redukcji chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, choć wiadomo, że leki z grupy „tkankowych” inhibitorów ACE charakteryzują się korzystniejszymi właściwościami farmakokinetycznymi, głównie w zakresie długości okresu efektywnego działania hipotensyjnego, czyli wskaźnika T/P (*through/peak ratio*), jak również większą zdolnością selektywnego wiązania bradykininy w ACE w stosunku do inhibitorów osoczowej ACE, co może mieć znaczenie kliniczne [39]. Ceconi i wsp. [39] wykazali, że spośród wielu aktywnych metabolitów inhibitorów ACE, wśród których badano enalaprilat, perindoprilat, quinaprilat, ramiprilat i trandolaprilat, największą zdolnością do selektywnego wiązania bradykininy wykazał się perindoprilat (ryc. 2). Miernikiem tej specyficzności jest wskaźnik selektywnego wiązania bradykininy/angiotensyna I, który w przypadku perindoprilu wynosi 1,44, w przypadku pozostałych tkankowych inhibitorów ACE również przekracza 1,0 (odpowiednio ramipril – 1,16 i trandolapril – 1,08), natomiast najniższy jest w przypadku osoczowego inhibitora ACE, enalaprilu, wynosząc 1,0 (równowaga wiązania z bradykininą i angiotensyną I). Co więcej, porównując równoważne dawki i zdolności wiązania angiotensyna I, dowiedziono, że perindoprilat wykazuje prawie o 50% większą zdolność wiązania bradykininy niż enalaprilat [39]. Ta biochemiczna właściwość perindoprilu może tłumaczyć jego korzystne działanie w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Konwertaza angiotensyny odpowiada bowiem również za rozkład bradykininy, której stężenie we krwi się zwiększa podczas leczenia inhibitorem ACE. Chociaż wzrost stężenia bradykininy prawdopodobnie odpowiada za kaszel, stosun-

kowo częste działanie niepożądane inhibitora ACE, oraz odgrywa rolę w rzadko występującym powikłaniu, jakim jest obrzęk naczynioruchowy, to polipeptyd ten wywiera potencjalnie korzystne działanie wazodylatacyjne, kardioprotekcyjne i przeciwprzerostowe, które może się nasilać podczas leczenia inhibitorem ACE i przyczyniać do jego skuteczności. W dużym wieloośrodkowym badaniu COMPLIOR wykazano, że długotrwałe podawanie perindoprilu wpływało na wzrost elastyczności i podatność aorty u badanych [40]. Istotnym efektem plejotropowym perindoprilu jest ochronne działanie na funkcję śródbłonka, co udowodniła grupa badaczy w *PERindopril-Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial* (PERFECT), będącym subanalizą badania EUROPA [41]. W badaniu tym oceniano wpływ długoterminowej terapii perindoprilem w dawce 8 mg/dobę na ocenę dylatacji tętnicy w odpowiedzi na niedokrwienie (FMD, *flow-mediated vasodilatation*) – wykładnik funkcji śródbłonka. W grupie 333 chorych wykazano korzystny, choć nieistotny statystycznie wpływ perindoprilu na poprawę funkcji śródbłonka mierzoną wzrostem FMD po 36 miesiącach terapii. Wzrost FMD w grupie leczonej perindoprilem był o 0,55% wyższy niż w grupie przyjmującej placebo ($p = 0,23$).

Skojarzenie perindoprilu z amlodipiną – miejsce w wytycznych i w praktyce klinicznej

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (zarówno z 2007, jak i 2013 r.) stanem szczególnie przemawiającym za stosowaniem inhibitorów ACE jest nadciśnienie tętnicze u chorych z uszkodzeniami narządowymi obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek, cukrzycą lub zespołem metabolicznym. Antagoniści wapnia są szczególnie preferowani w izolowanym nadciśnieniu skurczowym (częstym u osób w podeszłym wieku), w dławicy piersiowej, przerostcie lewej komory, miażdżycy tętnic szyjnych i wieńcowych, w nadciśnieniu u osób rasy czarnej. W wytycznych tych rekomenduje się połączenie inhibitora ACE z antagonistą wapnia, podkreślając addycyjne obniżenie ciśnienia tętniczego przy takiej kombinacji leków i dobrą jej tolerancję (ryc. 3) [13, 31]. Autorzy wytycznych PTNT idą krok dalej, zalecając indywidualizację terapii i pozycjonując kombinację leków w preparacie złożonym. Wybór inhibitora ACE i antagonisty wapnia jest zalecany w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną, cukrzycą lub wywiadem rodzinnym cukrzycy, zespołem metabolicznym, małą aktywnością fizyczną. W przypadku osób z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym jako najwłaściwszy wybór spośród inhibitorów ACE autorzy wytycznych wskazują perindopril lub ramipril, zaś w przypadku chorych w podeszłym wieku lub z izolowanym skurczowym nadciśnieniem zalecają, jako racjonalną



Rycina 3. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych; pogrubione linie ciągłe – preferowane połączenia; gruba linia przerywana – przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami); czarna linia przerywana – możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia; szara linia ciągła – połączenie niezalecane (na podstawie [31])

opcję, zastosowanie niedihydropirydynowego antagonisty wapnia. Połączenie perindoprilu z amlodipiną cechuje się działaniem synergistycznym na poziomie klinicznym i molekularnym. Poprzez poprawę funkcji śródbłonka, antyapoptotyczne działanie bradykininy (efektu tego nie wykazują sartany), hamowanie przerostu lewej komory przez perindopril, poprawę przepływu wieńcowego przez amlodipinę oraz rozkurcz naczyń obwodowych w wyniku działania obu tych molekuł uzyskuje się nie tylko obniżenie ciśnienia tętniczego, ale także zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Podsumowanie

Niedostateczna kontrola ciśnienia tętniczego w Polsce generuje potrzebę znacznie częstszego niż dotychczas stosowania hipotensyjnej terapii skojarzonej, najlepiej w postaci leku złożonego. Lek taki należy zastosować u chorych nieskutecznie leczonych hipotensyjnie za pomocą monoterapii lub politerapii oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia jako leczenie pierwszego rzutu. Rekomenduje się te złożenia, które mają uzasadnienie patofizjologiczne oraz korzystne działanie udowodnione w randomizowanych badaniach klinicznych. Połączenie perindoprilu z amlodipiną jest dobrze przebadaną kombinacją leków, w odniesieniu do której wykazano redukcję śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej oraz liczby incydentów sercowo-naczyniowych i udarów mózgu. Skuteczność obu składników leku złożonego, amlodipiny i perindoprilu, pożądana długość działania, a także pozahipotensyjne działania perindoprilu zapewniają redukcję ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Szerokie wskazania do zastosowania leku złożonego z perindoprilu

z amlodipiny w populacji z nadciśnieniem i podwyższonym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca wynikają z badania ASCOT i zastosowanych w nim kryteriów włączenia. Lek złożony z perindoprilu i amlodipiny jest idealnym rozwiązaniem dla chorych ze złą kontrolą ciśnienia tętniczego podczas dotychczasowego leczenia, chorych na cukrzycę, osób

z zespołem metabolicznym oraz chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, na przykład z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca czy miażdżycą tętnic obwodowych. Tę opcję terapeutyczną powinno się również przedstawić chorym preferującym wygodny i prosty schemat leczenia.

Abstract

Hypertension is an important risk factor for cardiovascular diseases. The efficacy of antihypertensive therapy, however, is still insufficient. Combination therapy of hypertension at least two drugs achieves the target blood pressure. The combination of perindopril and amlodipine is extensively studied well the combination of drugs, for which demonstrated a reduction in total mortality and cardiovascular mortality, cardiovascular events and stroke.

Key words: hypertension, perindopril, amlodipine

(Folia Cardiologica 2014; 9, 4: 364–372)

Piśmiennictwo

1. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. i wsp. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–17.
2. 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.
3. 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.
4. www.natpol.pl.
5. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Wyrzykowski B. i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. 4).
6. Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B. i wsp. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75.
7. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Larson M.G. i wsp. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594–599.
8. Lloyd-Jones D., Evans J., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA* 2005; 294: 466–472.
9. 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.
10. Zdrojewski T., Bandoz P., Szpakowski P. i wsp. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W: Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Tom II. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2002; 11–15.
11. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczęć R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 14 (supl. 2): 10–16.
12. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i wsp. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51: 1403–1419.
13. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
14. 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.
15. McAdam-Marx C., Ye X., Sung J.C., Brixner D.I., Kahler K.H. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. *Clin. Therapeut.* 2009; 31: 1116–1123.
16. de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. i wsp. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
17. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. i wsp. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 619–626.
18. Knight E.L., Bohn R.L., Wang P.S. i wsp. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension* 2001; 38: 809–814.
19. Wożakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Czarnecka D. i wsp. Combination therapy in the management of hypertension – current problem in Poland. Expert consensus statement of the Polish Society of Hypertension and Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Kardiol. Pol.* 2013; 71: 433–438.
20. Bakris G. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. *Am. J. Med.* 2004; 116: 30S–38S.
21. Sur G., Sur M., Kudor-Szabadi L., Sur L. Difficulties in achieving arterial hypertension control. *Maedica (Buchar.)* 2011; 6: 114–119.

22. Dahlöf B., Sever P., Poulter N. 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.
23. Bramlage P., Böhm M., Volpe M. i wsp. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2010; 12: 666–677.
24. Byrd J.B., Zeng C., Tavel H.M. i wsp. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension. *Am. Heart J.* 2011; 162: 340–346.
25. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
26. Moser M., Black H.R. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: S73–S78.
27. 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.
28. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2011. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 4: 211–235.
29. 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.
30. Liu L., Zhang Y., Liu G. i wsp. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2157–2172.
31. Mancia G., Fagart R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
32. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, Williams B., Lacy P.A., Thom S.M. i wsp. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE). *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
33. De Simone G., Devereux R., Chinali M. i wsp. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the Strong Heart Study: the Strong Heart Study. *J. Hypertens.* 2010; 28: 353–360.
34. Hatala R., Pella D., Hatalová K., Šidlo R. Optimization of blood pressure treatment with fixed-combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32: 603–612.
35. Zhang Y., Ly C., Yannoutsos A. i wsp. Effect of a fixed combination of Perindopril and Amlodipine on blood pressure control in 6256 patients with not-at-goal hypertension: the AVANTAGE study. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013; 7: 163–169.
36. Nagy V.L. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed-dose combination. *Clin. Drug Investig.* 2013; 33: 469–476.
37. Bertrand M., Ferrari R., Remme W. i wsp. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 795–802.
38. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–1535.
39. 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.
40. Asmar R., Topouchian J., Pannier B. i wsp. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior® study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–818.
41. Bots M.L., Remme W.J., Luscher T.F. i wsp. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007; 21: 269–279.

Komentarz

Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – czy można mówić o „przykazaniach” co do ich stosowania?



prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC, *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) [1], tak umiejętnie przypomniane w komentowanym artykule poglądowym, pozostają obecnie „kamieniem milowym” naszych codziennych wyborów i zachowań terapeutycznych. A jednak pozostawiają pewien niedosyt co do pozycji leków złożonych w algorytmach leczenia nadciśnienia tętniczego, szczególnie jeśli przyzwyczailiśmy się do wcześniejszych, bardzo nowoczesnych zaleceń Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [2]. Zadaniem, jakie postawiłem sobie jako komentator, jest jednak udowodnienie Czytelnikom, że nawet w wytycznych ESH/ESC można znaleźć solidne podstawy do dowodzenia, jak



Rycina 1. Propozycja interpretacji wytycznych ESH/ESC 2013 dotyczących nadciśnienia tętniczego, a odnoszących się do terapii skojarzonej i złożonej; fotografia najbardziej znanego wyobrażenia Mojżesza w naszym kręgu kultury – rzeźby Michała Anioła powstałej w latach 1513–1516 i znajdującej się w Bazylice di San Pietro in Vincoli na rzymskim Eskwilinie

ważne, nieodzowne i nadal zbyt rzadko stosowane jest leczenie preparatami złożonymi – choćby takimi, jak omawiany szerzej w artykule. Posłużyłem się starotestamentową metaforą, aby dla wzmocnienia efektu dydaktycznego powtórzyć wszystkie ważne „przykazania z wytycznych” odnoszące się do terapii skojarzonej, a więc również stosowania leków złożonych w nadciśnieniu tętniczym. Zgodnie z przekazem biblijnym dziesięć przykazań zapisanych w Księdze Wyjścia (Drugiej Księdze Mojżeszowej) Bóg Jahwe podyktował Mojżeszowi na górze Synaj w trakcie wędrówki Żydów z Egiptu do Kanaanu (Ziemi Obiecanej).

Dziesięć przykazań „terapii złożonej” w nadciśnieniu tętniczym, które poniżej omówię, można wyczytać *expressis verbis* w wytycznych ESH/ESC 2013, aby się przekonać, jak ważna jest rola tej formy terapii. Jeżeli komuś z Państwa ten typ zabiegu dydaktycznego się spodoba, będę ukontentowany (ryc. 1).

Przykazanie pierwsze – **Wierz w leczenie skojarzone.** W wytycznych z 2013 roku stwierdza się, że *monoterapia może spowodować skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego tylko u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem, a większość osób wymaga połączenia co najmniej 2 leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego*. Mamy wierzyć w terapię skojarzoną. Analogicznie, pierwsze przykazanie Mojżeszowe mówi o wierze w jednego Boga. Ale Katechizm Kościoła Katolickiego traktuje je szerzej, stwierdzając, że zakazuje ono wiary w innych bogów, a także praktykowania zabobonów. Za zabobon Kościół uważa pewien kult, wypaczenie religijne. Bóg potępia politeizm, czyli wielobóstwo.

Nie twierdzą, że monoterapia odeszła już do lamusa; u części chorych ta strategia terapeutyczna jest skuteczna. Ale wielu lekarzy praktyków zgodzi się z opinią, że wiara w skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego u wszystkich chorych za pomocą monoterapii to prawie zabobon. Jeżeli szerzej zaczniemy stosować terapię skojarzoną, decydując się także na rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od preparatu złożonego, to stracimy wiarę w inne metody leczenia. Warto spróbować.

Przykazanie drugie – **Zdefiniuj problem.** W wytycznych ESH/ESC stwierdza się: *Problem nie polega więc na tym, czy leczenie skojarzone jest przydatne, ale na tym, czy zawsze powinno ono być poprzedzone próbą monoterapii*. To ważne stwierdzenie. Skoro wierzymy w terapię skojarzoną, to prawdziwe pytanie brzmi: czy zawsze włączać ją od razu, czy czasem poprzedzić monoterapią?

Przykazanie trzecie i czwarte można połączyć – **Oszczędzaj czas/Nie męcz pacjenta.** W wytycznych ESH/ESC mówi się: *Kiedy monoterapia jest nieskuteczna lub niewystarczająco skuteczna, to próba znalezienia alternatywnej monoterapii, która będzie bardziej skuteczna lub lepiej tolerowana, może być procesem żmudnym, który niekorzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta*. Rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego od jednego leku, jeżeli jest nieskuteczne, bardzo wydłuża proces terapeutyczny. Marnujemy czas swój i pacjenta, zmniejszamy jego zaangażowanie w proces leczenia.

Przykazanie piąte – **Bądź skuteczny.** W wytyczne podaje się, że w *metaanalizie ponad 40 badań wykazano, że połączenie 2 leków hipotensyjnych z dowolnych 2 klas powoduje znacznie większe dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego (BP, blood pressure) niż zwiększenie dawki 1 leku*. Tak brzmią oczywiście wnioski ze słynnej metaanalizy Walda opublikowanej w 2009 roku [3]. To pozytywne przykazanie – wskazuje drogę, którą należy iść, a nie zakazuje określonych działań – podobnie jak piąte przykazanie Mojżeszowe w tradycji talmudycznej, prawosławnej czy anglikańskiej („Czcij Ojca swego i Matkę swoją” – przykazanie piąte; uwaga: w tradycji katolickiej i luterkańskiej – to przykazanie czwarte).

Przykazanie szóste – **Nie zniechęcaj**. Wytyczne wyraźnie wskazują na aspekt psychologiczny sukcesu, jaki częściej można osiągnąć, stosując terapię skojarzoną. Czytamy w nich: *Zalety rozpoczynania leczenia hipotensyjnego od razu od terapii skojarzonej obejmują [...] mniejsze prawdopodobieństwo zniechęcenia pacjenta w związku z wieloma zmianami terapii.*

Przykazanie siódme – **Bądź dalekowzroczny**. W wytycznych przypomina się, że prawdziwym sukcesem w terapii nadciśnienia tętniczego jest nie tylko osiągnięcie celu terapeutycznego, ale świadomość, że pacjent będzie to leczenie kontynuował: *Pacjenci poddani leczeniu skojarzonemu rzadziej przerywają terapię niż ci, u których stosuje się dowolną monoterapię.*

Przykazanie ósme – **Pamiętaj o farmakologii klinicznej**. Nigdy dosyć solidnej wiedzy farmakologicznej. W wytyczne przypomina się, że *synergia różnych klas leków nie tylko prowadzi do większego obniżenia BP, ale również może być przyczyną rzadszego występowania działań niepożądanych*. Jako przykład podaje się właśnie łączne stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty wapnia.

Przykazanie dziewiąte – **Złożone jest lepsze od skojarzonego**. W wytycznych ESH/ESC przypomina się: *stosowanie połączeń 2 leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w 1 tabletkę [jest preferowane], ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.*

Przykazanie dziesiąte – **Umiej czytać klasę wytycznych**. Zatrzymajmy się przez chwilę na tym „przykazaniu”. Wiele nieporozumień wynika z dosłownej interpretacji klasy zaleceń IIb dla rozpoczynania leczenia skojarzonego/złożonego (dlaczego taka niska klasa zaleceń? – zapyta Czytelnik wytycznych); warto pamiętać, że zalecenie to pojawia się w tabeli, w której w I klasie wytycznych jest mowa o stosowaniu dowolnego preparatu spośród leków hipotensyjnych. W klasie IIa mówi się już o tym, że *niektóre leki powinny być rozważane jako preferowany wybór w określonych sytuacjach, ponieważ były stosowane w próbach klinicznych dotyczących tych sytuacji lub ze względu na większą skuteczność w przypadku określonych typów powikłań narządowych*. Zauważmy, że I klasa dotyczy podstawowej kwestii – zastosowania dowolnego leku hipotensyjnego z grupy leków podstawowych, aby w ogóle obniżyć ciśnienie. Gdy mamy wybór spośród tych leków, stosujemy konkretny lek (klasa IIa – to już „drugorzędne” w stosunku do decyzji o tym, aby w ogóle leczyć czymkolwiek). Zastosowanie skojarzenia (złożenia) leków jako rozpoczęcia terapii to już „opcja najbardziej wyrafinowana”, stąd też oznaczona jako klasa IIb. Osobiście sadzę, że nadanie tej opcji klasy IIb nie jest dobre i nie bez przyczyny budzi kontrowersje; jednocześnie warto interpretować tę klasę zaleceń w kontekście zaleceń z tej samej tabeli. A więc – umieć czytać klasę wytycznych.

Piśmiennictwo

1. Mancia G., Fagart R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2013; 34: 2159–2219.
2. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zalecenia dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym 2011. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze 2011; 4: 211–235.
3. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am. J. Med. 2009; 122: 290–300.