

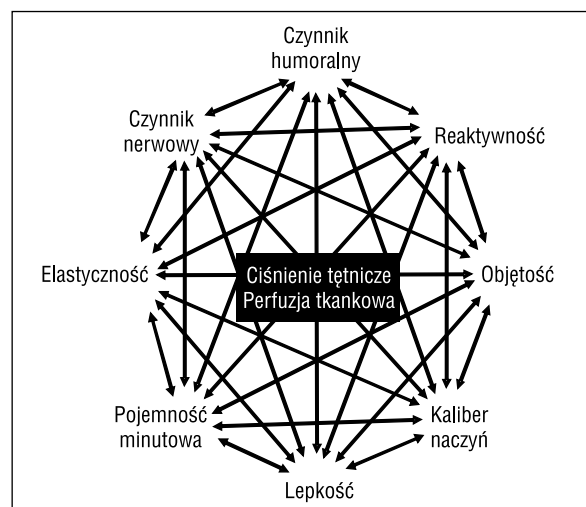
Złożona terapia hipotensyjna oparta na lisinoprilu i hydrochlorotiazydzie oraz na lisinoprilu i amlodipinie

Złożona terapia hipotensyjna

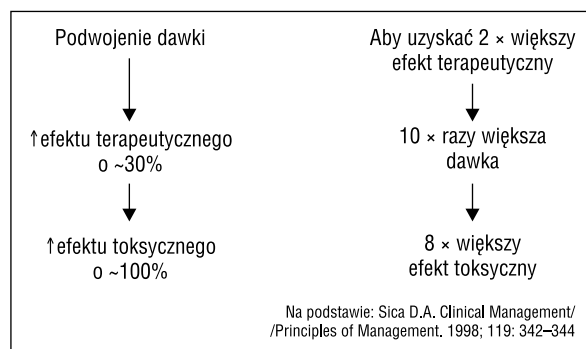
Na podstawie badania NATPOL 2011 (wyniki nieopublikowane) wiadomo, że tylko 26% dorosłych Polaków ma dobrze kontrolowane ciśnienie. Niewątpliwie oprócz faktycznie opornego nadciśnienia na złą kontrolę ciśnienia mają wpływ przyjmowanie wielu substancji presyjnych i leków zmniejszających działanie hipotensyjne, brak współpracy ze strony pacjentów, skomplikowane schematy leczenia czy stosowanie monoterapii zamiast politerapii. Z uwagi na bardzo złożoną patogenezę nadciśnienia tętniczego (NT) u wielu chorych leczenie pojedynczym lekiem często jest nieskuteczne. Pojedynczy lek, nawet gdy jest zastosowany w pełnej dawce, działa tylko na jeden z wzajemnie powiązanych czynników patogenetycznych (ryc. 1). Za niską skuteczność monoterapii może także odpowiadać pojawienie się mechanizmów kompensacyjnych, które obniżają, czasem w stopniu znaczącym, efekt hipotensyjny [1]. Próbą przełamania tego niekorzystnego zjawiska może być stosowanie coraz większych dawek leku stosowanego w monoterapii, aż do osiągnięcia dawki maksymalnej. Zazwyczaj wiąże się to ze zwiększeniem częstości i nasileniem działań niepożądanych charakterystycznych dla danego leku proporcjonalnie do jego dawki [2, 3].

Przyjmuje się, że podwojenie dawki leku może spowodować nawet 100-procentowy wzrost jego

działania toksycznego, a tylko około 30-procentowy wzrost efektu terapeutycznego. Aby zwiększyć siłę działania leku o 100%, należałoby 10-krotnie zwiększyć jego dawkę, uzyskując 8-krotne zwiększenie jego efektu toksycznego (ryc. 2) [4].




Rycina 1. Teoria mozaikowa nadciśnienia tętniczego według Page'a



Rycina 2. Zależność między dawką leku a efektem terapeutycznym i efektem toksycznym

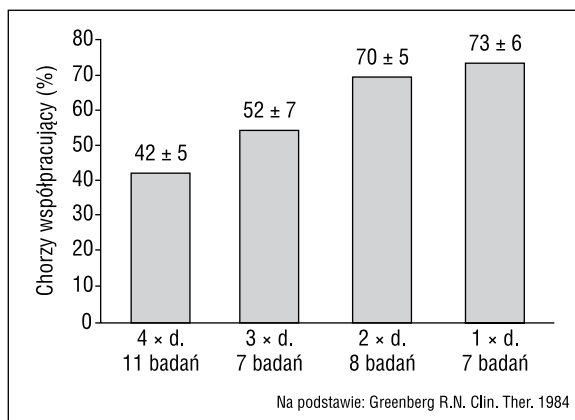
Adres do korespondencji: dr n. med. Arkadiusz Niklas
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
e-mail: arcopolo@interia.pl

 Copyright © 2015 Via Medica

W związku z tym, że w przypadku 78% mężczyzn i 89% kobiet konieczna jest politerapia, by osiągnąć założony cel hipotensyjny, zastosowanie leków o różnym mechanizmie działania (np. inhibitora ACE i diuretyku lub inhibitora ACE i antagonisty wapnia) daje większą szansę uzyskania sukcesu terapeutycznego [5–7]. W wymiarze populacyjnym zastosowanie pojedynczego leku hipotensyjnego pozwala na osiągnięcie wyznaczonego celu terapeutycznego tylko u niewielkiego odsetka pacjentów. Potwierdzają to duże badania kliniczne: *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), *Losartan Intervention For Endpoint Study* (LIFE), *International Verapamil SR-Trandolapril Study* (INVEST), w których wykazano, że aby osiągnąć założony cel terapeutyczny, należy równocześnie podawać co najmniej dwa leki hipotensyjne u prawie 90% pacjentów [8–10].

Kolejną korzyścią wynikającą ze stosowania kombinacji dwóch leków hipotensyjnych jest możliwość stosowania mniejszych dawek niż w przypadku monoterapii. Ma to oczywiście bezpośrednio przełożenie na mniejszą szansę wystąpienia działań niepożądanych. Wreszcie zastosowanie kombinacji dwóch różnych leków hipotensyjnych może powodować silniejszą protekcję zmian narządowych, a więc w dalszej przyszłości — korzystnie wpływać na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych. Zarówno inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme*), antagoniści wapnia, zwłaszcza pochodne dihydropirydynowe, oraz diuretyki mają udokumentowaną pozycję w zakresie korzystnego wpływu na regresję przerostu mięśnia lewej komory.

Zastosowanie złożonej terapii hipotensyjnej opartej na kombinacji dwóch leków poprawia współpracę z pacjentem [3]. Zauważono także, że stopień współpracy na linii lekarz–pacjent jest zależny od przepisywania tabletek — drastycznie maleje wraz z ich liczbą [11]. Już samo uproszczenie terapii przez zalecenie przyjmowania złożonego leku hipotensyjnego jeden raz na dobę znacznie poprawia motywację do lepszego przestrzegania zaleceń lekarskich. Zastosowanie dwóch leków hipotensyjnych w jednym preparacie zwiększa prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia u większej liczby chorych w krótszym czasie. Obok korzystnego wpływu na *compliance* (stopień współpracy) i *adherence* (stopień wytrwałości w przestrzeganiu zaleceń) może też dobrze wpływać na zmniejszenie częstości wizyt kontrolnych, a tym samym na wzrost efektywności leczenia od strony ekonomicznej [12, 13]. Wpływ częstości dawkowania na przestrzeganie zaleceń przedstawiono na rycinie 3, z kolei korzyści stosowania złożonej terapii hipotensyjnej — w tabeli I.



Rycina 3. Współpraca chorych a częstość dawkowania leków

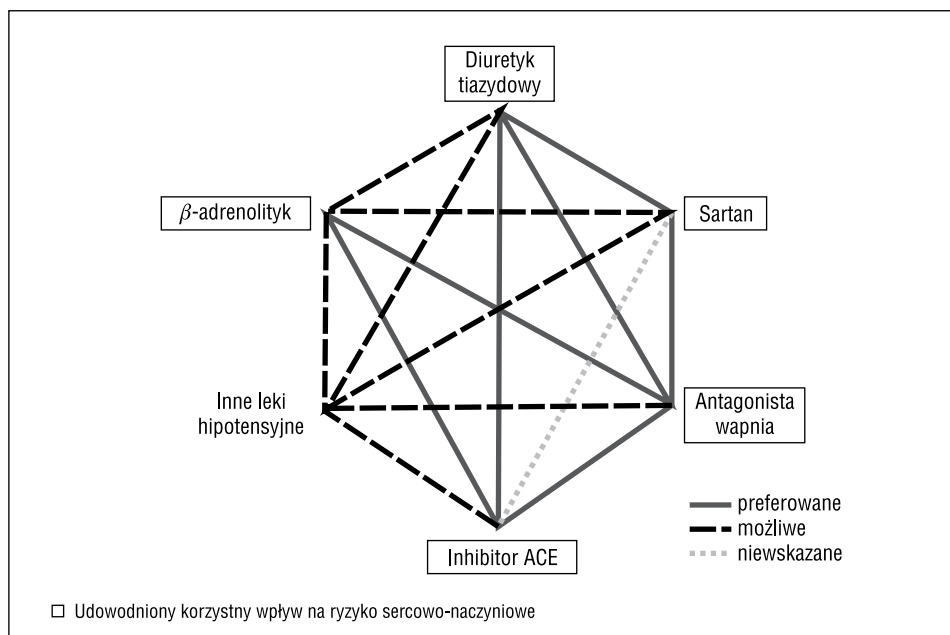
Tabela I. Potencjalne korzyści złożonej terapii hipotensyjnej

Większa szansa efektu hipotensyjnego
Większa siła działania hipotensyjnego
Mniejsze działania niepożądane
Korzystne interakcje lekowe
Lepsza protekcja narządowa
Poprawa współpracy z pacjentem

Na podstawie wyników metaanalizy Corrado i wsp. [14] wiadomo, że leczenie skojarzone wdrożone zamiast monoterapii zmniejsza dodatkowo ryzyko sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe oraz incydentów wieńcowych. Zalety złożonej terapii hipotensyjnej zostały podsumowane w metaanalizie Gupty i wsp. [15], w której wykazano, że *compliance* poprawia się o 21%, *adherence* — o 54%, działania niepożądane są rzadsze — o 20% i dodatkowo ciśnienie tętnicze obniża się o 4,1/3,1 mm Hg.

Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku [16] podkreślają znaczenie właściwego kojarzenia preparatów hipotensyjnych, zwłaszcza gdy zawodzi leczenie pojedynczym lekiem lub gdy jest wymagane silne działanie hipotensyjne. Dotyczy to szczególnie pacjentów ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (NT ciężkie lub umiarkowane). Możliwe połączenia leków hipotensyjnych według zaleceń PTNT 2015 przedstawiono na rycinie 4.

Preferowane połączenia lekowe dla populacji ogólnej chorych z NT zaznaczono liniami ciągłymi. Spośród szczególnie korzystnych połączeń dwóch leków hipotensyjnych o udowodnionej skuteczności i dobrej tolerancji zalecenia PTNT 2015 wymieniają skojarzenie ACEI z diuretykiem tiazydowym oraz ACEI z antagonistą wapnia [16].



Rycina 4. Kojarzenie leków hipotensyjnych (zalecenia PTNT 2015)

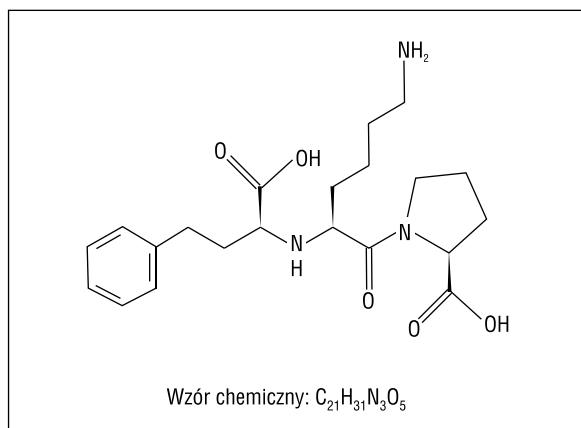
Wśród wielu stosowanych obecnie leków hipotensyjnych ważną rolę odgrywają substancje modyfikujące aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), antagoniści wapnia i diuretyki.

Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 „przesłanką patofizjologiczną do wyboru leku, od którego należy rozpocząć terapię w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, może być wiek chorego. Leki blokujące układ RAA oraz β -adrenolityki mogą być skuteczniejsze w przypadku pacjentów młodszych, często z tak zwanym nadciśnieniem oporowym, wysokoreninowym, a diuretyki tiazydowe i antagoniści wapnia — u pacjentów starszych” [16]. W praktyce rzadko przed włączeniem leczenia hipotensyjnego oznaczamy profil reninowy danego pacjenta. Cenną alternatywą terapeutyczną jest zatem możliwość jednoczesnego stosowania leków działających w NT wysoko- i niskoreninowym, na przykład preparatu złożonego opartego na ACEI i diuretyku lub ACEI i antagoniście wapnia. Na polskim rynku obecny jest preparat lisinoprilu w połączeniu zarówno z hydrochlorotiazydem, jak i amlodipiną.

Według raportu IMS *Institute for Healthcare Informatics* opublikowanym w kwietniu 2014 roku w Stanach Zjednoczonych lisinopril, amlodipina i hydrochlorotiazyd znajdują się odpowiednio na 3., 6. i 12. miejscu sprzedaży wśród wszystkich leków dostępnych na receptę (nie tylko o działaniu hipotensyjnym!) [17]. Amerykańscy lekarze chętnie sięgają właśnie po te leki, dlatego że niewątpliwie mają one wiele zalet, zwłaszcza w terapii złożonej.

Charakterystyka lisinoprilu

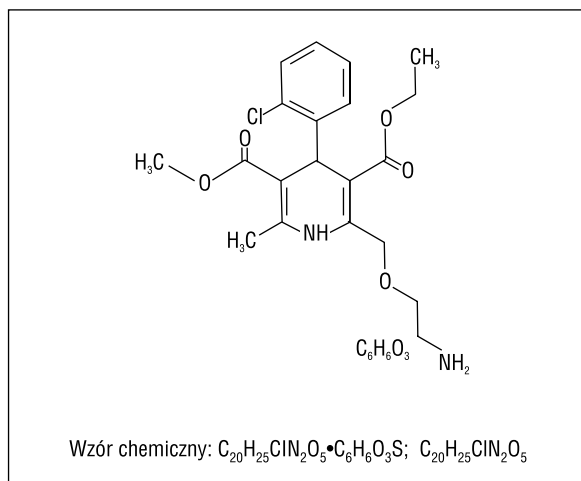
Lisinopril kompetycyjnie blokuje przekształcenie angiotensyny I, która jest nieaktywnym decapeptydem, w angiotensynę II. Zmniejszeniu ulega przez to stężenie angiotensyny II we krwi i w tkankach, przez co ogranicza jej bezpośrednie działanie kurczące mięśniówkę gładką tętniczek. Zmniejsza także opór obwodowy i zwiększa pojemność minutową serca, nie powodując przy tym odruchowej tachykardii, zmniejsza obciążenie wstępne i następne serca. Poprawia funkcję skurczową i rozkurczową komór serca, powoduje regresję zmian strukturalnych serca i naczyń. W zastoinowej niewydolności serca zmniejsza objawy kliniczne, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, poprawia tolerancję wysiłku. Lisinopril redukuje także wydzielanie aldosteronu, wazopresyny oraz zmniejsza aktywność układu współczulnego i troficzne działanie angiotensyny II. Nie wpływa przy tym bezpośrednio na inne składowe układu RAA oraz na działanie angiotensyny II przez receptory AT1 i AT2. Poprzez hamowanie kinazy II zwiększa stężenie bradykininy, która, pobudzając receptor B2, prowadzi do zwiększenia uwalniania tlenu azotu oraz działających relaksacyjnie na naczynia prostaglandyn: prostacykliny i PGE₂. Z uwagi na to, że angiotensyna II zwiększa aktywność obwodowego i centralnego układu współczulnego, a także pobudza uwalnianie amin katecholowych z rdzenia nadnerczy, lisinopril powoduje zmniejszenie stężenia adrenaliny, noradrenaliny i wazopresyny w osoczu (ryc. 5) [18, 19].



Rycina 5. Wzór chemiczny i strukturalny lisinoprilu

Charakterystyka amlodipiny

Wewnątrzkomórkowe jony wapnia biorą udział w wielu procesach fizjologicznych zachodzących między innymi w kurczących się włóknach, na przykład mięśni szkieletowych, w mięśniu sercowym i mięśniówce naczyń krwionośnych. Do wyżej wymienionych miocytów jony wapnia dostają się przez dominujący kanał wapniowy typu L, na który silnie działają wszyscy antagoniści wapnia. W kanale tym znaleziono miejsce wiążące o dużym powinowactwie do wszystkich pochodnych dihydropirydynowych umieszczone na podjednostce α -1, a także trzy inne miejsca zlokalizowane na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej. Amlodipina łączy się z wszystkimi tymi miejscami. W przeciwieństwie do innych pochodnych dihydropirydyny, amlodipina występuje głównie (w ponad 90%) w postaci zjonizowanej, co wyjaśnia jej unikalne właściwości farmakologiczne. Wysoki stopień jonizacji ogranicza jej przechodzenie

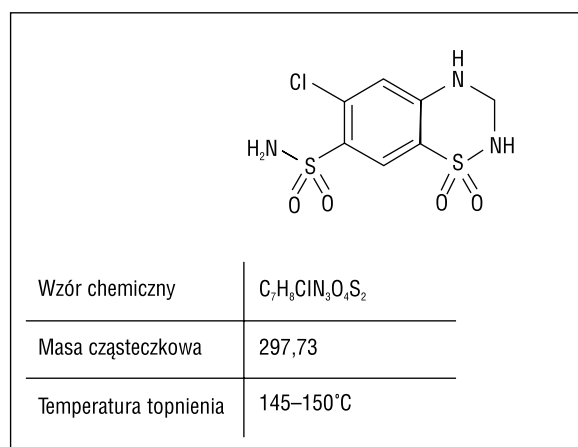


Rycina 6. Wzór chemiczny i strukturalny amlodipiny

przez warstwę lipidów błony komórkowej. Powoduje to opóźnienie początku blokowania kanałów typu L, co prowadzi do opóźnionego działania biologicznego tego leku. Taki sposób łączenia z miejscami receptorowymi błony komórkowej i kanałem L istotnie różni amlodipinę od niezjonizowanych form innych pochodnych dihydropirydyny (np. nitrendipiny i felodipiny) (ryc. 6) [18, 20].

Charakterystyka hydrochlorotiazdydu

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym z grupy tiazydów, pochodną benzotiadiazyny. Na rynku pojawił się w 1959 roku. Działa głównie w kanałkach krętych w końcowym, korowym odcinku części wstępującej pętli nefronu oraz w początkowej części kanalika dalszego. Zwiększa wydalanie sodu, chloru i wody, a także wydalanie jonów wodorowych, wodorowęglanowych, potasu, magnezu i fosforanów. Zmniejsza wydalanie wapnia z moczem (poprzez zwiększenie wchłaniania zwrotnego). Zwiększa aktywność reninową osocza. W dużych dawkach lek ten dodatkowo słabo hamuje anhidrazę węglanową w kanalikule proksymalnym (jest to działanie bez znaczenia klinicznego — stosowany w dawkach terapeutycznych nie powoduje kwasicy) (ryc. 7) [18, 21].



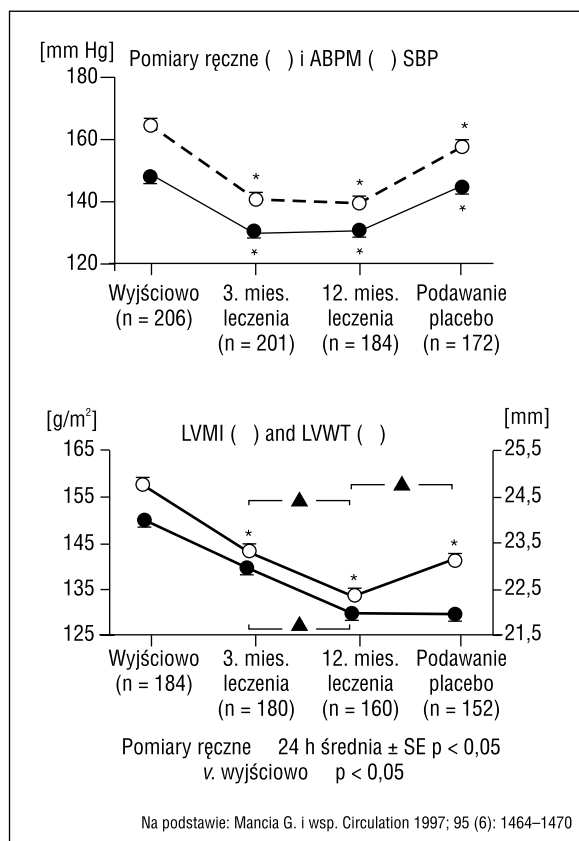
Rycina 7. Wzór chemiczny i strukturalny hydrochlorotiazdydu

Połączenie lisinoprilu z hydrochlorotiazydem

Zastosowanie długodziałającego ACEI (wskaźnik *trough/peak* dla lisinoprilu wynosi > 70%) z diuretykiem tiazydowym gwarantuje silne działanie hipotensyjne przez całą dobę. Potwierdzają to liczne próby kliniczne. Niektóre z nich omówiono poniżej.

Badanie *Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation* (SAMPLE) przeprowadzono w 11 ośrodkach we Włoszech. Włączono do niego 206 chorych z NT [ciśnienie rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) od 95 do 115 mm Hg], w wieku od 20 do 65 lat. U chorych na każdej wizycie wykonywano pomiary tradycyjne oraz ciągle ambulatoryjny pomiar ciśnienia i badanie echokardiograficzne z oceną wskaźnika masy lewej komory. Pacjentom podawano lisinopril w dawce początkowej 20 mg raz na dobę. U pacjentów, którzy nie odpowiadali na leczenie [ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) > 90 mm Hg lub spadek < 10 mm Hg], dołączano hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg raz dziennie. Dawkę diuretyku podwajano po miesiącu, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi hipotensyjnej. Po 12 miesiącach leczenia 45,6% chorych było leczonych samym lisinopilem. Uzyskano istotną redukcję ciśnienia tętniczego w pomiarach tradycyjnych z $165 \pm 15/105 \pm 5$ mm Hg do $139 \pm 12/87 \pm 7$ mm Hg ($p < 0,01$), w automatycznym 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) z $149 \pm 16/95 \pm 11$ mm Hg do $131 \pm 12/83 \pm 10$ mm Hg ($p < 0,01$). Obserwowano także istotne zmniejszenie indeksu masy lewej komory z 158 ± 32 g/m² do 133 ± 26 g/m² ($p < 0,01$). W badaniu tym zaobserwowano także, że średnie SBP i DBP uzyskane w ABPM koreluje ze spadkiem indeksu lewej komory ($r = 0,34/0,27$, $p < .01$). Zależności tej nie zaobserwowano odnośnie do pomiarów ciśnienia metodą tradycyjną (ryc. 8) [22].

W randomizowanym badaniu *Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril study* (PREVAIL), opartym na podwójnie ślepej próbie, przeprowadzonym w 88 poradniach w całych Włoszech, trwającym 16 tygodni, porównano ryzyko i korzyści stosowania lisinoprilu u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim NT. Kryterium włączenia do programu były utrzymujące się wartości ciśnienia tętniczego powyżej 160–220 mm Hg w przypadku SBP lub 95–110 mm Hg w przypadku DBP pomimo stosowanego przez dwa tygodnie leczenia z użyciem placebo. Po włączeniu do badania pacjenci otrzymywali przez 4 tygodnie walsartan, w dawce jeden raz 160 mg lub lisinopril, w dawce jeden raz 20 mg (20 mg 1 × dziennie). W przypadku dobrej reakcji na leczenie monoterapia była kontynuowana przez kolejne 12 tygodni, z kolei w razie otrzymania niewystarczającego obniżenia wartości ciśnienia tętniczego prowadzoną wcześniej monoterapię uzupełniano podażą hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg. Do badania włączono 1213 pacjentów (635 mężczyzn i 578 ko-



Rycina 8. Redukcja ciśnienia tętniczego i wskaźnika lewej komory u chorych leczonych lisinopilem (badanie SAMPLE)

biet) w wieku średnio 54,5 roku (28–78 lat). Badanie ukończyło 1100 pacjentów (553 otrzymujących walsartan i 547 otrzymujących lisinopril). Zarówno u pacjentów leczonych walsartanem, jak i lisinopilem zaobserwowano podobną redukcję wartości ciśnienia tętniczego w pozycji siedzącej, ze średnim obniżeniem SBP i DBP odpowiednio o 31,2/15,9 mm Hg w grupie przyjmującej walsartan oraz o 31,4/15,9 mm Hg w grupie leczonej lisinopilem. W momencie zakończenia badania dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego zanotowano u 82,6% leczonych walsartanem i 81,6% leczonych lisinopilem. Analiza wyników badania PREVAIL pokazuje porównywalną skuteczność obu leków w normalizacji wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów z różnymi stopniami zaawansowania NT [23].

Dane pochodzące z Głównego Urzędu Statystycznego nie pozostawiają złudzeń — społeczeństwo polskie nieustannie się starzeje, przybywa osób w podeszłym wieku, u których jest rozpoznawane NT. Po 60. roku życia ponad 3,6 mln Polaków choruje na NT [24]. Istnieje wiele doniesień mówiących o dużej przydatności klinicznej preparatów złożonych z lisinoprilu i hydrochlorotiazyd w tej grupie chorych. Jednym z nich jest wieloośrodkowe badanie Mancía

i Grassi'ego [25] przeprowadzone na 470 chorych w średnim wieku $68,8 \pm 5,8$ roku, którym podawano lisinopril w dawce 20 mg wraz z hydrochlorotiazidem w dawce 12,5 mg w jednej tabletkie. W grupie chorych z NT skurczowo-rozkurczowym wyjściowe ciśnienie wynosiło w pomiarach gabinetowych $171,3 \pm 14,0/103,7 \pm 5,1$ mm Hg, a w grupie izolowanego skurczowego NT — $179,6 \pm 9,4/83,6 \pm 5,4$ mm. Średnie ciśnienie w ABPM wynosiło odpowiednio $144,1 \pm 13,9/88,7 \pm 8,4$ mm Hg i $150,7 \pm 15,5/80,8 \pm 9,4$ mm Hg. Po 6 tygodniach leczenia uzyskano redukcję ciśnienia w grupie pacjentów z NT skurczowo-rozkurczowym o $9,6 \pm 0,9\%/9,9 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$), a w grupie z izolowanym skurczowym NT — o $11,8 \pm 1,3\%/8,5 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$). Efekt hipotensyjny był podobny u chorych poniżej i powyżej 70. roku życia. W ABPM potwierdzono istotną redukcję ciśnienia w okresie czuwania, jak i w nocy, a także istotne działanie hipotensyjne po 24 godzinach od przyjęcia leku.

Skuteczność i dobrą tolerancję preparatu złożonego opartego na lisinoprilu i hydrochlorotiazydzie potwierdziło także badanie Gerc i wsp. [26]. W tym otwartym badaniu brało udział 297 chorych w wieku $54,65 \pm 9,6$ roku z rozpoznaniem NT z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Po 12 tygodniach leczenia uzyskano normalizację ciśnienia u 81,5% chorych. Stosowanie ACEI i tiazidu może budzić pewien niepokój, jeśli chodzi o niekorzystny wpływ na metabolizm, zwłaszcza ze strony diuretyku. Wątpliwości te, przynajmniej częściowo, może rozwiązać badanie Leonetti'ego [27], który porównywał leczenie hydrochlorotiazydem 25 mg raz na dobę w monoterapii z terapią złożoną z lisinoprilu w dawce 20 mg i hydrochlorotiazidu w dawce 12,5 mg. Przez 12 tygodni obserwowano 669 chorych. Uzyskano większą redukcję ciśnienia w grupie, u której zastosowano złożoną terapię niż w grupie monoterapii ($-22,8/ -16,8$ mm Hg *v.* $-18,8/ -13,4$ mm Hg). O ile w grupie monoterapii obserwowano niewielkie pogorszenie parametrów metabolicznych, takich jak stężenie glukozy, kreatyniny, kwasu moczowego, potasu, profilu lipidowego, to w grupie leczonej preparatem złożonym nie obserwowano żadnych niekorzystnych zmian, a wręcz poprawę profilu lipidowego.

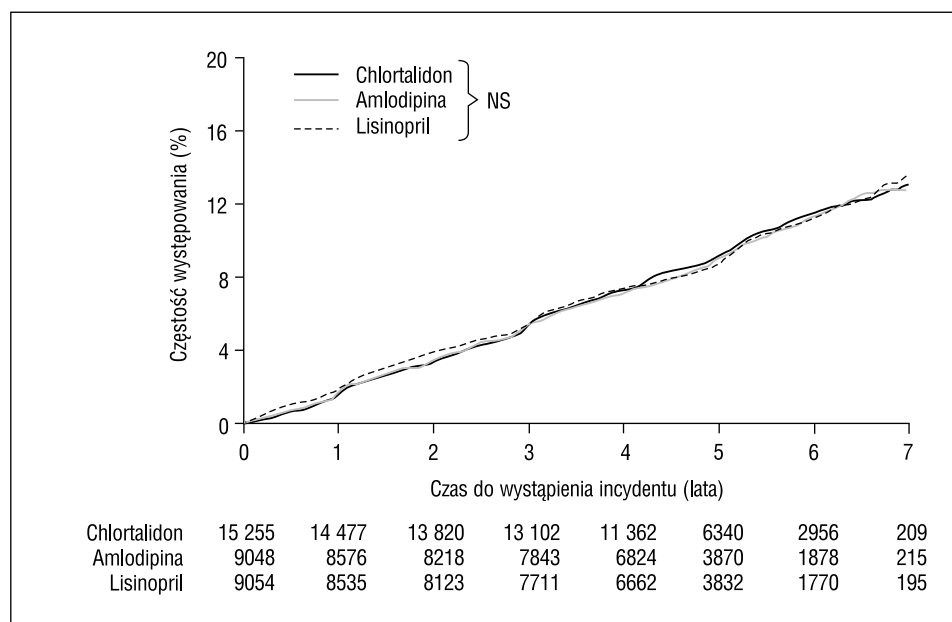
Połączenie lisinoprilu z amlodipiną

Opublikowane w 2002 roku badanie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT)* [28] to niewątpliwie przełomowe badanie w hipertensjologii. Jego rezultaty stały się podstawą do opracowania w 2003 roku wytycznych leczenia NT, w których

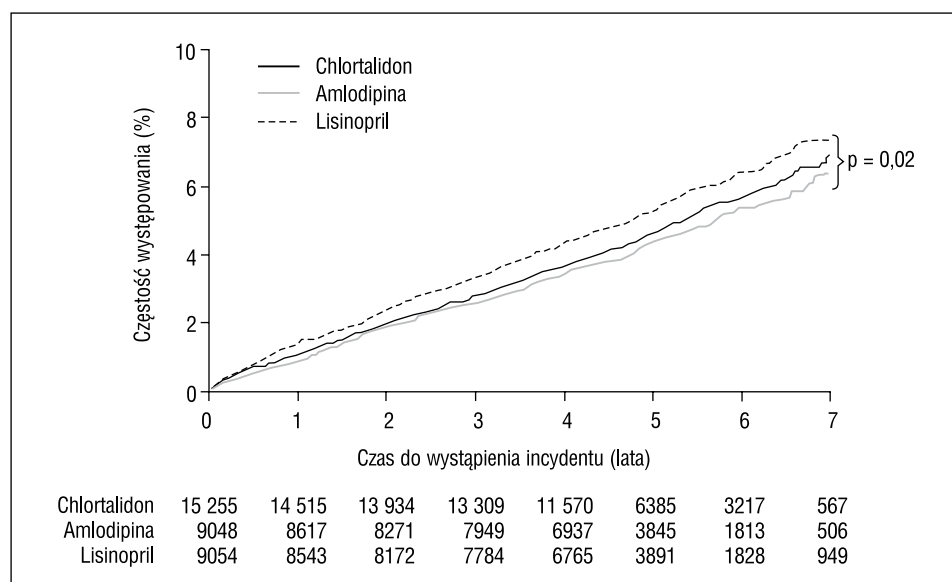
antagoniści wapnia i ACEI byli jedną z 4 grup leków pierwszego rzutu w terapii hipotensyjnej. Pozycję taką utrzymano w aktualnych, opublikowanych w 2015 roku wytycznych postępowania w NT [16]. Celem tego projektu było wykazanie na podstawie obserwacji ponad 33 tysięcy chorych z NT powyżej 55. roku życia różnic w występowaniu powikłań sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem i zawałów serca niezakończonych zgonem pomiędzy 4 podstawowymi grupami leków hipotensyjnych: ACEI (lisinoprilem), diuretykiem (chlortalidonem), α -adrenolitykiem (doksazosyną) oraz antagonistą wapnia (amlodipiną). Jednym z kryteriów włączenia było występowanie przynajmniej jednego z następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: zawał serca lub udar mózgu przebyte ponad pół roku przed badaniem, przebyty inny incydent naczyniowy związany z miażdżycą naczyń, cukrzyca typu 2, niskie stężenie cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL, *high-density lipoprotein*) — poniżej 35 mg/dl, przerost mięśnia lewej komory lub palenie papierosów. Pierwotnym punktem końcowym był zgon z powodu choroby wieńcowej oraz zawał serca niezakończony zgonem. Po prawie 5 latach trwania badania nie udało się wykazać istotnej różnicy we wpływie na częstość występowania pierwotnego punktu końcowego żadnego z preparatów poza α -adrenolitykiem, który ze względu na istotnie gorsze wyniki musiał zostać wycofany w trakcie trwania badania (ryc. 9).

W grupie amlodipiny i chlortalidonu odnotowano istotnie mniej udarów mózgu niż u chorych leczonych lisinoprilem (ryc. 10).

Pierwsze przesłanki dotyczące możliwości zastosowania w terapii hipotensyjnej leku złożonego lisinopril + amlodipina przyniosły wyniki wieloośrodkowego badania *Hypertension therapy Amlodipine and Lisinopril Evaluation Trial (HAMLET)*, randomizowanego, opartego na podwójnie ślepej próbie. Porównano w nim skuteczność i tolerancję przyjmowania lisinoprilu i amlodipiny, stosowanych w postaci monoterapii lub wspólnie jako terapii skojarzonej. Badanie było prowadzone w trzech porównywalnych grupach równoległych (trzy ramiona). Analizie poddano 195 pacjentów leczonych lisinoprilem (10 mg), amlodipiną (5 mg) lub obydwoma jednocześnie (10 mg lisinoprilu + 5 mg amlodipiny). Kryteriami wyłączenia z badania były NT wtórne, ciąża, zawał serca lub incydent sercowo-naczyniowy w ciągu poprzedzających 3 miesięcy, niewydolność nerek, choroba nowotworowa, schorzenia wątroby i płuc, hiperkaliemia oraz otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] > 35 kg/m²). Pomiar ciśnienia tętniczego wykonywano w pozycji siedzącej



Rycina 9. Częstość występowania głównego punktu końcowego — zgonu z powodu choroby wieńcowej lub zawału serca niezakończonym zgonem (badanie ALLHAT)

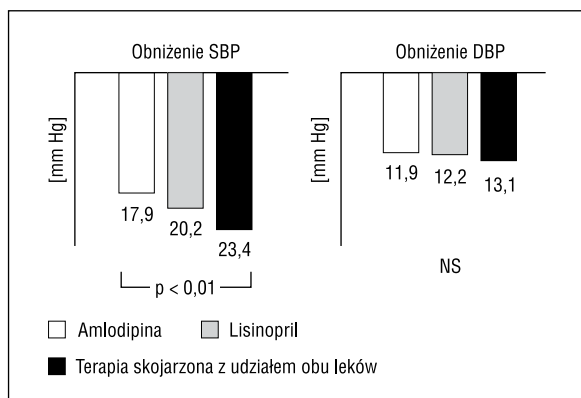


Rycina 10. Częstość występowania drugorzędowego punktu końcowego udaru (badanie ALLHAT)

w 0., 14. i 70. dniu badania. Za pozytywną odpowiedź na prowadzone leczenie przyjęto obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg lub jego obniżenie o co najmniej 20/10 mm Hg w porównaniu z ciśnieniem wyjściowym.

W okresie przedłużonego działania leków największy zakres spadku wartości SBP obserwowano w grupie chorych z terapią skojarzoną (obniżenie SBP o $20,1 \pm 13,6$ mm Hg). Zastosowanie mo-

noterapii skutkowało mniejszym zakresem zmian, to znaczy obniżeniem SBP o $16,8 \pm 10,2$ mm Hg w grupie stosującej lisinopril (różnica w stosunku do terapii skojarzonej nieistotna) i o $14,7 \pm 13,0$ mm Hg w grupie stosującej amlodipinę (istotna różnica w porównaniu z terapią skojarzoną). Podobny zakres i stosunek zmian w poszczególnych grupach pacjentów obserwowano w okresie maksymalnego działania leków (ryc. 11).



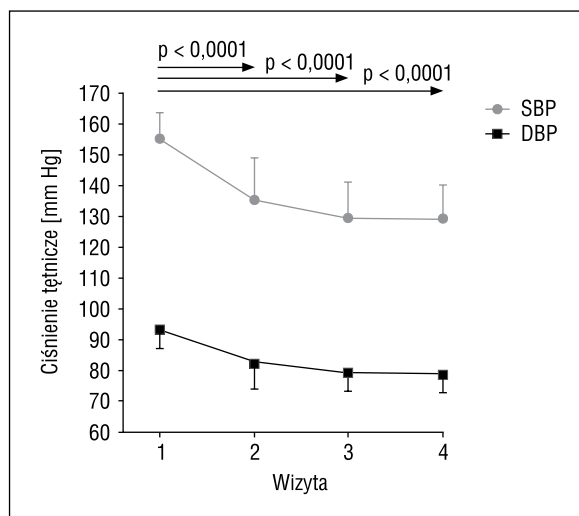
Rycina 11. Zmiana wartości skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) w pozycji siedzącej, w okresie maksymalnego działania leku

Obniżenie wartości SBP wynosiło $23,4 \pm 10,0$ mmHg w grupie terapii skojarzonej i $17,9 \pm 10,7$ mmHg w grupie leczącej amlodipiną (ryc. 11). W tym samym okresie nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami w zakresie obniżenia wartości DBP.

Odsetek pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie w okresie działania resztkowego nie różnił się między leczeniem skojarzonym (68,9%), grupą amlodipiny (73,7%) i lisinoprilu (69,3%). Z kolei w trakcie maksymalnego działania leków najlepszą odpowiedź uzyskano w grupie pacjentów z terapią skojarzoną (90,1% pacjentów z normalizacją ciśnienia). Wyniki uzyskane w obu grupach stosujących monoterapię były znamienne gorsze i wynosiły 79,3% i 75,8% odpowiednio w grupach stosujących amlodipinę i lisinopril. W zakresie tolerancji stosowanego leczenia nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami.

W badaniu HAMLET stwierdzono dobrą odpowiedź na każdą z testowanych terapii. Zwrócono jednakże uwagę na możliwość uzyskania najlepszych wyników przy zastosowaniu terapii skojarzonej, przy zakresie tolerancji porównywalnej z monoterapią. Ciekawym wnioskiem wydaje się stwierdzenie, że mimo braku istotnej różnicy pod względem częstotliwości zdarzeń niepożądanych, najmniejsza ich liczba wystąpiła w grupie pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu [29].

Skuteczność hipotensyjna i bezpieczeństwo stosowania leku składającego się z lisinoprilu i amlodipiny została potwierdzona również w badaniu *The effectiveness and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSentials hypertension* (ALFESS). Badanie to miało charakter otwarty, prospektywny i wielośrodkowy. Pierwszorzędowym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu



Rycina 12. Zmiana wartości skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) w trakcie leczenia preparatem złożonym z lisinoprilu i amlodipiny (badanie ALFESS)

złożonego z lisinoprilu i amlodipiny stosowanego w czasie 12 tygodni u pacjentów z pierwotnym NT I lub II stopnia, u których wcześniejsze leczenie antagonistą wapnia i/lub ACEI było nieskuteczne. Jako cel drugorzędowy określono badanie bezpieczeństwa terapii tego złożonego leku, jej tolerancji i przestrzeganie przez pacjentów zaleceń (*compliance*); cel trzeciorzędowy to pomiar wpływu terapii na jakość życia pacjentów, natomiast czwartorzędowy oznaczał porównanie skuteczności leczenia preparatem złożonym z lisinoprilu i amlodipiny z tradycyjnym pomiarem ciśnienia tętniczego i ABPM.

Do badania zostało włączonych 121 pacjentów w wieku powyżej 55 lat z NT pierwotnym I lub II stopnia, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni antagonistą wapnia i/lub ACEI. Osobno oceniano przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich odnośnie do branych leków (kontrola liczby zwróconych tabletek w opakowaniu) oraz jakość życia (kwestionariusz do badania jakości życia QOL, *Quality of life*).

Lek złożony składający się z 5 mg amlodipiny i 10 mg lisinoprilu zalecano przyjmować przez 12 tygodni. Jeśli w tym okresie nie dochodziło do normalizacji ciśnienia tętniczego (nadal $\geq 140/90$ mmHg, a u pacjentów wysokiego ryzyka $\geq 130/80$ mmHg), dawkę leku podwajano. W razie potrzeby w 52. dniu badania dodawano hydrochlorotiazyd. Po 12 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego w ABPM i poprawę jakości życia (ryc. 12). Podwojenia dawki leku wymagało tylko 31,9% pacjentów.

W porównaniu z wcześniejszym leczeniem, które było u tych pacjentów nieskuteczne, skuteczność

leczenia preparatem złożonym z amlodipiny i lisinoprilu wynosiła 92% i było ono dobrze tolerowane przez 94% pacjentów. Co ważne, nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych [30].

Badanie ALFESS, obok badania *Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH) [31], jest jednym z nielicznych prospektywnych badań wielośrodkowych dotyczących pacjentów z NT, które zostały przeprowadzone z wykorzystaniem preparatu będącego kombinacją stałych dawek ACEI i dihydropirydynowego antagonyści wapnia.

Ciekawych obserwacji dokonano u chorych w badaniu *Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients* (ELVERA). U pacjentów z rozpoznaniem NT oceniano wpływ leczenia lisinopilem i amlodipiną na grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych ocenianego za pomocą ultrasonografii przed rozpoczęciem leczenia i po 12–24-miesięcznej terapii. U chorych przyjmujących amlodipinę uzyskano zmniejszenie kompleksu *intima-media* o 0,089 mm (95% CI: 0,144–0,037), a u przyjmujących lisinopril — o 0,065 mm (95% CI: 0,124–0,010). Obserwowane różnice między badanymi lekami nie były istotne statystycznie. Największą dynamikę zmian stwierdzono w pierwszym roku leczenia [32].

Pozycjonowanie lisinoprilu w monoterapii i w preparatach złożonych z hydrochlorotiazydem oraz amlodipiną

Lisinopril jest trzecim co do częstości stosowania w Polsce ACEI. Lek ten był chętnie wybierany jako ACEI do testowania w dużych badaniach klinicznych, w tym w takich badaniach, które dostarczały istotnych informacji na temat terapii hipotensyjnej. Na przykład w badaniu THOP (*Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure*) porównującym korzyści z terapii hipotensyjnej opartej na domowych pomiarach ciśnienia tętniczego lub pomiarach gabinetowych czy w badaniu APTH (*Trial on ambulatory blood pressure monitoring and treatment of hypertension*) testującym, czy terapię hipotensyjną można prowadzić na podstawie wyników ABPM w porównaniu z pomiarami tradycyjnym sfigmomanometrem rtęciowym.

Podstawowym wskazaniem do zastosowania lisinoprilu jest NT pierwotne niepowikłane. Zgodnie z podejściem patofizjologicznym lepiej zastosować lisinopril w wieku młodym i średnim, szczególnie

w NT z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, gdy zależy nam na protekcji lub regresji zmian narządowych. Ale lek ten można również zastosować z powodzeniem w starszych grupach wiekowych. Podstawę do takiej opinii dają wyniki największego amerykańskiego badania ALLHAT, w którym wykazano korzyści lisinoprilu w zakresie redukcji powikłań sercowo-naczyniowych w populacjach zróżnicowanych etnicznie oraz niezależnie od płci i wieku. Pacjentów w podeszłym wieku dotyczyło z kolei badanie STOP-2 (*STOP-2 Hypertension study*). Jednocześnie lek ten wykazał bardzo dobrą skuteczność hipotensyjną, porównywalną z walsartanem, w badaniu klinicznym PREVAIL.

Dodatkową zaletą lisinoprilu jest możliwość zastosowania tego leku raz na dobę. Spośród ACEI, obok perindoprilu, trandolaprilu i zofenoprilu, tylko lisinopril posiada wskaźnik T/P pozwalający na równomierną całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego.

Inne grupy pacjentów, w których leczeniu istnieje miejsce dla lisinoprilu to liczne sytuacje kliniczne NT powikłanego. Inhibitory ACE, w tym lisinopril, są uznawane za leki preferowane w przypadku uszkodzeń narządowych (przerost lewej komory serca, zmiany naczyniowe, białkomocz) związanych z NT [ELVERA, SAMPLE, CALM (*The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria*)]. Według wytycznych PTNT 2015 w NT powikłanym chorobą niedokrwienną serca lub niewydolnością serca terapia hipotensyjna powinna być oparta na ACEI. W przypadku lisinoprilu istnieją dobrze udokumentowane korzyści w stosowaniu w niewydolności serca (ATLAS, *Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*), u pacjentów z ostrą fazą zawału serca (GISSI-3, *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto*), w tym poddanych trombolizie (SMILE-2, *The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*). Był również najczęściej stosowanym ACEI w znanym badaniu COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, w którym wykazano, że nowoczesna farmakoterapia jest równie skuteczna w zakresie redukcji „twardych” punktów końcowych, takich jak leczenie inwazyjne.

U pacjentów z zespołem metabolicznym leki blokujące układ RAA, w tym ACEI, opóźniają rozwój cukrzycy na tle innych leków hipotensyjnych. W badaniu ALLHAT w grupie stosującej lisinopril nowe przypadki cukrzycy występowały rzadziej niż w grupie amlodipiny lub chlortalidonu. Z kolei przydatność lisinoprilu w leczeniu NT u pacjentów z cukrzycą wykazano w badaniu EUCLID (*The Examining Use of Ticagrelor in PAD*), a jego działanie

nefroprotektoryjne w nefropatii cukrzycowej wykazano w badaniu CALM.

Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 możemy zastosować lisinopril w monoterapii w NT I stopnia, ale w razie konieczności intensyfikacji leczenia oraz od początku w NT II/III stopnia skuteczniejsze jest, co wykazano w badaniach klinicznych, zastosowanie lisinoprilu w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym (SAMPLE, PREVAIL) lub antagonistą wapnia (ALFESS, HAMLET).

Wytyczne PTNT 2015 określają, w jakich sytuacjach klinicznych należy zastosować skojarzenie ACEI z diuretykiem tiazydowym, a w jakich z antagonistą wapnia, przy czym w NT niepowikłanym, w przypadku dużego ryzyka globalnego, a więc przy obecności innych czynników ryzyka lub uszkodzeń narządowych bardziej wskazany jest lek złożony lisinopril + amlodipina. Co do wskazań szczegółowych, NT w podeszłym wieku, z przebyłym udarem mózgu lub towarzyszącą niewydolnością serca skłania do zastosowania połączenia lisinoprilu z diuretykiem tiazydowym, natomiast NT z powikłaniami metabolicznymi (cukrzyca i/lub zespół metaboliczny) i NT z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca do zastosowania połączenia lisinoprilu z amlodipiną.

Piśmiennictwo

- Page I.H. The mosaic theory of arterial hypertension — its interpretation. *Perspect. Biol. Med.* 1967; 10: 325–333.
- Brunner H.R., Ménard J., Waeber B. i wsp. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. *J. Hypertens.* 1990; 8: 3–11.
- Fagan T.C. Remembering the lessons of basic pharmacology. *Arch. Intern. Med.* 1994 11; 154: 1430–1431.
- Sica D.A. Clinical Management. *Principles of Management* 1998; 119: 342–344.
- Marshall T. How many antihypertensives do patients need to achieve a target blood pressure? *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19: 317–319.
- Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L.; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 42–50.
- Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. i wsp. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 90–98.
- 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- 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 randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
- Rudd P., Hagar R.W. Hypertension: Mechanisms, diagnosis, therapy. W: Topol E. (red.). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Lippincott-Raven, New York 1997.
- Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973–985.
- Ambrosio E. Pharmacoeconomics of hypertension management: the place of combination therapy. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 337–334.
- Corrao G., Nicotra F., Parodi A. i wsp. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011; 58: 566–572.
- Gupta A.K., Arsd S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
- Tykowski A., Narkiewicz K., Gaciong Z., Januszewicz A., Litwin M., Kostka-Jeziorny K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1–70.
- http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Reports/Secure/IIHI_US_Use_of_Meds_for_2013.pdf.
- Indeks leków Medycyny Praktycznej on-line: www.mpl/leki.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. Warszawa 2009 r. <http://www.leki.urpl.gov.pl/files/Lisiprol.pdf>.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. Warszawa 2011 r. http://www.leki.urpl.gov.pl/files/Dironorm_10_5.pdf.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ministerstwo Zdrowia. Departament Polityki Lekowej i Farmacji. Warszawa 2010 r. http://www.leki.urpl.gov.pl/files/Lisiprol_HCT.pdf.
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. i wsp. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470.
- Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. i wsp. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 855–865.
- Grodzicki T., Kocemba J., Gryglewska B. (red.). *Nadciśnienie tętnicze u osób w wieku podeszłym*. Gdańsk, Via Medica 2009.
- Mancia G., Grassi G. Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systodiastolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 30: 548–553.
- Gerc V., Begović B., Vehabović M. i wsp. Fixed combination lisinopril plus hydro-chlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2007; 7: 377–382.
- Leonetti G. Comparison of metabolic and hemodynamic effects of hydrochlorothiazide in monotherapy and in asso-

ciation with lisinopril. An Italian multicenter study. *Minerva Cardioangiol.* 1995; 43: 389–398.

28. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.

29. Farsang C., HAMLET vizsgálók nevében: A lisinopril és az amlodipin kombinációjának előnyei az antihypertenzív terápiában. *Hypertonia és Nephrologia* 2004; 8: 72–78.

30. Farsang C., Abraham G., Kovacs P., Karanyi Z., Ofner P. The effectivity and safety of Amlodipin-Lisinopril Fix-combination in patients with ESSential hypertension (ALFESS Study). *Hypertonia es Nefrologia* 2009; 13: 81–87.

31. 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.

32. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., Graeff P.A., Meyboom-de Jong B., Crijns H.J. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J. Hypertens.* 2004; 22: 1309–1316.

