

Jak wdrożyć nowe wytyczne ESH/ESC 2018 dotyczące leczenia nadciśnienia u chorych z zespołem metabolicznym i cukrzycą?

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2018, tom 4, nr 1, strony: 1–8

Streszczenie

Kontrola ciśnienia krwi (BP) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pozostaje słaba na całym świecie; szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem i cukrzycą.

Nowe wytyczne ESH/ESC zalecają bardziej rygorystyczne wartości docelowe BP (wartości w trakcie leczenia < 130/80 mm Hg w populacji ogólnej i < 140/90 mm Hg u starszych osób z nadciśnieniem), co sprawi, że osiągnięcie kontroli BP będzie jeszcze trudniejsze.

Najsukuteczniejszą strategią leczenia, opartą na dowodach, mającą na celu poprawę kontroli BP, jest ta, która zachęca do stosowania leczenia skojarzonego. Umożliwia zastosowanie leków złożonych (SPC) u większości pacjentów w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych, z zastosowaniem SPC jako leczenia początkowego. Połączenie perindoprilu z diuretykiem tiazydopodobnym — indapamidem — jest jednym z najlepiej przebadanych w wielośrodkowych badaniach klinicznych połączeniem u chorych z cukrzycą. Wyniki badań sugerują, że połączenie dwóch leków będzie kontrolowało BP u prawie dwóch trzecich chorych. Dla pacjentów, którzy nie uzyskają kontroli BP na złożeniu dwóch leków, logiczną opcją jest zastosowanie leczenia połączeniem trzech tabletek: zwykle inhibitora RAA, CCB i diuretyku.

Połączenie perindoprilu z indapamidem i amlodypiną jest szczególnie wskazane u chorych z nadciśnieniem tętniczym obciążonych metabolicznie, ze względu na korzystny, neutralny wpływ na stężenie

glukozy i cholesterolu, oraz u chorych z trudnym do kontroli nadciśnieniem tętniczym, ze względu na udowodnione skuteczne działanie hipotensyjne.

Słowa kluczowe: wytyczne ESH/ESC 2018; nadciśnienie; cukrzyca; leki złożone

Nowa strategia leczenia nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest obecnie najważniejszym czynnikiem ryzyka zgonów na świecie i stanowi ogromny problem zdrowotny, szczególnie cywilizowanych społeczeństw. Szacuje się, że obecnie ponad miliard mieszkańców ziemi choruje na nadciśnienie, a do roku 2025 liczba ta wzrośnie o 60% [1, 2].

Rozwój farmakoterapii przeciwnadciśnieniowej sprawił, że bardzo dobrze radzimy sobie z obniżaniem ciśnienia u pojedynczego chorego, co daje szansę na uniknięcie głównej przyczyny zdarzeń sercowo-naczyniowych. Niestety badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują na złą skuteczność obniżania ciśnienia w całej populacji. Częstość odpowiedniej kontroli nadciśnienia jest najmniejsza wśród pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, stabilną dławicą piersiową, ostrymi zespołami wieńcowymi lub dysfunkcją lewej komory [3–5].

Autorzy najnowszych wytycznych ESH/ESC 2018 (*European Society of Hypertension/European Society of Cardiology*) podkreślają, że głównym ich celem było opracowanie strategii dającej gwarancję poprawy kontroli ciśnienia u leczonych pacjentów. Najważniejsze elementy tej strategii to:

1. Obniżenie celów terapeutycznych

Obecnie u wszystkich chorych należy osiągnąć poziom poniżej 140/90 mm Hg, dążąc do poziomu poniżej 130/80 mm Hg, o ile jest dobrze tolerowane,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Krystyna Widecka
Klinika Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet
Medyczny, ul. Unii Lubelskiej 1, 71–252 Szczecin,
tel.: +48 91 425 35 50, faks: +48 91 425 35 52, e-mail: widecka@o2.pl

 Copyright © 2018 Via Medica, ISSN 1428–5851

ale nie poniżej 120/70 mm Hg. Docelowe wartości ciśnienia u chorych z 2. i 3. stopniem nadciśnienia należy uzyskać w ciągu 3 miesięcy leczenia.

2. Rekomendacja leku złożonego do rozpoczęcia leczenia u większości chorych

W pierwszym kroku należy rozpoczynać leczenie od dwóch leków, najlepiej w postaci jednej tabletki. Do preferowanych połączeń dwuskładnikowych zaliczono inhibitor układu RAA (renina–angiotensyna–aldosteron) z antagonistą wapnia lub diuretykiem. Monoterapię zaleca się jedynie u chorych niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego z pierwszym stopniem nadciśnienia, u osób bardzo wysokiego ryzyka z wysokim prawidłowym ciśnieniem i u osób po 80. roku życia z zespołem kruchości.

3. Rekomendacja terapii trójskładnikowej w drugim kroku

Jeżeli przy zastosowaniu terapii dwulekowej nie osiągnie się celu terapeutycznego, należy sięgnąć po lek trójskładnikowy, oparty na inhibitorze RAA, antagonistie wapnia i diuretyku [6].

Leki złożone — skuteczny sposób na poprawę skuteczności leczenia

Jako przyczyny niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego wymienia się czynniki związane z pacjentem (przestrzeganie zaleceń, wiedza) i czynniki związane z lekarzem (bezwładność terapeutyczna).

Powszechnym zjawiskiem, które przyczynia się do nieprawidłowej kontroli ciśnienia na całym świecie, jest brak dostatecznej dyscypliny pacjentów w przyjmowaniu zaordynowanego leczenia. Stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleconym leczeniem, określa się mianem przestrzegania zaleceń terapeutycznych (*adherence, compliance*) [7]. Oceniając relacje pacjent–lekarz za pomocą elektronicznego monitorowania, stwierdzono, że 50–60% wszystkich chorych w pełni współpracuje z lekarzem; 30–40% przyjmuje przynajmniej 80% przepisanych dawek — określa się ich mianem „częściowo współpracujących”, natomiast 5–10% osób przyjmuje mniej niż 80% zalecanych dawek lub w ogóle nie przyjmują leków, określa się ich jako „niewspółpracujących” [8, 9]. Przestrzeganie zaleceń zmniejsza się w miarę zwiększania liczby tabletek, które trzeba przyjmować [10].

Pomocne w poprawie skuteczności hipotensyjnej było wprowadzenie preparatów złożonych. Wykazano, że poprzez zmniejszenie liczby tabletek, znacząco poprawia się przestrzeganie zaleceń terapeutycznych [11].

Powszechnie uważa się, że niewłaściwe zachowania lekarzy, polegające na niedostatecznej determinacji w leczeniu i niewykorzystanie wszystkich możliwości terapeutycznych, są również istotnym źródłem niepowodzenia leczenia. Bezwładność terapeutyczna (TI, *therapeutic inertia*) definiowana jest jako brak zwiększenia intensywności leczenia przez lekarza, pomimo nieosiągnięcia celów terapeutycznych. Problem ten dotyczy nie tylko kontroli ciśnienia, ale również innych przewlekłych chorób, w tym cukrzycy i hiperlipidemii [12–14].

Powyższe zjawisko obserwuje się zwłaszcza u chorych ze stosunkowo nieznacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Problem bezwładności terapeutycznej oceniono w amerykańskim, retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 7253 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych w 62 praktykach lekarskich. Dla każdego pacjenta obliczano wskaźnik TI, przy czym większy wskaźnik odpowiadał większej bezwładności terapeutycznej. Głównym przejawem TI w udokumentowanym badaniu było niepodjęcie działań polegających na zwiększeniu dawki leku hipotensyjnego lub dołączeniu dodatkowego leku w czasie wizyty klinicznej, podczas której stwierdzono wartości ciśnienia powyżej wartości docelowych. Prezentowane badanie potwierdziło, że częstość kontroli ciśnienia tętniczego w praktyce klinicznej jest mniejsza niż w dużych próbach klinicznych, a częstość występowania TI jest duża. Kolejną ważną obserwacją w tym badaniu był brak właściwych działań, szczególnie w grupie dużego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zdefiniowany jako współistnienie cukrzycy, niewydolności serca lub innych jawnych chorób układu sercowo-naczyniowego, w których bezwzględna korzyść odpowiedniego leczenia byłaby największa. Oszacowano, że zmniejszenie TI o 50% spowodowałoby redukcję przeciętnego skurczowego ciśnienia o ponad 5 mm Hg i pozwoliło na uzyskanie podobnej częstości kontroli ciśnienia, jak w wielu próbach klinicznych 65–70% [15]. Utrzymujące się przez kilka lat obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 5 mm Hg zmniejsza ryzyko głównych incydentów sercowo-naczyniowych o około 15–20% [16].

Problemy z nadciśnieniem tętniczym w zespole metabolicznym i cukrzycy

Częstość nadciśnienia tętniczego jest 1,5–2 razy większa u chorych na cukrzycę w porównaniu z osobami zdrowymi. Współistnienie tych dwóch chorób determinuje dysfunkcję śródbłonna, uszkodzenie

naczyń, przyspieszenie procesu miażdżycowego, a w konsekwencji zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [17, 18]. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów jest 5-krotnie większe, w porównaniu z osobami bez cukrzycy i bez nadciśnienia. Co więcej, obecność nadciśnienia jest odpowiedzialna za 7,2-krotny wzrost ryzyka zgonu u osób z cukrzycą [19, 20].

Zespół metaboliczny, często określane jako stan przedcukrzycowy, jest niezależnym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz mózgowych [21].

W opublikowanych badaniach ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych było znacznie wyższe wśród osób z zespołem metabolicznym i pozostawało wysokie nawet po korekcji względem wieku, płci, stężenia cholesterolu całkowitego, kreatyniny, palenia tytoniu, przerostu lewej komory oraz wartości 24-godzinnego ciśnienia skurczowego [21, 22].

Patofizjologia nadciśnienia tętniczego w cukrzycy i w zespole metabolicznym jest złożona. Obecnie uważa się, że podstawowym mechanizmem patofizjologicznym jest dysfunkcja śródbłonna objawiająca się skurczem naczyń, zwiększeniem stresu oksydacyjnego, zapaleniem naczyń, nasileniem procesów prozapalnych, proliferacją komórek mięśni gładkich i zaburzeniami mechanizmów naprawczych. Wraz z uszkodzeniem śródbłonna dochodzi do aktywacji układu RAA, będącego kluczowym modulatorem funkcji naczyniowych [23, 24].

Drugim ważnym mechanizmem patofizjologicznym nadciśnienia w omawianej grupie chorych jest insulinooporność, która indukuje aktywację układu współczulnego, układu RAA oraz retencję sodu i wody [25, 26].

Wybór optymalnego leczenia w świetle wytycznych ESH/ESC 2018

Krok pierwszy: rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego

Decydując o wdrożeniu leczenia hipotensyjnego zarówno u chorego z zespołem metabolicznym, jak i cukrzycą, należy kierować się najnowszymi standardami medycznymi, wybierając leki mające dowody medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) na skuteczność hipotensyjną i prewencję sercowo-naczyniową.

Aktualne wytyczne ESH/ESC 2018 wskazują na konieczność obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 130/80 mm Hg (ale nie niżej niż 120/70

w ciągu 3 miesięcy, stosując w pierwszym wyborze skojarzenie inhibitora RAA z antagonistą wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) lub diuretykiem, najlepiej w postaci leku złożonego (SPC, *single pill combination*) [6].

Biorąc pod uwagę nowe rekomendacje i EBM do rozpoczynania leczenia u chorych z cukrzycą optymalnym lekiem jest połączenie perindoprilu z indapamidem. Na podstawie EBM uzyskuje się gwarancję istotnego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego i redukcję śmiertelności całkowitej oraz sercowo-naczyniowej (badanie ADVANCE i ADVANCE-ON) oraz uzyskanie pełnej normalizacji ciśnienia (badanie PICASSO) i parametrów metabolicznych (badanie FORTISSIMO) [27–30].

Za zastosowaniem zindywidualizowanego skojarzonego leczenia hipotensyjnego przemawia fakt, że u większości chorych z cukrzycą i nadciśnieniem nie są osiągane wartości docelowe ciśnienia tętniczego. Analiza danych pochodzących z *International Survey Evaluating Microalbuminuria Routinely by Cardiologists in patients with Hypertension* (I-SEARCH) wykazała wśród chorych na cukrzycę dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego u 19% mężczyzn i u 16% kobiet, mimo że 93,5% pacjentów otrzymało leki hipotensyjne [31].

W badaniu *Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation* (ADVANCE), w którym uczestniczyło 11 140 chorych z cukrzycą typu 2 po — średnio — 4,3 latach leczenia preparatem złożonym perindopril/indapamid stwierdzono, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania:

- śmiertelności całkowitej [względna redukcja (RRR, *relative risk reduction*): 14%, $p = 0,025$];
- zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (RRR: 18%, $p = 0,027$);
- zdarzeń nerkowych łącznie (RRR: 21%, $p < 0,0001$);
- zdarzeń wieńcowych łącznie (RRR: 14%, $p = 0,02$);
- pierwszorzędowego punktu końcowego (łącznie zdarzenia mikro- i makroangiopatyczne) (RRR: 9%, $p = 0,041$).

Leczenie perindoprilem i indapamidem było dobrze tolerowane; odsetek chorych przestrzegających zaleceń wynosił 73% w grupie badanej i 74% w grupie przyjmującej placebo [27].

Do badania *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation Observational Study* (ADVANCE-ON) zaproszono żyjących uczestników badania ADVANCE, zarówno tych, którzy byli leczeni preparatem perindopril/indapamid, jak i otrzymujących placebo.

Łącznie w badaniu ADVANCE-ON uczestniczyło 8494 chorych. Mediana czasu trwania obserwacji po zakończeniu badania wynosiła 5,9 roku, a łącznego czasu trwania badania ADVANCE i obserwacji po jego zakończeniu — 9,9 roku. Analiza danych uzyskanych w trakcie niemal 10-letniej obserwacji chorych na cukrzycę typu 2, obejmującej okres randomizowanego badania i obserwację po jego zakończeniu, wykazała statystycznie znamiennej redukcję liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, wynikającą z 4,5-letniego wcześniejszego leczenia hipotensyjnego perindoprilem i indapamidem. Rezultat uzyskany z ADVANCE-ON wynikał w największym stopniu z utrzymywania się korzyści z intensywnego leczenia hipotensyjnego stałym połączeniem perindoprilu z indapamidem w badaniu ADVANCE [28]. Dowodzi to, że wczesne i skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego za pomocą stałego połączenia perindoprilu z indapamidem przekłada się na długotrwałe korzyści kliniczne.

Warto również zwrócić uwagę na wyniki badań (PICASSO i FORTISSIMO) oceniających skuteczność najwyższych dawek omawianego połączenia. W otwartym badaniu obserwacyjnym *The Prevention of Cardiovascular Events in Ischemic Stroke Patients with High Risk of Cerebral Hemorrhage* (PICASSO) oceniano skuteczność preparatu złożonego perindopril/ indapamid w dawce 10 mg/2,5 mg w grupie pacjentów z nadciśnieniem, u których nie osiągnięto docelowych wartości $< 140/90$ mm Hg z zastosowaniem standardowego leczenia. Ciśnienie tętnicze istotnie obniżyło się z $158,9 \pm 14,3/93,0 \pm 9,4$ mm Hg do $131,5 \pm 9,5/79,9 \pm 6,2$ mm Hg. Docelowe wartości ciśnienia osiągnęło 72,7% z 9257 włączonych do ostatecznej analizy. Redukcja ciśnienia była znamiennej bez względu na wartości wyjściowe. Co ciekawe, istotnie statycznie poprawiły się także takie parametry metaboliczne, jak całkowite stężenie cholesterolu całkowitego, jego frakcji LDL i HDL, stężenie triglicerydów oraz glukozy. Autorzy konkludują, że leczenie preparatem złożonym perindopril 10 mg/indapamid 2,5 mg jest skuteczne i bezpieczne u pacjentów z nieprawidłowo kontrolowanym ciśnieniem [29]. Podobne wnioski wysunęli autorzy badania *Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension* (FORTISSIMO) [30].

Połączenie to jest wskazane także u pacjentów z zespołem metabolicznym, co potwierdziło badanie *OPTIMAX: Real-life Rates of Blood Pressure Normalization With First-line Therapy* (OPTIMAX 2) [32].

Współistnienie otyłości brzusznej, dyslipidemii i obniżonej tolerancji glukozy stanowi bardzo wy-

sokie ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych.

U chorych z zespołem metabolicznym należy stosować leki, które wykazują dodatkowe, niezwiązane z obniżeniem ciśnienia, korzystne działanie metaboliczne i opóźniają rozwój cukrzycy [33, 34]. Od dawna wiadomo, że większość leków hipotensyjnych nie pozostaje bez wpływu na gospodarkę węglowodanową. Diuretyki tiazydowe, szczególnie podawane w dużych dawkach, nasilają zaburzenia metaboliczne i zwiększają ryzyko cukrzycy. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu *Treatment in Obese Patients With Hypertension Study Group* (TROPHY) otyłych pacjentów z nadciśnieniem randomizowano do leczenia inhibitorem ACE lub hydrochlorotiazidem (HCTZ). Cel terapeutyczny w postaci obniżenia ciśnienia rozkurczowego poniżej 90 mm Hg uzyskało 60% chorych w grupie inhibitora ACE i tylko 43% chorych w grupie HCTZ. Ponadto u pacjentów otrzymujących HCTZ stwierdzono znamienne pogorszenie profilu metabolicznego ze znacznie wyższym stężeniem glukozy w osoczu i istotne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy, w porównaniu z grupą leczoną inhibitorem ACE. Badanie to podkreśliło, że u chorych z otyłością korzystniejsze i bezpieczniejsze jest stosowanie inhibitorów ACE [35]. Jednocześnie pojawiły się dowody, że HCTZ nie tylko w monoterapii, ale także w połączeniach z innymi lekami, pogarsza profil metaboliczny. W opublikowanej w 2013 roku subanalizie badania *International Verapamil SR Trandolapril Study* (INVEST), wykonanej na podstawie farmakogenetyki, wykazano, że stosowanie HCTZ nawet w niskich dawkach (12,5 mg i 25 mg) w skojarzeniu z inhibitorem ACE u niektórych pacjentów może być środowiskowym czynnikiem rozwoju cukrzycy. W praktyce każde 6 miesięcy leczenia skutkowało wzrostem ryzyka rozwoju cukrzycy o 16% [36].

W związku z powyższym wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) podkreślają, że preferowanymi lekami wśród diuretyków powinny być preparaty tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid), uzasadniając to dowodami na korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego i korzystniejszym profilem metabolicznym [5].

Różnice w budowie chemicznej diuretyków są podstawą do podziału tej grupy leków na tiazydowe i tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid). Odrębności budowy chemicznej przekładają się na odmienne właściwości farmakokinetyczne oraz możliwość dodatkowych działań leku. Cechą wyróżniającą indapamid, związaną z jego budową chemiczną, jest znaczna lipofilność, działanie naczyniorozszerzające, antyoksydacyjne oraz brak negatywnego wpływu na profil lipidowy.

Te korzystne cechy farmakokinetyczne indapamid spowodowały, że obecnie jest on szeroko stosowany zarówno w monoterapii, jak i w postaci leków złożonych z inhibitorem ACE i CCB. Lek ten charakteryzuje się jednym z najwyższych wskaźników T/P (*trough/peak*), wskazujących na jego ponad 24-godzinny czas działania. W opublikowanej metaanalizie 10 randomizowanych badań porównujących bezpośrednio indapamid z HCTZ wykazano, że indapamid charakteryzuje się istotnie statystycznie większą skutecznością hipotensyjną niż HCTZ [37].

W kolejnej opublikowanej metaanalizie wykazano, że diuretyki tiazydopodobne, w tym indapamid, istotnie statystycznie redukują ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak udar mózgu, incydenty wieńcowe oraz niewydolność serca. Dla diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ, nie uzyskano istotności statystycznej w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych [38]. Indapamid w ostatnich wytycznych PTNT jest preferowanym diuretykiem tiazydopodobnym, a w pewnych grupach chorych (pacjenci powyżej 80. roku życia) jedynym rekomendowanym [5].

Krok drugi: intensyfikacja leczenia

Na podstawie badań szacuje się, że terapia dwuskładnikowa może skutecznie kontrolować ciśnienie tętnicze u blisko dwóch trzecich chorych [39]. Dla pacjentów, którzy nie uzyskują docelowych wartości ciśnienia, logiczną opcją będzie leczenie skojarzeniem trzech leków hipotensyjnych. Takie postępowanie ma szansę na osiągnięcie docelowego poziomu ciśnienia u ponad 80% chorych [40].

Biorąc pod uwagę powyższą argumentację, nowe wytyczne ESH/ESC 2018 rekomendują — w celu intensyfikacji leczenia — skojarzenie inhibitora RAA, CCB i diuretyku, z preferencją złożonej tabletki trójskładnikowej [6].

W wytycznych PTNT zwraca się uwagę na znaczenie nowej grupy trójskładnikowych preparatów złożonych z podkreśleniem przewagi preparatu perindopril/indapamid/amlodypina [5]. Wynika to z badań EBM potwierdzających jego skuteczność w obniżaniu ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [27, 41, 42]. Ponadto to nowe, trójskładnikowe połączenie charakteryzuje się całodobowym działaniem wszystkich trzech leków, z dobrym uzupełnianiem się farmakokinetyki w zakresie czasu osiągnięcia maksymalnego stężenia poszczególnych składników preparatu złożonego perindopril/indapamid/amlodypina [43].

W subanalizie badania ADVANCE wykazano istotnie korzystniejszy przebieg leczenia u chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących złożony preparat

perindoprilu i indapamidu z dodaną amlodypiną. Uzyskano 2-krotnie większą redukcję ryzyka zgonu, niż w przypadku leczenia lekiem perindopril/indapamid w całej populacji badania ADVANCE [44].

W badaniu *Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients* (PIANIST) oceniano skuteczność leczenia perindoprilem, indapamidem i amlodypiną u chorych z nadciśnieniem tętniczym. U jednej trzeciej badanych stwierdzono chorobę niedokrwienną serca lub cukrzycę, a połowa badanych miała nadciśnienie tętnicze drugiego stopnia. Średnia wartość ciśnienia tętniczego mierzonego w gabinecie lekarskim wynosiła $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mm Hg. Docelowe wartości ciśnienia uzyskano u 72% wszystkich badanych, u 81% chorych leczonych uprzednio inhibitorem ACE i HCTZ oraz u 91% chorych otrzymujących przed włączeniem do badania sartan i HCTZ. Na podstawie tej analizy leczenia prawie pięciu tysięcy pacjentów wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego potwierdzono skuteczność ocenianej terapii trójskładnikowej, niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii dwulekowej [45]. Z kolei do badania *The Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine* (PETRA) włączono ponad 11 tysięcy chorych z nadciśnieniem tętniczym w stopniu I, II i III z towarzyszącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i schorzeniami towarzyszącymi (dyslipidemia, cukrzyca, otyłość i chorobą wieńcową). Po 3 miesiącach leczenia perindoprilem, indapamidem i amlodypiną ciśnienie skurczowe obniżyło się o 25 mm Hg, a rozkurczowe o 11 mm Hg. W kontekście nowych rekomendacji należy podkreślić, że powyższe połączenie pozwoliło osiągnąć bardziej wymagające cele terapeutyczne $< 130/80$ mm Hg w krótkim czasie 3 miesięcy. Co więcej, najniższą dawkę leku (5/1, 25/5 mg) na ostatniej wizycie otrzymywało 45% pacjentów [46].

Podsumowanie

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym chorujący dodatkowo na cukrzycę lub posiadający cechy zespołu metabolicznego należą do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie z nowymi wytycznymi ESH/ESC 2018 skuteczna prewencja incydentów w tej grupie chorych wymaga uzyskania w ciągu 3 miesięcy docelowych wartości ciśnienia skurczowego pomiędzy 130 a 120 mm Hg, a rozkurczowego pomiędzy 80 a 70 mm Hg. W pierwszym kroku dla rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego rekomenduje się leczenie skojarzone z wykorzystaniem inhibitora RAA, diuretyku lub CCB,

z preferencją preparatu złożonego. W drugim kroku, w celu intensyfikacji leczenia zaleca się stosowanie skojarzenia trzech leków: inhibitora RAA, diuretyku i CCB, z preferencją SPC. W powyższe rekomendacje u chorych z cukrzycą, a także z zespołem metabolicznym świetnie wpisuje się w pierwszym kroku preparat złożony dwuskładnikowy, natomiast w celu intensyfikacji lek trójskładkowy. Za takim wyborem przemawiają liczne badania EBM potwierdzające skuteczność w uzyskaniu docelowego ciśnienia oraz protekcji narządowej.

Piśmiennictwo

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217–223, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1), indexed in Pubmed: [15652604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15652604/).
2. Cutler JA, Sorlie PD, Wolz M, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in United States adults between 1988-1994 and 1999-2004. *Hypertension*. 2008; 52(5): 818–827, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113357](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113357), indexed in Pubmed: [18852389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18852389/).
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 report. *JAMA*. 2003; 289(19): 2560–2572 [Errata, *JAMA* 2003; 290: 197], doi: [10.1001/jama.289.19.2560](https://doi.org/10.1001/jama.289.19.2560), indexed in Pubmed: [12748199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12748199/).
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 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(28): 2159–2219, doi: [10.1093/eurheartj/ehz151](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz151), indexed in Pubmed: [23771844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23771844/).
5. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Guidelines for the Management of Hypertension. *Arterial Hypertension*. 2015; 19(2): 53–83, doi: [10.5603/ah.2015.0010](https://doi.org/10.5603/ah.2015.0010).
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104, doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339), indexed in Pubmed: [30165516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/).
7. Burnier M. Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 125: 142–149, doi: [10.1016/j.phrs.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.015).
8. Xu T, Yu X, Ou S, et al. Adherence to antihypertensive medications and stroke risk: a dose-response meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(7), doi: [10.1161/JAHA.117.006371](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006371), indexed in Pubmed: [28743788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28743788/).
9. Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19(4): 357–362, indexed in Pubmed: [15218396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15218396/).
10. Mengden T, Binswanger B, Spühler T, et al. The use of self-measured blood pressure determinations in assessing dynamics of drug compliance in a study with amlodipine once a day, morning versus evening. *J Hypertens*. 1993; 11(12): 1403–1411, indexed in Pubmed: [8133022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8133022/).
11. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med*. 1990; 150(9): 1881–1884, indexed in Pubmed: [2102668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2102668/).
12. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, et al. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med*. 2002; 162(4): 413–420, indexed in Pubmed: [11863473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11863473/).
13. Ziemer DC, Doyle JP, Barnes CS, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; 135(9): 825–834, indexed in Pubmed: [11694107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11694107/).
14. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, et al. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am J Manag Care*. 2004; 10(7 Pt 2): 481–486, indexed in Pubmed: [15298234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15298234/).
15. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006; 47(3): 345–351, doi: [10.1161/01.HYP.0000200702.76436.4b](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000200702.76436.4b), indexed in Pubmed: [16432045](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16432045/).
16. Reach G, Pechtner V, Gentilella R, et al. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2017; 43(6): 501–511, doi: [10.1016/j.diabet.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.06.003), indexed in Pubmed: [28754263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28754263/).
17. Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J. Joint effects of history of hypertension at baseline and type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2007; 28(24): 3059–3066, doi: [10.1093/eurheartj/ehm501](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm501), indexed in Pubmed: [17981826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17981826/).
18. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015; 314(10): 1021–1029, doi: [10.1001/jama.2015.10029](https://doi.org/10.1001/jama.2015.10029), indexed in Pubmed: [26348752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348752/).
19. Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens Res*. 2017; 40(9): 795–806, doi: [10.1038/hr.2017.67](https://doi.org/10.1038/hr.2017.67), indexed in Pubmed: [28701739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701739/).
20. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia*. 2006; 49(8): 1761–1769, doi: [10.1007/s00125-006-0297-1](https://doi.org/10.1007/s00125-006-0297-1), indexed in Pubmed: [16736131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736131/).
21. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(10): 1817–1822, doi: [10.1016/j.jacc.2003.12.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.049), indexed in Pubmed: [15145106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15145106/).
22. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*. 2007; 49(1): 40–47, doi: [10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24), indexed in Pubmed: [17130308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130308/).
23. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018; 100: 1–19, doi: [10.1016/j.vph.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005), indexed in Pubmed: [28579545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28579545/).
24. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(1): 51–63, doi: [10.1016/j.ecl.2017.10.010](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.10.010), indexed in Pubmed: [29407056](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29407056/).
25. Safar M. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 15(2): 97–105, doi: [10.1038/nrcardio.2017.155](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.155).

26. Libianto R, Batu D, MacIsaac RJ, et al. Pathophysiological Links Between Diabetes and Blood Pressure. *Can J Cardiol.* 2018; 34(5): 585–594, doi: [10.1016/j.cjca.2018.01.010](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.010), indexed in Pubmed: [29731021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731021/).
27. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370(9590): 829–840, doi: [10.1016/s0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61303-8).
28. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2014; 371(15): 1392–1406, doi: [10.1056/NEJMoa1407963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963), indexed in Pubmed: [25234206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234206/).
29. Farsang C. Picasso Investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice. *Blood Press.* 2013; 22 Suppl 1: 3–10, doi: [10.3109/08037051.2012.740787](https://doi.org/10.3109/08037051.2012.740787), indexed in Pubmed: [23163322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23163322/).
30. Karpov YA. FORTISSIMO physicians. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult-to-Control Hypertension: The FORTISSIMO Study. *Clin Drug Investig.* 2017; 37(2): 207–217, doi: [10.1007/s40261-016-0479-7](https://doi.org/10.1007/s40261-016-0479-7), indexed in Pubmed: [27878562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27878562/).
31. Thoenes M, Neuberger HR, Volpe M, et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens.* 2010; 24(5): 336–344, doi: [10.1038/jhh.2009.76](https://doi.org/10.1038/jhh.2009.76), indexed in Pubmed: [19798089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19798089/).
32. Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(2): 443–451, indexed in Pubmed: [18561520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18561520/).
33. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24(4): 683–689, indexed in Pubmed: [11315831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11315831/).
34. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care.* 2002; 25(10): 1790–1794, indexed in Pubmed: [12351479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351479/).
35. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension.* 1997; 30(1 Pt 1): 140–145, indexed in Pubmed: [9231834](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9231834/).
36. Karnes JH, Gong Y, Pacanowski MA, et al. Impact of TCF7L2 single nucleotide polymorphisms on hydrochlorothiazide-induced diabetes. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23(12): 697–705, doi: [10.1097/FPC.0000000000000012](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000012), indexed in Pubmed: [24128935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24128935/).
37. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens.* 2016; 29(10): 1130–1137, doi: [10.1093/ajh/hpw030](https://doi.org/10.1093/ajh/hpw030), indexed in Pubmed: [27048970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27048970/).
38. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015; 28(12): 1453–1463, doi: [10.1093/ajh/hpv050](https://doi.org/10.1093/ajh/hpv050), indexed in Pubmed: [25926533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926533/).
39. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3): 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038), indexed in Pubmed: [19272490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19272490/).
40. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011; 13(6): 404–412, doi: [10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x), indexed in Pubmed: [21649839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21649839/).
41. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; 358(18): 1887–1898, doi: [10.1056/NEJMoa0801369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369), indexed in Pubmed: [18378519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378519/).
42. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet.* 2001; 358(9287): 1033–1041, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06178-5).
43. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K, et al. Lekki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce. Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Arterial Hypertension.* 2017; 21(3): 105–115, doi: [10.5603/ah.2017.0014](https://doi.org/10.5603/ah.2017.0014).
44. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. 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(2): 259–264, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252), indexed in Pubmed: [24324048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24324048/).
45. Tóth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014; 14(2): 137–145, doi: [10.1007/s40256-014-0067-2](https://doi.org/10.1007/s40256-014-0067-2), indexed in Pubmed: [24590580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590580/).
46. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Adv Ther.* 2017; 34(7): 1753–1763, doi: [10.1007/s12325-017-0572-1](https://doi.org/10.1007/s12325-017-0572-1), indexed in Pubmed: [28646394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646394/).

