

# Leczenie nadciśnienia w erze COVID-19. Ucieczka z sideł pandemii

Jacek Wolf, Krzysztof Narkiewicz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

## STRESZCZENIE

Szacuje się, że w Europie na początku drugiej dekady naszego wieku prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskiwano zaledwie u 30–50% przyjmujących leki hipotensyjne chorych na nadciśnienie tętnicze w średnim i starszym wieku. Ekspert nie mają wątpliwości, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest jednym z największych wyzwań na drodze do osiągnięcia celów terapeutycznych u chorych na nadciśnienie tętnicze. Mimo że stosowanie leków hipotensyjnych w formule leków łączonych (SPC) w dużej mierze oferuje skuteczne rozwiązanie tego problemu, odsetek pacjentów przyjmujących SPC jest wciąż daleki od oczekiwanego. Miesiące pandemii COVID-19 oraz powtarzające się okresy narzuconej izolacji społecznej niekorzystnie wpłynęły na stan zdrowia całych populacji. Ekspert zwraca uwagę na istotne pogorszenie profilu ryzyka sercowo-naczyniowego u większości pacjentów w czasie ostatnich miesięcy pandemii. Nasilenie czynników ryzyka wraz z towarzyszącym niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym wymaga podjęcia natychmiastowych kroków mających na celu odwrócenie tego niekorzystnego trendu. Promowanie powszechnego stosowania leków w formule SPC, zawierających długodziałające molekuly obniżające ciśnienie tętnicze, wydaje się najprostszym, a zarazem najskuteczniejszym rozwiązaniem w tej trudnej, wymykającej się spod kontroli sytuacji.

**Słowa kluczowe:** leki łączone; SPC; pandemia COVID-19; nadciśnienie tętnicze; terapia hipotensyjna; leki długodziałające

*Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2021, tom 7, nr 4, strony: 223–230*

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Wolf J., Narkiewicz K., *Hypertension management in the COVID-19 era. Getaway from pandemic snares.* doi: 10.5603/AH.a2021.0024. Należy cytować wersję pierwotną.

## Częstość występowania i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego przed pandemią COVID-19

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), inicjatywa powołana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) we współpracy z *Imperial College* w Londynie, opublikowała w ostatnim czasie uaktualnienie raportu dotyczącego częstości występowania, postępów w lecze-

niu i stopnia kontroli nadciśnienia tętniczego na świecie w latach 1990–2019 [1]. Raport opracowany na podstawie danych pochodzących z 1201 badań populacyjnych, w których udział wzięło 104 miliony uczestników (reprezentatywnych dla blisko 99% populacji całego globu), wskazał, że stopień kontroli ciśnienia tętniczego istotnie różni się nie tylko w odległych od siebie zakątkach świata, lecz również pomiędzy sąsiadującymi ze sobą krajami. Mimo że główne przesłanie tego raportu jest raczej

**Adres do korespondencji:** Dr hab. n. med. Jacek Wolf, Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, tel.: (+48) 58 349 2527; e-mail: jacek.wolf@gumed.edu.pl

pesymistyczne — częstość nadciśnienia tętniczego od 1990 r. zwiększyła się dwukrotnie do 1,28 miliarda osób, w tym około 700 milionów osób nie otrzymuje żadnego leczenia — autorzy wskazują również jaśniejsze aspekty dotyczące skuteczności obniżania ciśnienia tętniczego. Ujednolicenie leczenia nadciśnienia tętniczego w ostatnich 30 latach w krajach o wyższych i średnich dochodach spowodowało, że wprowadzenie nowoczesnych standardów opieki zdrowotnej, w tym dostępu do nowoczesnych leków i schematów terapeutycznych, znacznie poprawiło skuteczność leczenia nadciśnienia, redukując jego konsekwencje [1].

Na początku drugiej dekady naszego wieku stopień kontroli nadciśnienia tętniczego w Europie szacowano na 30–50% leczonych pacjentów w średnim i starszym wieku [2]. Oczywiście należy mieć na uwadze fakt, że mechanizmy odpowiedzialne za stopień świadomości i kontroli nadciśnienia są bardzo złożone i różnią się w poszczególnych krajach. Warto jednak zaznaczyć, że wzrost stosowania nowych preparatów w leczeniu nadciśnienia tętniczego — a w szczególności preparatów kilkuskładnikowych (SPC — leków łączonych, *single pill combination*), czyli dwóch lub większej liczby leków obniżających ciśnienie o uzupełniających się mechanizmach działania, zawartych w jednej tabletkie, istotnie zwiększa odsetek pacjentów z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem [3, 4].

## Leczenie nadciśnienia tętniczego na podstawie zaleceń sprzed pandemii

Mając na uwadze bardzo wysoką skuteczność terapeutyczną nowoczesnych preparatów wieloskładnikowych w formule SPC, które zapewniają prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego nawet u 80% pacjentów [5], już przed pandemią jasno określono najważniejsze kierunki indywidualnych strategii leczenia i rozwiązań systemowych w sektorze ochrony zdrowia. Należą do nich nowoczesne działania edukacyjne i promowanie leczenia nefarmakologicznego, a także powszechny dostęp do nowoczesnych leków. Jedynie realizując te postulaty, można realnie myśleć o skutecznym przeciwdziałaniu obciążeniom zdrowotnym, jakie niesie ze sobą nadciśnienie tętnicze.

Analiza przyczyn zmniejszenia skuteczności terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów w Stanach

Zjednoczonych *ex juvantibus* potwierdza skuteczność hipotensyjną stosowania SPC na szeroką skalę. Rzeczywiście, w opublikowanym tuż przed wybuchem pandemii COVID-19 raporcie *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) nie tylko świadomość, ale także kontrola nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych zauważalnie się zmniejszyła [6]. Wśród wielu potencjalnych przyczyn mniejszej skuteczności leczenia nadciśnienia wskazywano między innymi obserwowany powrót do szerzej stosowanej monoterapii (co przekłada się na mniejsze przestrzeganie zaleceń [7]).

Zasadniczo preparaty SPC powinny być standardowo przepisywane większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w tym również chorym rozpoczynającym terapię hipotensyjną (istnieje jedynie kilka sytuacji klinicznych, w których odstępuje się od tej zasady) [8]. Ta wysoce skuteczna strategia leczenia nadciśnienia tętniczego zalecana jest we wszystkich aktualnych wytycznych towarzystw medycznych [5, 9–11].

Istnieją silne dowody z EBM oraz przesłanki praktyczne przemawiające za zasadnością stosowania SPC zarówno w terapii przewlekłej, jak i w momencie rozpoczęcia terapii nadciśnienia tętniczego [8]. Należą do nich: (1) połączenie dwóch leków obniżających ciśnienie tętnicze jest skuteczniejsze niż monoterapia, co przekłada się na (2) szybsze osiągnięcie celów terapeutycznych. Współcześnie jednym z głównych priorytetów w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia w czasie pierwszych trzech miesięcy terapii, co w praktyce byłoby niewykonalne bez zastosowania SPC [5]. Terapia za pomocą leków łączonych (3) wiąże się z mniejszą zmiennością efektów leczenia — u praktycznie wszystkich pacjentów nastąpi obniżenie ciśnienia pod warunkiem regularnego przyjmowania leków. Komplementarne mechanizmy działania leków w formułach SPC (4) zapewniają rzadsze występowanie działań niepożądanych, co bezpośrednio przekłada się na (5) lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów oraz większą długofalową wytrwałość w terapii. Eksperti jednoznacznie przyznają, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich jest największym wyzwaniem w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Co więcej, praktycznym aspektem stosowania SPC jest (6) komfort przyjmowania mniejszej liczby tabletek (dwu-, trzykrotnie mniej w tym samym czasie). Wszystkie powyżej wymienione zalety stosowania leków w formule SPC

dają szansę aż 80% chorym na nadciśnienie tętnicze na sukces terapeutyczny, który możliwy jest już po włączeniu dawki początkowej (+ ewentualnym jednorazowym dostosowaniu dawki/składu w obrębie jednej tabletki) [5]. Zgodnie z algorytmem wczesną intensyfikację leczenia można zrealizować przez zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków lub, bardziej korzystnie, przez zastosowanie leku trójskładnikowego. Taka strategia została ostatnio podkreślona w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2021), które stanowią, że w przypadku niedostatecznej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą kombinacji dwóch leków hipotensyjnych należy sięgnąć po schemat trójlekowy, najlepiej w formule SPC (klasa I i poziom wiarygodności dowodu: I A) [12]. Jak wykazano w badaniu PIANIST, niezależnie od składu dwulekowego schematu terapeutycznego docelowa zmiana farmakoterapii na trójskładnikowy SPC (perydopryl + indapamid + amlodypina)\* pozwoliła uzyskać skuteczność terapii hipotensyjnej u 90% pacjentów. Ponadto, analizy badania SIMPLIFY, w którym pierwotnie także wskazano na istotny problem inercji terapeutycznej zarówno zależnej od lekarza, jak i pacjenta, wyraźnie wskazały, że im większe jest opóźnienie skutecznego leczenia opierającego się na prostym schemacie terapeutycznym, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo na satysfakcjonującą współpracę ze strony pacjenta [13]. Podsumowując, istnieją jednoznaczne dowody wskazujące, że nie należy odwlekać wprowadzania SPC do schematu terapeutycznego, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów trójlekowych w drugim kroku w przypadku konieczności intensyfikowania leczenia. Taka strategia nie tylko zwiększa szansę na osiągnięcie celów terapeutycznych, lecz również zwiększa liczbę współpracujących w długoletniej perspektywie chorych na nadciśnienie.

Przedstawione powyżej cechy preparatów dwu- i trójskładnikowych czynią leki w formule SPC podstawą nowoczesnej terapii nadciśnienia tętniczego, o czym należy pamiętać w codziennej praktyce, zwłaszcza w okresie pandemii.

## Zespół metaboliczny – znak rozpoznawczy pacjenta z nadciśnieniem tętniczym

W ujęciu epidemiologicznym nadciśnienie tętnicze rzadko występuje jako jedyny czynnik zwiększający

ryzyko sercowo-naczyniowe. U większości chorych na nadciśnienie tętnicze współistnieją inne, klasyczne lub nieklasyczne, czynniki ryzyka negatywnie modyfikujące profil ryzyka sercowo-naczyniowego [5]. Niewątpliwie najczęściej występujące razem czynniki ryzyka składają się na tak zwany zespół metaboliczny, w którym oprócz nadciśnienia tętniczego rejestruje się zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzycę typu 2, otyłość oraz zaburzenia lipidowe.

Co ciekawe, wyniki wielu badań klinicznych konsekwentnie wskazują, że kontrola ciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem metabolicznym, a zwłaszcza chorych na cukrzycę, jest wysoce niezadowolająca [14, 15]. Zjawisko to nadal pozostaje dużym wyzwaniem nawet współcześnie pomimo wprowadzenia do codziennego użycia nowoczesnych e-technologii ułatwiających ścisłe monitorowanie pacjenta [16, 17]. Powodami leżącymi u źródła trudności w kontroli ciśnienia tętniczego u osób z zespołem metabolicznym, niezależnie od współwystępującej cukrzycy, są między innymi: otyłość, zaburzenia snu, w tym obturacyjny bezdech senny, neuropatia autonomiczna z pobudzeniem układu współczulnego, pogarszająca się czynność nerek z towarzyszącą albuminurią, hiperinsulinemia oraz retencja wody [18, 19]. Tak złożona patofizjologicznie jednostka kliniczna narzuca z jednej strony oczywiście konieczność pogłębionej diagnostyki, z drugiej natomiast potrzebę zindywidualizowanej farmakoterapii, optymalnie za pomocą leków, których działanie udowodniono na podstawie EBM (patrz niżej).

## Profil ryzyka sercowo-naczyniowego w erze COVID-19

Z perspektywy kilku pokoleń pandemia SARS-CoV-2 wpłynęła na stan zdrowia społeczeństw na świecie na niespotykaną skalę. Co zaskakujące, wysokie koszty pandemii związane bezpośrednio i pośrednio z COVID-19 [20–22] ponoszą nie tylko kraje o mniejszym zaawansowaniu rozwiązań systemowych w zakresie opieki zdrowotnej, w tym telemedycyny. Na przykład w Polsce, zgodnie z oficjalnym raportem rządowym, w 2020 roku nadmiarowy wzrost śmiertelności ogólnej wynosił 62 tysiące osób (+15%) w porównaniu z rokiem 2019 (przed pandemią), a jedynie część z tych zgonów można bezpośrednio przypisywać COVID-19 [23]. Dodat-

kowo analiza raportu rządowego i wymienionych w nim przyczyn nadmiarowych zgonów związanych z COVID-19 w 2020 roku wskazuje, że najwyższy odsetek wystąpił wśród pacjentów obciążonych chorobami sercowo-naczyniowymi (nadmiar 16,5%), następnie u chorych na cukrzycę (15,88%), a najniższy odnotowano w grupie pacjentów z nowotworami (4,7%) [23]. Mimo że statystyki w swojej naturze są wynikiem złożonych uwarunkowań medycznych i pozamedycznych, to jednoznacznie wskazują na grupy pacjentów obarczonych szczególnie dużym ryzykiem zgonu w czasie pandemii [24].

Powtarzające się okresy przymusowej izolacji społecznej (*lockdown*) wraz z ograniczeniem dostępu do systemu opieki zdrowotnej negatywnie wpłynęły na ryzyko sercowo-naczyniowego, co niedawno podsumowali eksperci ESH (*European Society of Hypertension COVID-19 Task Force*) [25]. Mimo że w dokumencie tym nie znalazła się szczegółowa informacja na temat stopnia kontroli ciśnienia w czasie i po okresach izolacji, jasno wskazuje on, że poza nielicznymi wyjątkami (np. hałas lotniczy, zanieczyszczenie powietrza) zaobserwowano nasilenie większości modyfikowalnych czynników ryzyka chorób serca i naczyń. Zjawisko to może nabrać na znaczeniu w najbliższych miesiącach, ponieważ w krótkim czasie istotnie zwiększyło się ryzyko występowania incydentów sercowo-naczyniowych zakończonych i niezakończonych zgonem [26].

### **Czy są dostępne strategie szybkiej poprawy profilu sercowo-naczyniowego w czasie pandemii i po niej?**

W czasie światowej pandemii, w której nadciśnienie tętnicze stanowi najczęstszą chorobę współistniejącą, szczególnie ważne wydają się działania ukierunkowane na poprawę profilu ryzyka sercowo-naczyniowego, właśnie poprzez lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego [24]. Niestety, na początku 2020 roku w przestrzeni medialnej upubliczniono ściśle naukowe dane cząstkowe sugerujące, że terapia niektórymi lekami hipotensyjnymi (blokery układu RAA) może mieć negatywny wpływ na zachorowanie i przebieg COVID-19, co spowodowało dezorientację u licznych pacjentów [27]. Co więcej, analizy wyników leczenia chorych hospitalizowanych w warunkach intensywnej terapii sugerowały, że należy zaprzestać leczenia blokerami RAA u kry-

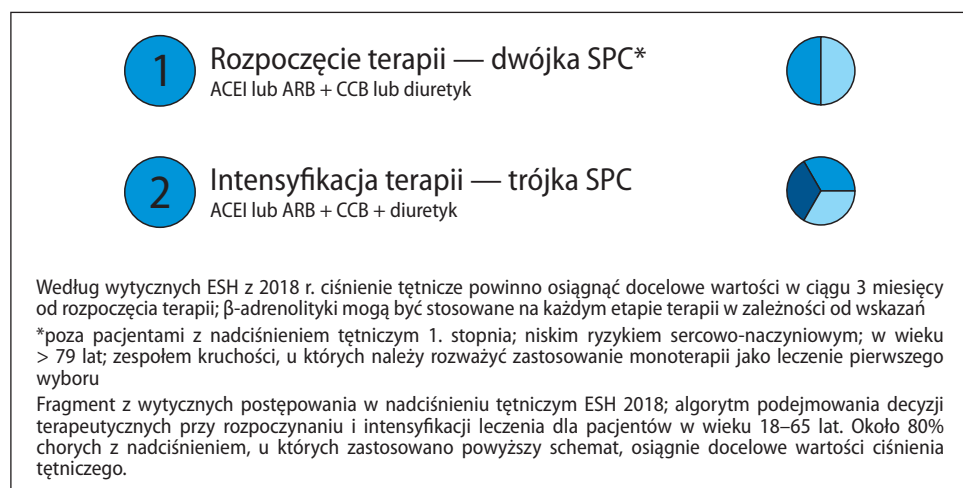
tycznie chorych pacjentów z SARS-CoV-2 [28]. Z kolei inne badania wskazywały na wręcz odwrotne efekty, sugerując protekcyjny wpływ blokerów RAA w zakresie uszkodzeń narządowych, na przykład płuc [29]. Niedawno opublikowane analizy badań klinicznych także potwierdziły, że terapia za pomocą leków blokujących układ RAA u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 może się wiązać z ich lepszym rokowaniem [30]. Niestety, wymienione wyżej niespójne informacje, pozostawione bez rozsądnego, eksperckiego komentarza autorytetów, były rozpowszechniane przez media, co z kolei doprowadziło do dezorientacji i nasiliło niepokój u chorych stosujących farmakoterapię hipotensyjną. W nierzadkich przypadkach (choć trudnych do policzenia) doszło do niekontrolowanego przerywania leczenia nadciśnienia tętniczego przez samego chorego.

Wydaje się, że obecnie bardzo stanowczo należy podkreślać, że dobrze kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niezależnie od stosowanych grup leków hipotensyjnych, jest jednym z kluczowych elementów przyczyniających się do łagodniejszego przebiegu COVID-19. Zależność tę odnotowano także w grupie pacjentów przyjmujących leki blokujące RAA [30].

Kolejnym aspektem, który wymaga wyjaśnienia, jest kwestia pośpiesznie wprowadzonych rozwiązań z zakresu telemedycyny w systemie opieki zdrowotnej i tego, czy mogły się one przyczynić do pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego na większą skalę. Nasze lokalne doświadczenia wskazują, że lekarze byli mniej skłonni w pełni wprowadzać w życie zalecane w wytycznych strategie postępowania, szczególnie w zakresie stosowania SPC (zarówno w ramach leczenia substytucyjnego, jak i rozpoczęcia terapii). Jednym z powodów, który powstrzymywał lekarzy przed stosowaniem SPC, były obawy przed potencjalnym pojawieniem się hipotonii ortostatycznej. Wnioski z badania ASCOT-BPLA nie potwierdzają tych wątpliwości — istotną klinicznie hipotonię obserwowano jedynie u 2% wszystkich chorych przewlekłe leczonych farmakologicznie z zastosowaniem większej liczby leków hipotensyjnych [31]. Inne obserwacje wskazują, że stosowanie SPC jako elementu strategii rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego skojarzone jest z porównywalnym ryzykiem hipotonii względem grup stosujących monoterapię [32, 33].

W licznych krajach nowoczesne rozwiązania zwiększające skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego, w tym strategie wczesnego stosowania SPC,





**Rycina 1.** Dwie decyzje ułatwiające skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego u 80% chorych. ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitors*) — inhibitory konwertazy angiotensyny I; ARB (*angiotensin receptor blocker*) — antagoniści receptora dla angiotensyny II; CCB (*dihydropyridine calcium channel blocker*) — dyhydro-pirydynowi antagoniści dla receptorów wapnia; ESH (*European Society of Hypertension*) — Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

są już dostępne. Zaledwie dekadę temu preparaty łączone zalecano wybranym grupom pacjentów (np. chorym na cukrzycę), obecnie zaś są rekomendowane bezwzględnej większości pacjentów obciążonych nadciśnieniem tętniczym. Współcześnie to raczej monoterapia zarezerwowana jest dla ściśle zdefiniowanej, relatywnie niewielkiej grupy pacjentów [5, 9]. W perspektywie krótkoterminowej tylko szerokie stosowanie politerapii w formule SPC ma potencjał zauważalnej poprawy rokowania chorych na nadciśnienie tętnicze. Stosowanie preparatów SPC ułatwia rozwiązanie wielu problemów sprawiających, że kontrola ciśnienia jest trudna do osiągnięcia, między innymi zmniejszając inercję terapeutyczną pacjenta. Warto przypomnieć, że różni się kilka form inercji terapeutycznej, między innymi związaną z pacjentem lub lekarzem, bądź też diagnostyczną czy terapeutyczną. Potrzeba więc aktywnych lekarzy oraz świadomych pacjentów, aby sprawnie zmienić farmakoterapię nadciśnienia tętniczego na schematy terapeutyczne wykorzystujące SPC. Pod względem psychologicznym im szybciej osiągnie się kontrolę ciśnienia, tym bardziej przewlekłe leczony pacjent jest zmotywowany do systematycznego przyjmowania leków. Ta zależność wskazuje na zaletę stosowania połączeń trójlekowych w jednej tabletkie na jak najwcześniejszym etapie terapii, w każdym przypadku nieskuteczności stosowania osobnych preparatów lub preparatu dwuskładnikowego, zwłaszcza w grupie osób w średnim wieku (ryc. 1).

Pamiętając o powyższym, należy zwrócić uwagę na zalecenia *International Society of Hypertension* (ISH) [10]. Moment włączenia leku moczopędnego w algorytmie postępowania zaproponowanym przez ISH dla niektórych grup pacjentów może w rzeczywistości nieco wydłużyć czas do opanowania ciśnienia tętniczego z uwagi na wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii trójlekowej. W wytycznych europejskich podkreślono konieczność sprawnego obniżenia ciśnienia tętniczego jako jednego z głównych filarów postępowania w nadciśnieniu tętniczym [5]. Osiągnięcie celów terapeutycznych ciśnienia w czasie zalecanych trzech miesięcy może być dużym wyzwaniem, ponieważ wartości docelowe dla osób w średnim wieku wynoszą 120–129 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i 70–79 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego i są to cele bardziej rygorystyczne niż zalecane w poprzednich wytycznych [5].

W czasie pandemii nagromadzenie i/lub zwiększenie intensywności poszczególnych czynników ryzyka łącznie z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym spowodowało zwiększenie liczby osób z nadciśnieniem tętniczym obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Sytuacja ta obliuguje nas do zweryfikowania leczenia hipotensyjnego naszych pacjentów i do wdrożenia skutecznej terapii opartej na SPC. Zasada A + C lub D, oraz A + C + D (A — bloker układu RAA, C — dihydropirydynowa pochodna antagonistów kanałów wapniowych, D — lek moczopędny).

pędny), opisana w obowiązujących zaleceniach, bardzo dobrze sprawdzała się przed wybuchem pandemii i tak samo sprawdza się także teraz. Warto wspomnieć, że metaanalizy obejmujące pacjentów z grupy bardzo dużego oraz dużego ryzyka sercowo-naczyniowego leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitors*) lub antagonistami receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*) wykazały dużą skuteczność ACEI w zakresie poprawy długoterminowego rokowania [34–36]. Zgodnie z EBM niektórzy eksperci sugerują, że pacjenci z grupy (bardzo) wysokiego ryzyka z nadciśnieniem (zwłaszcza chorzy na cukrzycę lub z przewlekłymi zespołami wieńcowymi) powinni otrzymywać przede wszystkim SPC zawierające ACEI [11]. Skuteczność leczenia preparatami złożonymi z ACEI i leku moczopędnego tiazydopodobnego (peryndopryl + indapamid) wykazano jednoznacznie w badaniu ADVANCE, w którym wzięli udział pacjenci z nadciśnieniem tętniczym z towarzyszącą cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*). U pacjentów z grupy dużego i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z T2DM, rutynowo otrzymujących w ramach terapii nadciśnienia tętniczego lek łączony o stałych dawkach (FDC, *fixed dose combination*) składający się z peryndoprylu z indapamidem (FDC były prekursorami leków SPC) wykazano zmniejszenie ryzyka poważnych incydentów naczyniowych i zgonów z towarzyszącą dobrą tolerancją leczenia [37]. Co ciekawe, w innym badaniu to samo połączenie leków, czyli ACEI + diuretyk tiazydopodobny (peryndopryl + indapamid), jednakowo obniżało wartości ciśnienia pacjentów niezależnie od ich wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) [38]. Pamiętając o trudnościach w kontroli ciśnienia tętniczego u osób otyłych, połączenie takie zapewnia dobrą podstawę leczenia w tej grupie chorych. Warto także wspomnieć, że dzięki szybkiemu rozwojowi rynku formuła SPC zapewnia dostępność tych samych molekuł w dowolnych połączeniach (A + D + C lub dowolnym połączeniu dwulekowym). Szeroka dostępność dawek oraz możliwość dostosowania terapii ograniczonej do jednej tabletki sprawia, że leczenie nadciśnienia tętniczego staje się bardziej przewidywalne. Dodatkowo, jak wspomniano powyżej, stosowanie tylko jednej tabletki w terapii nadciśnienia znacznie poprawia przestrzeganie

zaleceń lekarskich przez pacjentów, co ma niebagatelne znaczenie w perspektywie kilkudziesięciu lat leczenia [5].

Mimo że w algorytmie postępowania w nadciśnieniu europejskich i amerykańskich wytycznych nie różnicuje się zasadniczo pozycji leków moczopędnych na tiazydowe vs. tiazydopodobne, w najnowszych wytycznych ISH zasugerowano, że diuretyki tiazydopodobne, zwłaszcza indapamid, mogą oferować dodatkowe korzyści w poszczególnych grupach pacjentów [10]. Faktycznie, diuretyki tiazydopodobne doskonale spełniają kryterium „charakterystyki idealnego leku” w leczeniu nadciśnienia tętniczego zgodnie z definicją przedstawioną przez ISH [10]. Eksperci podkreślają, że rekomendowane leki powinny: (1) mieć udokumentowane korzyści w badaniach klinicznych oceniających śmiertelność i chorobowość (ograniczenie incydentów sercowych, nerkowych, sercowo-mózgowych oraz zgonów); (2) zapewniać 24-godzinną kontrolę ciśnienia tętniczego, dzięki czemu mogą być stosowane raz dziennie; (3) być dostępne finansowo dla pacjenta lub mieć wysoką efektywność kosztową; (4) być dobrze tolerowane; (5) mieć korzystne efekty udokumentowane w populacjach, w których będą wykorzystywane. Mając powyższe na uwadze, warto podkreślić, że indapamid, szczególnie w połączeniu z peryndoprylem i/lub amlodypiną, doskonale spełnia te kryteria. Zarówno indapamid, jak i peryndopryl oraz amlodypina są lekami długodziałającymi, skutecznymi i sprawdzonymi w badaniach klinicznych w monoterapii oraz w terapii łączonej. Dodatkowo wszystkie te leki badano nie tylko w kontekście skuteczności w obniżaniu wartości ciśnienia tętniczego, ale również pod kątem ich skuteczności w redukcji występowania sercowych, nerkowych i sercowo-mózgowych twardych punktów końcowych [31, 37, 39–41].

Mając na uwadze ostatnie miesiące trwającej pandemii COVID-19 i fakt, że wielu pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym zwiększyło swoją masę ciała, warto rozważyć u tych chorych zmianę terapii na schemat leczenia uwzględniający lek łączony, składający się z peryndoprylu i indapamidu. Jak wykazano w badaniu FORSAGE, osoby w każdym przedziale BMI, w tym otyłe z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, które rozpoczęły leczenie takim schematem, istotnie zwiększyły swoje szanse na uzyskanie skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego [38].

## Czas na działanie

Podsumowując, dotychczasowe doświadczenia okresu pandemii pokazują jednoznacznie, że niezależnie od przeciwności, należy jak najszybciej wdrożyć w życie obowiązujące wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Dalsza prokrastynacja włączenia SPC do podstawowego arsenału leczenia hipotensyjnego, w tym leków trójskładnikowych w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia, będzie potęgowała ryzyko sercowo-naczyniowe, które wzrosło już istotnie w czasie pandemii. Obecnie mamy łatwy dostęp do długodziałających leków w preparatach złożonych, które zostały przebadane według zasad EBM. Preparaty SPC mogą być bezpiecznie zalecane pacjentom za pośrednictwem kontaktów telemedycznych, także u osób starszych, chorych na nadciśnienie tętnicze, wobec których ostatnie obserwacje nawet sugerują dodatkowe korzyści wynikające z restrykcyjnej kontroli ciśnienia tętniczego [42]. W czasach, gdy straty w zakresie zdrowia sercowo-naczyniowego spowodowane pandemią są trudne do oszacowania, ta informacja nabiera istotnego znaczenia. Warto odnotować, że najnowsze dane z dużych badań klinicznych podkreślające znaczenie ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego nawet u osób starszych pochodzą z Chin, czyli z kraju, który pierwszy zmagął się z pandemią COVID-19 i prawdopodobnie zebrał jej największe żniwo.

## Podziękowanie

Artykuł powstał we współpracy z firmą Servier Polska sp. z o.o.

\*Preparat złożony: Triplixam jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.

## Piśmiennictwo

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398: 957–980, doi: [10.1016/S0140-6736](https://doi.org/10.1016/S0140-6736).
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011; 32(17): 2143–2152, doi: [10.1093/eurheartj/ehr080](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr080), indexed in Pubmed: [21471134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21471134/).
- Payeras AC. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2005; 22(1): 5–14, doi: [10.1016/s1889-1837\(05\)71521-x](https://doi.org/10.1016/s1889-1837(05)71521-x).
- Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012; 60(4): 898–905, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193078](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193078), indexed in Pubmed: [22949530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949530/).
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Authors/Task Force Members; 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/).
- Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, et al. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA*. 2020; 324(12): 1190–1200, doi: [10.1001/jama.2020.14545](https://doi.org/10.1001/jama.2020.14545), indexed in Pubmed: [32902588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902588/).
- Flack JM. Better Implementation of What Is Known Will Reverse Falling Hypertension Control Rates: We Know How to Reverse Falling Hypertension Rates. *Hypertension*. 2021; 78(3): 588–590, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17512](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17512), indexed in Pubmed: [34379436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379436/).
- Campana E, Cunha V, Glaveckaite S, et al. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens*. 2020; 38(12): 2369–2377, doi: [10.1097/HJH.0000000000002598](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002598), indexed in Pubmed: [32833920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833920/).
- Whelton PK, Carey RM, Aronow RM, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertens*. 2018; 71(6): E13–E115, doi: [10.1161/HYP.0000000000000065](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065), indexed in Pubmed: [29133356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133356/).
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75(6): 1334–1357, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026), indexed in Pubmed: [32370572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370572/).
- TykarSKI A, Filipiak K, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42(34): 3227–3337, doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484), indexed in Pubmed: [34458905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458905/).
- De Backer T, Van Nieuwenhuysse B, De Bacquer D. Antihypertensive treatment in a general uncontrolled hypertensive population in Belgium and Luxembourg in primary care: Therapeutic inertia and treatment simplification. The SIMPLIFY study. *PLoS One*. 2021; 16(4): e0248471, doi: [10.1371/journal.pone.0248471](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248471), indexed in Pubmed: [33819268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819268/).
- Tziomalos K, Kirkineska L, Baltatzis M, et al. Prevalence of resistant hypertension in 1810 patients followed up in a specialized outpatient clinic and its association with the metabolic syndrome. *Blood Press*. 2013; 22(5): 307–311, doi: [10.3109/08037051.2013.765632](https://doi.org/10.3109/08037051.2013.765632), indexed in Pubmed: [24059788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24059788/).
- Mancia G. Optimal control of blood pressure in patients with diabetes reduces the incidence of macro and microvascular events. *J Hypertens Suppl*. 2007; 25(1): S7–12, doi: [10.1097/01.hjh.0000271503.85196.9a](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000271503.85196.9a), indexed in Pubmed: [17579317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17579317/).
- Lewinski AA, Patel UD, Diamantidis CJ, et al. Addressing Diabetes and Poorly Controlled Hypertension: Pragmatic mHealth Self-Management Intervention. *J Med Internet Res*. 2019; 21(4): e12541, doi: [10.2196/12541](https://doi.org/10.2196/12541), indexed in Pubmed: [30964439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964439/).
- Schoenthaler A, Leon M, Butler M, et al. Development and Evaluation of a Tailored Mobile Health Intervention to Improve Medication Adherence in Black Patients With Uncontrolled Hypertension and Type 2 Diabetes: Pilot Randomized Feasibility Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020; 8(9): e17135, doi: [10.2196/17135](https://doi.org/10.2196/17135), indexed in Pubmed: [32965230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965230/).
- Flack JM, Duncan SE, Ohmit SE, et al. Influence of albuminuria and glomerular filtration rate on blood pressure response to antihypertensive drug therapy. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(6): 1029–1037, indexed in Pubmed: [18200821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18200821/).
- Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity

- of diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1311: 151–173, doi: [10.1111/nyas.12355](https://doi.org/10.1111/nyas.12355), indexed in Pubmed: [24628249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628249/).
20. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1679–1681, doi: [10.1056/NEJM2003539](https://doi.org/10.1056/NEJM2003539), indexed in Pubmed: [32160451](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160451/).
  21. Masroor S. Collateral damage of COVID-19 pandemic: Delayed medical care. *J Card Surg.* 2020; 35(6): 1345–1347, doi: [10.1111/jocs.14638](https://doi.org/10.1111/jocs.14638), indexed in Pubmed: [32419177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32419177/).
  22. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, et al. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. *Eur Heart J.* 2020; 41(19): 1852–1853, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa314](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa314), indexed in Pubmed: [32297932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297932/).
  23. Raport o zgonach w Polsce w 2020 roku. 2021;1–9. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-o-zgonach-w-polsce-w-2020-r>.
  24. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, et al. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020; 22(7): 1120–1126, doi: [10.1111/jch.13925](https://doi.org/10.1111/jch.13925), indexed in Pubmed: [32627330](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32627330/).
  25. Kreutz R, Dobrowolski P, Prejbisz A, et al. European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review. Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Hypertens.* 2021; 39(6): 1077–1089, doi: [10.1097/HJH.0000000000002770](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002770), indexed in Pubmed: [33395152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33395152/).
  26. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(4): 321–329, doi: [10.1056/NEJMoa1012848](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012848), indexed in Pubmed: [22276822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276822/).
  27. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res.* 2021; 128(7): 1062–1079, doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318054](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318054), indexed in Pubmed: [33793331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793331/).
  28. Bauer A, Schreinelechner M, Sappler N, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(8): 863–872, doi: [10.1016/s2213-2600\(21\)00214-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00214-9), indexed in Pubmed: [34126053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126053/).
  29. Trump S, Lukassen S, Anker MS, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol.* 2021; 39(6): 705–716, doi: [10.1038/s41587-020-00796-1](https://doi.org/10.1038/s41587-020-00796-1), indexed in Pubmed: [33361824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361824/).
  30. Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension: A Meta-Analysis. *Hypertension.* 2020; 76(2): e13–e14, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572), indexed in Pubmed: [32458694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32458694/).
  31. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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(9489): 895–906, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: [16154016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154016/).
  32. Laurent S, Mancia G, Poulter N. Perindopril 3.5mg/amlodipine 2.5mg versus renin-angiotensin system inhibitor monotherapy as first-line treatment in hypertension: a combined analysis. *J Hypertens.* 2018; 36(9): 1915–1920, doi: [10.1097/HJH.0000000000001766](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001766), indexed in Pubmed: [29927844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29927844/).
  33. Campana E, Cunha V, Glaveckaite S, et al. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens.* 2020; 38(12): 2369–2377, doi: [10.1097/HJH.0000000000002598](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002598), indexed in Pubmed: [32833920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32833920/).
  34. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(1): 51–60, doi: [10.1016/j.mayocp.2015.10.019](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.019), indexed in Pubmed: [26763511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763511/).
  35. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(2): 131–142, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011), indexed in Pubmed: [23219304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219304/).
  36. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(5): 773–785, doi: [10.1001/jamainternmed.2014.348](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.348), indexed in Pubmed: [24687000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687000/).
  37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. 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), indexed in Pubmed: [17765963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17765963/).
  38. Glezer MG. FORSAKE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAKE Study. *Cardiol Ther.* 2020; 9(1): 139–152, doi: [10.1007/s40119-020-00162-x](https://doi.org/10.1007/s40119-020-00162-x), indexed in Pubmed: [32008207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008207/).
  39. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287): 1033–1041, doi: [10.1016/s0140-6736\(01\)06178-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06178-5), indexed in Pubmed: [11589932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11589932/).
  40. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14286-9), indexed in Pubmed: [13678872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678872/).
  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. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med.* 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1056/NEJMoa2111437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437), indexed in Pubmed: [34491661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34491661/).