

# Miejsce terapii złożonej w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Danuta Czarnecka

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą chorobą układu krążenia. Z danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*) wynika, że podwyższone ciśnienie tętnicze krwi występuje u blisko 40% osób powyżej 25. roku życia na całym świecie. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego i udowodniony związek pomiędzy wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego a występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych powodują, że pozostaje ono wiodącą przyczyną zgonów [1, 2]. Zastosowanie odpowiedniej terapii nadciśnienia tętniczego pozwala jednak nawet o połowę zmniejszyć ryzyko wystąpienia jego powikłań [3].

Z danych badania NATPOL 2011 wynika, że na nadciśnienie tętnicze choruje co trzeci dorosły Polak (10,5 mln dorosłych mieszkańców Polski) i liczba ta nie zmieniła się istotnie w ciągu ostatnich 10 lat. W badaniu zaobserwowano na przestrzeni dekady dwukrotną poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego, ciągle jednak trzy czwarte osób nie kontroluje skutecznie ciśnienia tętniczego. Nawet jeśli uwzględni się 30% odsetek osób nieświadomych choroby, skuteczność leczenia przeciwnadciśnieniowego w Polsce pozostaje niezadowolająca. Wzorem może być kanadyjski program leczenia nadciśnienia tętniczego, dzięki któremu właściwa kontrola ciśnienia w tym kraju poprawiła się na przestrzeni dwudziestu lat z 13% do 65% [4].

Niewątpliwie jednym z czynników, które wpłynęły na poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, było rozpowszechnienie stosowania preparatów złożonych, czyli leków łączących w swoim składzie dwa preparaty hipotensyjne. Według danych firm monitorujących rynek farmaceutyczny, jeszcze kilka lat temu sprzedaż tego typu leków wynosiła kilkaset tysięcy opakowań w ciągu roku, podczas gdy obecnie sprzedaje się rocznie blisko 8 mln opakowań [5]. Spośród zalet terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego dwoma preparatami w małych dawkach należy wymienić zdecydowanie większą skuteczność hipotensyjną takiego postępowania niż stosowanie maksymalnych dawek leków w monoterapii. Podwojenie dawki leku w monoterapii

zwiększa efekt terapeutyczny zaledwie o jedną trzecią, dwukrotnie podnosi natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodanie do terapii drugiego leku pozwala na uzyskanie pięciokrotnie silniejszego działania hipotensyjnego niż podwojenie dawki leku stosowanego w monoterapii, przy mniejszej częstości występowania działań niepożądanych [6]. W rzeczywistości większość chorych wymaga zastosowania co najmniej dwóch leków przeciwnadciśnieniowych w celu skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku zalecają zastosowanie leczenia skojarzonego już na początku terapii nadciśnienia tętniczego, jeśli wyjściowe ciśnienie tętnicze jest większe niż 160/100 mm Hg, a pożądany efekt hipotensyjny jest większy niż 20/10 mm Hg. Dodatkowo u chorych z nadciśnieniem tętniczym I stopnia, u których nieskuteczna jest niepełna dawka leku w monoterapii, leczenie skojarzone jest alternatywą dla maksymalizacji dawki (ryc. 1) [7].

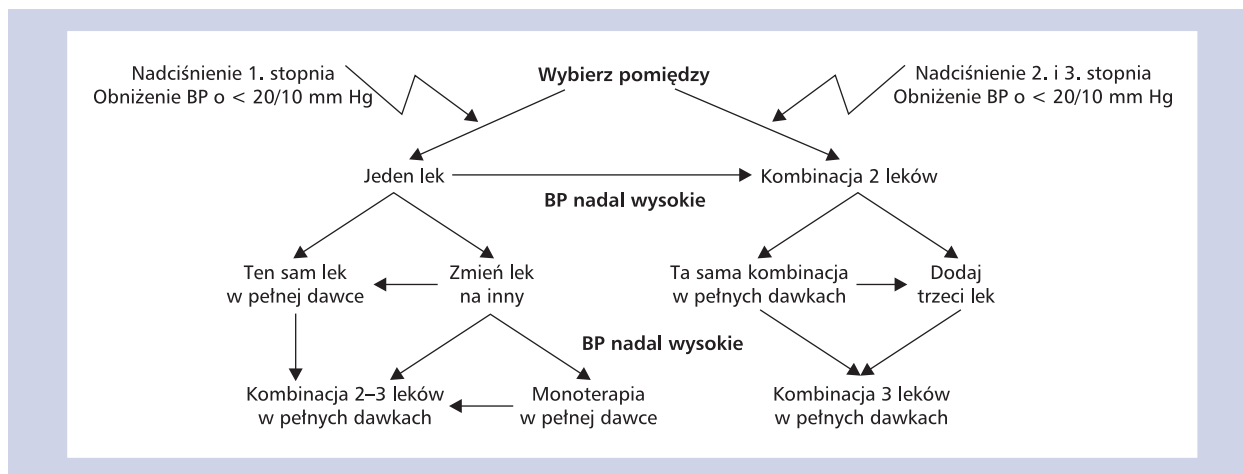
W przypadku stosowania leczenia skojarzonego najlepszym rozwiązaniem wydaje się właśnie stosowanie preparatów złożonych. Kanadyjskie doświadczenia z badania *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension (STITCH)* wykazały przewagę gotowych połączeń leków hipotensyjnych nad standardowym postępowaniem [8]. Wobec mnogości dostępnych obecnie na rynku preparatów złożonych powstaje pytanie, który wybrać, aby oprócz obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości prawidłowych maksymalnie zmniejszyć długoterminowe łączne ryzyko rozwoju powikłań i chorób układu sercowo-naczyniowego? W celu znalezienia odpowiedzi powinniśmy posłużyć się *evidence base medicine (EBM)*, czyli medycyną opartą na faktach.

Preparat złożony zawierający perindopril i indapamid to jak dotychczas jedyny lek o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie zawierający lek hamujący układ renina–angiotensyna oraz diuretyk. Dowodów na skuteczność takiej kombinacji dostarczyło badanie *Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE)*. Badanie przeprowadzono na po-

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka, I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, e-mail: dczarnecka@interia.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Algorytm postępowania w terapii hipertensyjnej

nad 11 400 chorych z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali preparat złożony z perindoprilu i indapamidem lub placebo. Zastosowanie leku złożonego zredukowało w badanej grupie śmiertelność całkowitą aż o 14%, a śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 18%. Kombinacja obu leków zmniejszała ryzyko wystąpienia powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Liczba powikłań nerkowych zmniejszyła się o 21%, a powikłań wieńcowych o 14%. Co bardzo ważne szczególnie w tej grupie chorych, oceniane połączenie leków było neutralne metabolicznie [9]. Szukając składników optymalnego leku złożonego, warto zwrócić uwagę na metaanalizę Bertranda porównującą wpływ terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) i antagonistami receptora angiotensynowego (sartanami) na śmiertelność całkowitą u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ocenie poddano dane blisko 160 tys. pacjentów w średnim wieku 67 lat, spośród których 91% miało wyjściowo nadciśnienie tętnicze, a średnie skurczowe ciśnienie krwi wynosiło na początku obserwacji 153 mm Hg. Okazało się, że terapia sartanami nie miała wpływu na śmiertelność całkowitą, podczas gdy leczenie z zastosowaniem ACEI zmniejszała liczbę zgonów z dowolnej przyczyny o 10% (HR: 0,90, 95% CI: 0,84–0,97, P = 0,004). Najsilniejszą redukcję obserwowano we włączonych do analizy badaniach z zastosowaniem perindoprilu, takich jak ASCOT-BPLA, ADVANCE i HYVET. Równie dobrych efektów nie obserwowano dla innych ocenianych ACEI – lisinoprilu, enalaprilu, trandolaprilu czy imidaprilu. Autorzy metaanalizy podkreślają, że terapia ACEI, z uwzględnieniem silnych dowodów na korzyści wynikające z zastosowania perindoprilu, poprawia rokowanie chorych na nadciśnienie tętnicze. Śmiertelność całkowita to najmocniejszy możliwy punkt końcowy, oczywisty metodologicznie, niepoddający się modyfikacjom i manipulacjom statystycznym. Stosując ACEI u tysiąca chorych przez cztery lata, można zapobiec dwunastu zgonom z dowolnej przyczyny [10].

Warto zastanowić się, dlaczego spośród dostępnych diuretyków akurat indapamid wyjątkowo korzystnie współdziała z perindoprilem. Do najważniejszych zalet indapamidem należy zaliczyć długi czas działania, przekładający się na dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego w ciągu doby oraz potwierdzony również w badaniu ADVANCE korzystny profil metaboliczny [9, 11]. W odróżnieniu od indapamidem, hydrochlorotiazyd w obecnie stosowanych dawkach działa zdecydowanie krócej i słabiej [12]. Hydrochlorotiazyd nie jest neutralny metabolicznie. Już w małych dawkach wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów i lipidów, a nasilenie tego działania ze wzrostem dawki powoduje, że nie przekracza się obecnie 50 mg hydrochlorotiazydum na dobę [13]. Z tych właśnie powodów wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego preferują stosowanie indapamidem w terapii hipertensyjnej [7].

Badania ADVANCE i HYVET wykazały skuteczność połączenia perindoprilu z indapamidem, ale to w badaniu *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) z zastosowaniem perindoprilu i amlodipiny udowodniono po raz pierwszy istotną różnicę we wpływie na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową pomiędzy różnymi strategiami leczenia nadciśnienia tętniczego. Badanie przeprowadzono na dużej, blisko dwudziestotysięcznej grupie osób w wieku od 40 do 79 lat z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, nadciśnieniem tętniczym leczonym za pomocą co najmniej jednego leku, ale bez prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, z co najmniej 3 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Uczestnicy badania byli reprezentatywni dla europejskiej populacji, można zatem śmiało powiedzieć, że oceniano takich chorych, jakich codziennie spotykamy w praktyce lekarskiej. Terapia antagonistą wapnia i inhibitorem konwertazy angiotensyny silniej niż połączenie  $\beta$ -adrenolityku i diuretyku tiazydowego obniżała ciśnienie tętnicze krwi, o 11% redukowała śmiertelność całkowitą i o 24% śmiertelność sercowo-naczyniową. Istotny był również wpływ na redukcję liczby nowych przypadków cukrzycy i rozwoju

niewydolności nerek, a także rzadsze występowanie udarów mózgu [14]. Skuteczność połączenia perindoprilu i amlodipiny w porównaniu do konkurencyjnego leczenia była na tyle duża, że badanie zostało przerwane przed upływem założonego okresu obserwacji. Korzystny efekt skojarzenia perindoprilu i amlodipiny wykraczał poza jedynie efekt hipotensyjny tych leków. W grupie otrzymującej ACEI i antagonistę wapnia obserwowano obniżenie wskaźnika masy ciała, redukcję stężenia triglicerydów, kreatyniny i glukozy oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL. Postuluje się, że leki te poprzez działanie na inne czynniki zagrożenia miażdżycą tętnic poza nadciśnieniem tętniczym chronią przed powikłaniami w obrębie różnych łożysk naczyniowych – antagoniści wapnia zmniejszają ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a ACEI ryzyko zawału serca [15]. Amlodipina jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym o korzystnym profilu metabolicznym. Zalecenia PTNT rekomendują jej stosowanie zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego, a bazując na dowodach naukowych, szczególnie korzystne wydaje się jej połączenie z perindoprilem [7].

Trudno obecnie wyobrazić sobie nowoczesną terapię nadciśnienia tętniczego bez stosowania skojarzeń leków przeciwnadciśnieniowych, zwłaszcza w postaci gotowych połączeń lekowych. Preparaty złożone przekładają się na większą skuteczność leczenia, są lepiej tolerowane i poprawiają współpracę z chorymi [16]. Ich coraz silniejsza pozycja, poparta wynikami badań klinicznych, znajduje odbicie w stanowiskach towarzystw nadciśnieniowych na całym świecie [7, 17]. Powinno się wybierać zwłaszcza te skojarzenia leków, dla których istnieją jednoznaczne dowody EBM na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### **Piśmiennictwo**

- Powles JW, Zatonski W, Vander Hoorn S et al. The contribution of leading diseases and risk factors to excess losses of healthy life in Eastern Europe: burden of disease study. *BMC Public Health* 2005; 5: 116.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–764.
- 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 JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–2572.
- McAlister FA., Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; 183 (9): 1007–1013.
- Widecka K. Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce? *Nadciśnienie Tętnicze* 2012; 16 (4): 187–193.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1427.
- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–83.
- Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53 (4): 646–653.
- 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.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 2088–2097.
- Inaba M, Noguchi Y, Yamamoto T et al. Effects of a low dose of indapamide, a diuretic, given daily or every-other-day on blood pressure and metabolic parameters. *Hypertens Res* 2004; 27 (3): 141–145.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (5): 590–600.
- Tykowski A, Widecka K. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 211–235.
- Dahlof B, Sever PS., Poulter NR et al. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46 (2): 386–392.
- Waeber B, Feihl F, Ruilope LM. Fixed-dose combinations as initial therapy for hypertension: a review of approved agents and a guide to patient selection. *Drugs* 2009; 69 (13): 1761–1776.
- Gradman AH, Basile JN, Carter BL et al. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4 (2): 90–98.