

Trójka w medycynie — punkt widzenia lekarza praktyka

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa



WSTĘP

Mistycyzm i symbolika w XXI w. nie powinny kierować decyzjami terapeutycznymi lekarza praktyka. Jednak w przypadku niektórych symboli ciężko nie oprzeć się wrażeniu, że ich pojawianie się zarówno w wierzeniach, jak i w życiu codziennym oraz nauce nie może być przypadkowe. Przykładem takiego symbolu jest *trójka*.

Pierwsze, być może nieco egzotyczne dla polskiego czytelnika, ale jakże interesujące jest znaczenie liczby *trzy* w chińskiej medycynie ludowej. Tak jak w ściśle związanym z tradycyjną medycyną chińską taoizmie wyróżnia się *trzy* cnoty dotyczące człowieka, tak chińska medycyna odnosiła się do *trzech* najważniejszych czynników:

- Jing 精 — co można tłumaczyć jako energię odżywczą;
- Qi 氣 — co oznacza vitalność, siłę i energię;
- Shen 神 — co stanowi siłę duchową i umysłową.

Jedynie równoczesne leczenie każdego z tych aspektów i zapewnienie między nimi równowagi mogło przywrócić zdrowie chorującej osobie.

Dzisiaj oczywiście odbiegamy daleko od tego typu wierzeń. Coraz rzadziej lekarz ma czas i możliwość indywidualnie traktować każdego chorego i zapewnić mu aż tak holistyczną opiekę. Niemniej jednak *trójka* ciągle funkcjonuje jako ważne pojęcie w medycynie i przeplata się we wszystkich jej aspektach, począwszy od epidemiologii, a skończywszy na leczeniu.

CO TRZECI POLAK CHORUJE NA NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Pierwsza z *trójek* dotyczących współczesnej medycyny jest prawdopodobnie najistotniejszą z wszystkich omawianych. Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najważniejszych chorób o znaczeniu społecznym, które w znaczący sposób wpły-

wają na chorobowość i ryzyko zgonu pacjentów. Było ono jednym z pierwszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, które opisano w latach 60. ubiegłego wieku, dzięki wynikom ogromnych jak na te czasy badań epidemiologicznych [1]. Obecnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze wiąże się z podwyższonym ryzykiem wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym chorób o charakterze miażdżycowym, udaru mózgu, niewydolności serca, chorób aorty, zatorowości płucnej, chorób nerek i narządu wzroku, zaburzeń funkcji psychologicznych. Związek ten jest na tyle silny, że Światowa Organizacja Zdrowia określiła nadciśnienie tętnicze mianem najistotniejszego z modyfikowalnych czynników ryzyka zgonu, stawiając jednocześnie za cel nadrzędny jego skuteczne leczenie [2]. Tym bardziej niepokojąca jest wysoka częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów w Polsce.

Wyniki badania NATPOL 2011 [3] — najczęściej obecnie cytowanego i najnowszego badania populacyjnego dotyczącego dorosłych Polaków — pokazały, że nadciśnienie tętnicze dotyczy 32,5% osób populacji ogólnej. Zatem blisko co *trzeci* dorosły Polak choruje na nadciśnienie tętnicze. Ponadto wśród pacjentów w wieku 60–79 lat odsetek ten przekracza już 2/3 populacji [3]. Ilu Polaków co roku umiera z powodu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza nieprawidłowo leczonego, pozostaje tajemnicą...

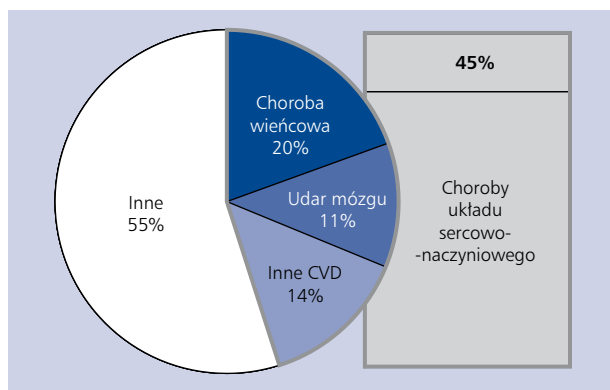
TRZY NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY ZGONÓW — CHOROBA WIĘCOWA, UDAR MÓZGU, POZOSTAŁE CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów i hospitalizacji w Polsce oraz we wszystkich pozostałych krajach europejskich [4]. Odpowiadają one za blisko co drugi przedwczesny zgon ludzi w Europie. Wiążą się zatem nie tylko z ograniczeniem czasu trwania życia,

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Filip M. Szymański, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, tel: +48 22 599 19 58, faks: +48 22 599 19 57, e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Suplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2016



Rycina 1. Trzy najważniejsze przyczyny zgonów w Europie (w tym w Polsce); CVD — choroby układu sercowo-naczyniowego

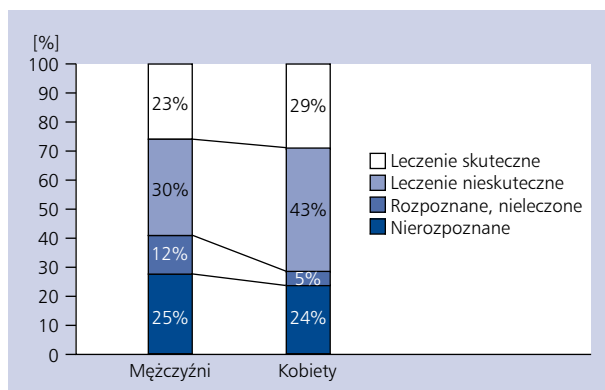
ale generują skutki zarówno społeczne, jak i finansowe. Ponownie, w tym zestawieniu również można się doszukać występowania *trójki*. Bowiemy na pierwszych *trzech* miejscach pod względem czynników odpowiadających za zgon pacjenta znajdują się:

- choroba wieńcowa;
- udar mózgu;
- i rozpatrywane łącznie inne choroby układu sercowo-naczyniowego (ryc. 1).

Jak wspomniano, u podstaw patogenezy wszystkich tych schorzeń leży nadciśnienie tętnicze. Dlatego też kontrola wartości ciśnienia jest bardzo ważna nie tylko w aspekcie leczenia samego nadciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim jako jeden z najistotniejszych sposobów zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego i zgonom nimi spowodowanych. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku wprowadzono następujące zapisy: „Ocena globalnego ryzyka jest podstawą wyboru w odniesieniu do wielu aspektów postępowania i strategii leczenia pacjenta z nadciśnieniem tętniczym” oraz „Podstawowym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych” [4]. Pokazuje to, że w najnowszych dokumentach uwzględniono nie tylko to, jaki wpływ wywiera nadciśnienie tętnicze na ryzyko wystąpienia innych chorób układu sercowo-naczyniowego, ale także jak ważny jest wybór leku zapewniającego korzystny wpływ na kontrolę czynników ryzyka.

MNIJ NIŻ CO TRZECI POLAK Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM JEST SKUTECZNIE LE CZONY

Opracowanie wytycznych PTNT ma na celu m.in. położenie większego nacisku na znaczenie osiągania prawidłowej kontroli wartości ciśnienia tętniczego. Jak pokazały wyniki badania NATPOL 2011 [3], nadciśnienie tętnicze jest nie tylko chorobą bardzo rozpowszechnioną w populacji ogólnej, ale także



Rycina 2. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, na podstawie badania NATPOL 2011 [3]

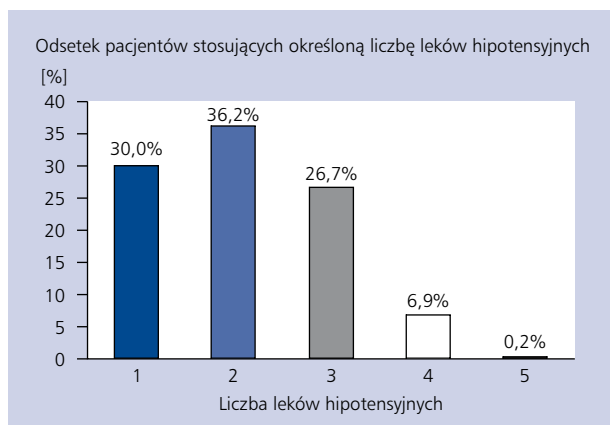
często nieskutecznie leczoną [4]. Na rycinie 2 przedstawiono pochodzące z omawianego badania dane obrazujące, u ilu pacjentów udaje się skutecznie leczyć i kontrolować chorobę, a tym samym zapobiegać jej powikłaniom.

Jak można zauważyć, u około co czwartego pacjenta nie rozpoznano jeszcze choroby, ponad jedna *trzecia* pacjentów jest leczona, ale nie przynosi to pożądanych rezultatów, a tylko mniej niż *co trzeci* chory jest poddany terapii, która zapewnia prawidłową kontrolę wartości ciśnienia tętniczego. Przy skali problemu, jaki stanowi nadciśnienie tętnicze, są to wartości wysoce niezadowalające. Skąd wynika tak duży odsetek nieskuteczności? Niektóre z przyczyn (również o „*potrójnej*” naturze) przedstawiono poniżej.

STOSOWANIA TRZECH I WIĘCEJ LEKÓW HIPOTENSYJNYCH WYMAGA CO TRZECI PACJENT Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Jeden z powodów, dla których nadciśnienie tętnicze jest ciągle jeszcze źle leczone, stanowi uciążliwość terapii. Trwa ona wiele lat, wymaga systematyczności i często wiąże się z koniecznością stosowania kilku leków. Ponownie, danych dotyczących tego, jak wielu pacjentów wymaga stosowania kilku leków hipotensyjnych, dostarczyło badanie NATPOL 2011 [3]. Wyniki tej analizy przedstawiono na rycinie 3.

Tak jak pokazano, niewielki odsetek pacjentów (mniej niż jeden na *trzech*) przyjmuje jeden lek hipotensyjny, a znacząca większość wymaga zastosowania kilku substancji. Co *trzeci* pacjent z nadciśnieniem tętniczym jest leczony *trzema* i więcej lekami. W kontekście hipertensjologii dane te są tym istotniejsze, że liczba stosowanych *trzech* leków hipotensyjnych stanowi granicę rozpoznania opornego nadciśnienia tętniczego (przy założeniu, że wszystkie leki są przyjmowane w odpowiednich dawkach, jeden z nich to diuretyk, a pacjent dalej nie osiąga prawidłowej kontroli ciśnienia). Najczęściej stosowanymi grupami leków hipotensyjnych są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), na drugim miejscu, stosunko-



Rycina 3. Liczba leków hipotensyjnych stosowanych przez pacjentów z nadciśnieniem tętniczym — wyniki badania NATPOL 2011 [3]

wo rzadko wykorzystywane w monoterapii niepowikłanego, pierwotnego nadciśnienia tętniczego, β -adrenolityki, a za nimi diuretyki i antagoniści wapnia.

Powszechna politerapia, przewlekłe, wieloletnie leczenie oraz często skomplikowane schematy dawkowania zmuszają do poszukiwania rozwiązań ułatwiających leczenie, do których należą z całą pewnością preparaty łączone zawierające kilka substancji złożonych w jednej tabletkie czy kapsułce.

TRZECIA GENERACJA LEKÓW HIPOTENSYJNYCH

Odpowiedzią na pytanie dotyczące sposobów poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego mogą być nowe generacje leków hipotensyjnych. Rzeczywiście, mimo że ciągle obserwuje się niedostateczną kontrolę wartości ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej, to sytuacja uległa niewielkiej poprawie w stosunku do wartości notowanych 10 lat wcześniej [5]. W pewnym stopniu odpowiada za to pojawienie się na rynku preparatów złożonych ułatwiających przyjmowanie leków, a przez to poprawiających *compliance* oraz *adherence*. Od momentu wprowadzenia na rynek pierwszych leków hipotensyjnych były one stosowane w postaci tabletek zawierających jedną substancję czynną, a chęć uzupełnienia terapii wymagała dodania kolejnego leku jednoskładnikowego. Przełom w leczeniu — i niejako drugą generację leków hipotensyjnych — stanowiło wprowadzenie do terapii preparatów łączonych zawierających dwie substancje czynne w jednej tabletkie. Jednak ze względu na wspomniany powyżej duży odsetek pacjentów przyjmujących trzy lub więcej leków hipotensyjnych od niedawna na polskim rynku pojawiły się preparaty zawierające w jednej tabletkie trzy leki hipotensyjne. Jesteśmy zatem świadkami wprowadzania na rynek leków hipotensyjnych trzeciej generacji (tab. 1).

Aby preparat trójskładnikowy okazał się lekiem użytecznym w leczeniu nadciśnienia tętniczego, musi mieć kilka

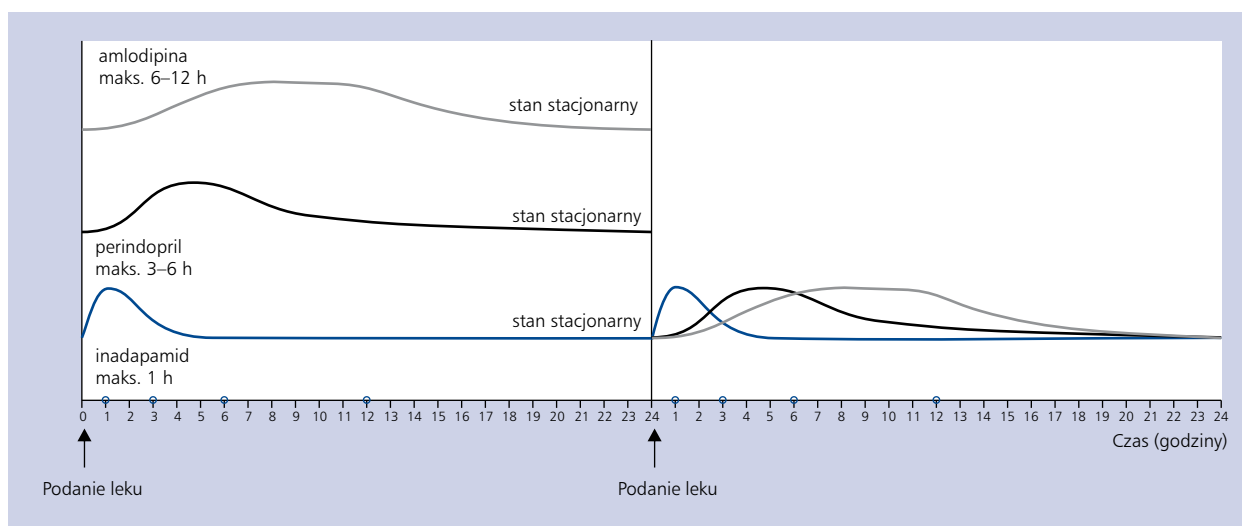
Tabela 1. Generacje leków hipotensyjnych

Generacja	Opis
I generacja	Preparaty jednoskładnikowe
II generacja	Preparaty złożone zawierające dwie substancje czynne w jednej tabletkie
III generacja	Preparaty złożone zawierające trzy lub więcej substancji czynnych w jednej tabletkie

właściwości. Po pierwsze, musi zawierać substancje z różnych grup leków hipotensyjnych wykazujących inne mechanizmy działania, które uzupełniają się wzajemnie, znosząc jednocześnie swoje działania niepożądane. Po drugie, substancje zawarte w preparacie złożonym muszą się charakteryzować silnym działaniem także wówczas, gdy są stosowane w monoterapii. Po trzecie, składniki leku złożonego powinny mieć udowodniony korzystny wpływ na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego i poprawę rokowania pacjentów. Jednym z dostępnych trójskładnikowych preparatów złożonych spełniających wszystkie te wymogi jest preparat zawierający w jednej tabletkie perindopril, indapamid i amlodipinę.

Dowodów na skuteczność perindoprilu, indapamidu i amlodipiny, a także ich połączeń dostarczyły wyniki badań, takich jak: EUROPA, ADVANCE, ADVANCE-ON, HYVET, ASCOT, CAMELOT czy ACCOMPLISH [6–12]. Wykazano w nich skuteczną redukcję wartości ciśnienia tętniczego spowodowaną przez każdy z leków, a także ich korzystny wpływ na progresję schorzeń, takich jak: miażdżyca, choroba wieńcowa czy cukrzyca. Jednak, co najważniejsze, zestawienie perindoprilu z indapamidem i amlodipiną jest jednym z niewielu połączeń trójskładnikowych, w przypadku którego istnieją badania z zakresu *evidence based medicine* (EBM) oceniające jednocześnie wszystkie trzy substancje.

W badaniu *Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients* (PIANIST) przeanalizowano wpływ leczenia trzema omawianymi lekami na wartości ciśnienia tętniczego u 4731 pacjentów z grup wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których wartości ciśnienia tętniczego nie były prawidłowo kontrolowane [13]. Połączenie perindoprilu, indapamidu i amlodipiny podawano chorym przez 4 miesiące, obserwując w tym czasie w grupie pacjentów z nadciśnieniem II stopnia obniżenie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 30,4 i 14,7 mm Hg, a u chorych z nadciśnieniem III stopnia odpowiednio o 45,4 i 20,7 mm Hg. Pozwoliło to na osiągnięcie optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego aż u 72% badanych. Zaobserwowano również istotną redukcję ciśnienia tętniczego niezależnie od schematu poprzedniej terapii. U pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami ACE i amlodipiną, inhibitorami ACE i hydrochlorotiazylem, sartanami i amlodipiną, sartanami i hydrochlorotiazylem stwierdzono istotne (o 25–28 mm Hg) obniżenie ciśnienia skurczowego. Jednocześnie perindopril,



Rycina 4. Porównanie farmakokinetyki składowych preparatu zawierającego perindopril, indapamid i amlodipinę w jednej tabletkie. Zaznaczono czas działania i moment osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu [rycina autorstwa K.J. Filipiaka]

indapamid i amlodipina już po 4 miesiącach stosowania spowodowały znamiennej redukcję stężeń cholesterolu całkowitego, triglicerydów, glukozy, kwasu moczowego i kreatyniny, udowadniając tym samym dobroczynny wpływ zestawienia tych leków na profil metaboliczny oraz funkcję nerek.

Co ważniejsze, w literaturze istnieją też dane pochodzące z badania ADVANCE CCB pokazujące, że perindopril, indapamid i antagonistą wapnia redukują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zgonu [14]. Badaniem tym objęto subpopulację badania ADVANCE, porównywano wpływ dodania do terapii perindoprilu i indapamidu na ryzyko sercowo-naczyniowe u pacjentów, którzy wyjściowo byli leczeni antagonistą wapnia, oraz u osób, u których nie zastosowano takiej terapii. Wśród pacjentów przyjmujących perindopril, indapamid i antagonistę wapnia wykazano redukcję ryzyka poważnych incydentów sercowo-naczyniowych o 12% oraz zmniejszenie śmiertelności o 28%.

Ponadto we wszystkich badaniach *potrójne* leczenie było dobrze tolerowane, co jest tym istotniejsze, że na podstawie wyników wcześniejszych badań wiadomo, że jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydopodobnego może się wiązać z redukcją występujących po nich powikłań, tj. kaszlu, obrzęków obwodowych czy niekorzystnych zmian w profilu metabolicznym [15, 16].

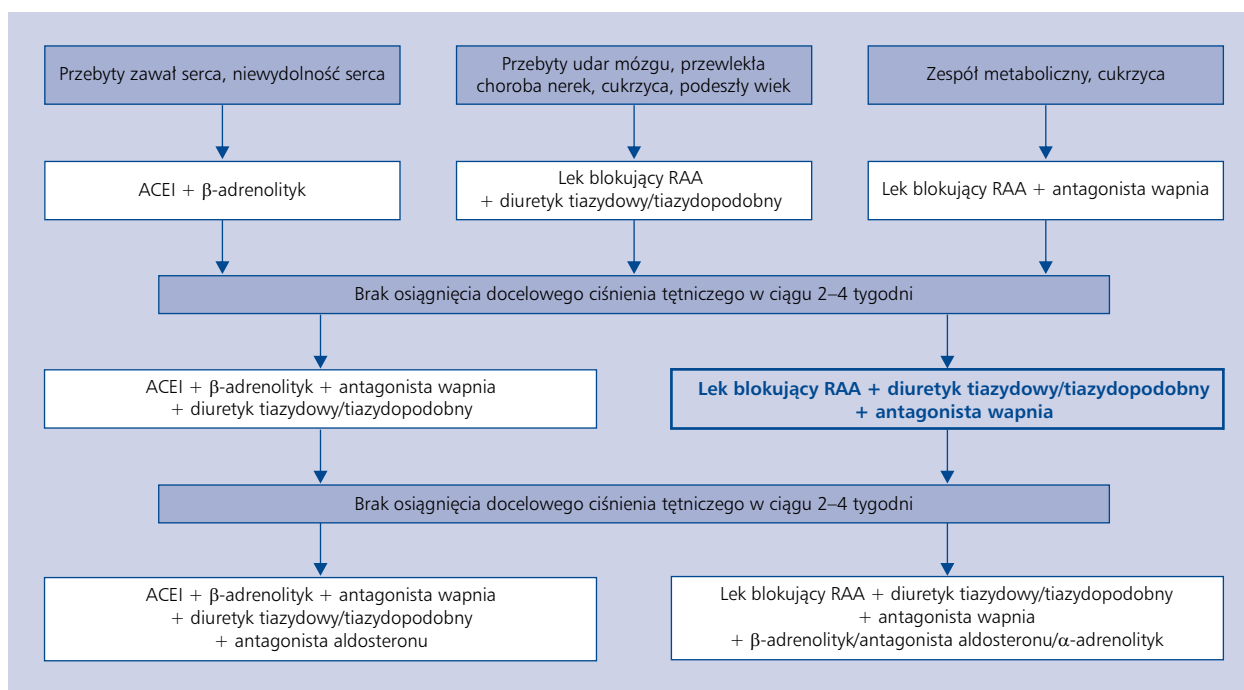
Dodatkowym argumentem przemawiającym za korzyściami ze stosowania preparatu złożonego zawierającego perindopril, amlodipinę i indapamid w jednej tabletkie jest wzajemnie się uzupełniająca farmakokinetyka wszystkich jego składowych. Tak jak zaznaczono na rycinie 4, wszystkie *trzy* substancje charakteryzują się długimi okresami półtrwania, ich szczyty działania nie nakładają się na siebie i w konsekwencji zapewniają skuteczną kontrolę wartości ciśnienia tętniczego przez całą dobę.

Niemniej jednak w przypadku każdej z *trzech* molekuł maksymalne stężenie w osoczu, a więc szczyt działania hipotensyjnego przypada w różnym czasie, co zapewnia silniejsze działanie hipotensyjne zaczynające się zaraz po podaniu preparatu złożonego i utrzymujące się całą dobę.

Preparaty *trójskładnikowe*, zwłaszcza te o udowodnionej skuteczności hipotensyjnej i wpływie na rokowanie, takie jak zestawienie perindoprilu, indapamidu i amlodipiny, stanowią przyszłość leczenia hipotensyjnego — *trzecią* generację leków hipotensyjnych. Co ważne, według nowych wytycznych PTNT z 2015 r. [4] leczenia hipotensyjnego nie trzeba rozpoczynać od monoterapii, ale włączenie dwóch leków w terapii pierwszego rzutu może być korzystne m.in. u osób po przebytych zawałach serca, z niewydolnością serca, po przebytych udarach mózgu, z cukrzycą, zespołem metabolicznym, przewlekłą chorobą nerek, w wieku podeszłym czy z bardzo wysokimi wyjściowymi wartościami ciśnienia tętniczego. W nowych wytycznych napisano także, że jeżeli u takich osób po 2–4 tygodniach nie obserwuje się osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego, wskazane może być rozpoczęcie leczenia *trzemą* lekami, w tym w postaci preparatu złożonego (ryc. 5). Rekomenduje się preparat *trójlekowy* perindopril + indapamid + amlodipina jako połączenie, które wykazuje potencjalne korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Podsumowując, tak jak w medycynie chińskiej *trójka* była symbolem równowagi i zdrowia, tak samo dziś można się doszukiwać tego samego jej znaczenia w medycynie, a zwłaszcza leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono



Rycina 5. Schemat leczenia nadciśnienia tętniczego wg wytycznych PTNT z 2015 r. [4], z uwzględnieniem miejsca preparatów zawierających np. perindopril, indapamid i amlodipinę; ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; RAA — układ renina–angiotensyna–aldosteron

Piśmiennictwo

- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease — six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1961; 55: 33–50.
- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization 2009. Dostęp 10.02.2015.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2014; 18: 116–117.
- TykarSKI A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Arterial Hypertension*, 2015; 19: 53–58.
- Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczech R et al.; Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press Suppl*, 2005; 2: 10–16.
- Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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: 782–788.
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B 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: 829–840.
- 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: 1392–1406.
- 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: 1887–1898.
- 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: 895–906.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 292: 2217–2225.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008; 359: 2417–2428.
- Kalman Toth on behalf of 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: 137–145.
- 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 Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*, 2014; 63: 259–264.
- Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med*, 2011; 124: 128–135.
- Fogari R, Zoppi A, Mugellini A et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo-controlled, double-masked, crossover study. *Curr Ther Res Clin Exp*, 1999; 60: 121–124.