

# Komentarz do artykułu: „Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa”

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa



Opracowanie dra hab. n. med. Aleksandra Prejbisza przedstawia interesujący punkt widzenia na temat korzyści wynikających ze stosowania skojarzenia  $\beta$ -adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) w terapii nadciśnienia tętniczego. Autor dokładnie omówił miejsce i zalety obydwu klas leków we

współczesnym leczeniu nadciśnienia tętniczego, powołując się na obowiązujące wytyczne, a także wskazał na nową opcję terapii opartą na wprowadzeniu do użycia klinicznego preparatu złożonego łączącego  $\beta$ -adrenolityk — bisoprolol z ACEI — perindopilem [1].

Szczególnie ten aspekt opracowania dotyczący miejsca preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wymaga odnotowania i komentarza, ponieważ nawiązuje do jednego z najważniejszych sposobów nowoczesnej terapii nadciśnienia tętniczego.

Pierwsze preparaty złożone pojawiły się na rynku farmaceutycznym w latach 50. XX wieku i były one oparte na hydralazynie lub rezerpinie. W następnych dekadach wprowadzano połączenia dwóch różnych leków hipotensyjnych o długim czasie działania, korzystnych właściwościach w odniesieniu do profilu metabolicznego i oddziaływaniu na powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego. Przykładem mogą stanowić preparaty będące połączeniem ACEI i diuretyku, ACEI i długo działającego antagonisty wapnia czy sartanu i diuretyku [2].

Natomiast w ostatnich latach wprowadzono do stosowania klinicznego kolejne preparaty złożone wykorzystujące wszystkie możliwości połączeń, zwłaszcza dwulekowych, między podstawowymi lekami hipotensyjnymi, a które stanowią podstawę współczesnej terapii nadciśnienia tętniczego.

W ostatnich latach przeprowadzono również wiele badań, w których oceniono korzyści z przyjmowania preparatów złożonych w porównaniu ze stosowaniem leków wchodzących w skład preparatu złożonego w postaci osob-

nych preparatów — ich wyniki podsumowano w klasycznych i powszechnie cytowanych analizach Bangalore’a i wsp. [3] oraz, ostatnio, Gupty i wsp. [4]. Wykazano, że stosowanie preparatów złożonych może się wiązać z poprawą stopnia stosowania się do zaleceń lekarskich, większą wytrzymałością chorych w kontynuacji leczenia oraz bardziej wyrażonym efektem hipotensyjnym.

Omawiając miejsce preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego, należy podkreślić ich rosnące znaczenie w nowoczesnej farmakoterapii tej choroby oraz wzrastający udział i odsetek wśród stosowanych preparatów hipotensyjnych. Przekracza on w niektórych krajach europejskich nawet 30% wszystkich leków przepisywanych chorym, natomiast w Polsce odsetek preparatów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest nadal niski — około 10%.

Rosnące znaczenie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego zauważono w obowiązujących wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku [5] oraz rodzimych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku [6].

Autorzy wytycznych ESH/ESC z 2013 roku w odniesieniu do stosowania preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego sformułowali następujące zalecenie: „połączenia dwóch leków hipotensyjnych w stałych dawkach w jednej tabletkie mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające” [5].

Autorzy polskich wytycznych (PTNT 2015) podkreślili, że „w leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia (...), uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych (metaanalizy)”. Zaznaczono również, że w przypadku preparatów złożonych opartych na mniejszych

dawkach leków hipotensyjnych zwiększa się skuteczność hipotensyjna, a jednocześnie stosowanie mniejszych dawek wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zależnych od wielkości dawki leku [7].

Według polskich ekspertów „preparaty złożone są polecane do rozpoczynania terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia, co uwzględnia algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej”. Zwrócono uwagę, że 6 spośród 7 zalecanych skojarzeń leków hipotensyjnych dostępnych jest w Polsce w postaci preparatów złożonych [7].

W wytycznych PTNT z 2015 roku zaznaczono również, że „ciekawym uzupełnieniem armamentarium stałych kombinacji leków hipotensyjnych jest pojawienie się w Polsce połączeń trójlekowych, co stwarza możliwość terapii jedną tabletką również pacjentów z wyższymi wyjściowo wartościami ciśnienia tętniczego, w tym nadciśnieniem tętniczym 3. stopnia.” Podkreślono też, że „oba dostępne skojarzenia (ACEI + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny i sartan + dihydropirydynowy antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy) spełniają kryterium optymalnej kombinacji w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym”. Zwrócono jednak uwagę, że „analizy badań randomizowanych wskazują na potencjalne korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego w przypadku dostępnego preparatu trójlekowego: perindopril + indapamid + amlodipina.” [7].

Jak wspomniano, w ostatnich latach wprowadzono do użytku klinicznego preparaty złożone wykorzystujące wszystkie możliwości połączeń, zwłaszcza dwulekowych, między podstawowymi lekami hipotensyjnymi, a które stanowią podstawę współczesnej terapii nadciśnienia tętniczego.

W opracowaniu dra hab. n. med. Aleksandra Prejbisza zostały przedstawione argumenty wskazujące, że preparat złożony składający się z połączenia  $\beta$ -adrenolityku — bisoprololu z ACEI — perindopilem może stanowić interesującą opcję leczenia nadciśnienia tętniczego i być cennym uzupełnieniem terapii [1].

Należy pamiętać, że wyniki dużego programu Pol-Fokus, którym objęto 12 375 chorych na nadciśnienie tętnicze pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych i specjalistów (kardiologów i hipertensjologów), wskazują, iż wśród chorych stosujących skojarzenie dwóch leków hipotensyjnych najczęściej (35%) wykorzystywanym połączeniem leków hipotensyjnych jest  $\beta$ -adrenolityk i lek hamujący układ renina-angiotensyna. Można również podsumować, że w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego prawie zawsze  $\beta$ -adrenolityk jest stosowany z lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (w większości przypadków z ACEI) [8, 9].

Odpowiadając na pytanie dra hab. n. med. Aleksandra Prejbisza: dlaczego tak chętnie  $\beta$ -adrenolityki są stosowane w skojarzeniu z ACEI?, z pewnością jedną z głównych przesłanek jest udowodnione działanie kardioprotekcyjne u osób z rozpoznaną chorobą serca. W badaniu EUROPA zasto-

sowaniem perindoprilu, obejmującym pacjentów z chorobą wieńcową charakteryzujących się wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wykazano korzyści z zastosowania ACEI wyrażające się redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego [10, 11].

Należy również podkreślić, że skojarzenie  $\beta$ -adrenolityków z lekiem hamującym układ renina-angiotensyna cechuje się większą skutecznością hipotensyjną niż przyjmowanie poszczególnych leków osobno. Ponadto omawiane grupy leków, a także ich skojarzenie mają ugruntowane miejsce w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z chorobą wieńcową, po przebytym zawale serca lub z niewydolnością serca [12].

Należy w tym miejscu przytoczyć wyniki retrospektywnej analizy Ho i wsp. [13, 14] obejmującej 15 767 pacjentów z chorobą wieńcową, w której wykazano, że fakt niestosowania się do regularnego przyjmowania  $\beta$ -adrenolityku lub/i ACEI był niezależną przyczyną zwiększenia powikłań i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z metaanalizy Naderi i wsp. [15] wynika, że w tej grupie chorych w ramach prewencji wtórnej systematyczne stosowanie  $\beta$ -adrenolityków i ACEI deklaruje dwie trzecie pacjentów — nadal zatem ok. 30% osób nie przyjmuje regularnie przedstawicieli obydwu klas leków. Jedną z przyczyn odpowiedzialnych za nieregularne stosowanie leków przez pacjentów z chorobą wieńcową jest złożony schemat terapii — wyniki analizy Castellano i wsp. [16] podkreślają miejsce i znaczenie wykorzystania preparatów złożonych w tej grupie osób.

W wytycznych PTNT z 2015 roku wskazano, że u pacjentów bez rozpoznanej choroby możliwe jest zastosowanie  $\beta$ -adrenolityków, w tym także w skojarzeniu z ACEI, u chorych z tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, a także u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u osób młodszych [7].

**Podsumowując, można stwierdzić, że dostępność omawianego połączenia bisoprololu z perindopilem w postaci preparatu złożonego może istotnie przyczynić się do poprawy stopnia stosowania się do zaleceń, który w terapii nadciśnienia tętniczego wciąż jest niezadowalający.**

**Konflikt interesów:** dotyczący udziału w konferencjach i wykładach organizowanych przez: Servier, KRKA, Berlin-Chemie Monarini, Gedeon Richter.

### Piśmiennictwo

1. Prejbisz A. Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa. *Kardiologia Polska*, 2017; 75 (supl. II): 13–18.
2. Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze. Problemy współczesnej terapii w praktyce klinicznej. *Medycyna Praktyczna*, Kraków, 2015.
3. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007; 120: 713–719.
4. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive

- agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010; 55: 399–407. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816).
5. 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). *J Hypertens*, 2013; 31: 1281–1357. doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc).
  6. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al. Guidelines for the management of hypertension. *Arterial Hypertens*, 2015; 19: 53–83. doi: [10.5603/AH.2015.0010](https://doi.org/10.5603/AH.2015.0010).
  7. Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Próba komentarza na temat zmian i ich zasadności. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*, 2015; 2: 71–96.
  8. Prejbisz A, Klocek M, Gasowski J et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn*, 2015; 125: 249–259.
  9. Prejbisz A, Klocek M, Gasowski J et al. Trends for beta-blockers use in a large cohort of Polish hypertensive patients: Pol-Fokus study. *Arterial Hypertens*, 2015; 19: 120–128. doi: [10.5603/AH.2015.0015](https://doi.org/10.5603/AH.2015.0015).
  10. Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E et al. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*, 2009; 30: 1385–1394. doi: [10.1093/eurheartj/ehp103](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp103).
  11. 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: 2088–2097. doi: [10.1093/eurheartj/ehs075](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs075).
  12. Madej A, Buldak L, Basiak M et al. The effects of 1 month anti-hypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009; 47: 686–694.
  13. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*, 2009; 119: 3028–3035. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986).
  14. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA et al. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2006; 6: 48.
  15. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*, 2012; 125: 882–887e881. doi: [10.1016/j.amjmed.2011.12.013](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.12.013).
  16. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 2071–2082. doi: [10.1016/j.jacc.2014.08.021](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021).