

Terapia trójskładnikowa w leczeniu nadciśnienia tętniczego z punktu widzenia internisty

Tri-drug therapy of arterial hypertension – internal medicine point of view

lek. Marcin Wełnicki, lek. Dominika Dąbrowska,
prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

WPROWADZENIE

Na oddziale chorób wewnętrznych najczęściej hospitalizowani są pacjenci z licznymi schorzeniami wielu układów. Przyczyną pobytu w szpitalu może być zaostrzenie jednego z tych schorzeń, m.in.: nasilenie dolegliwości związanych z niewydolnością serca, dekompensacja cukrzycy, infekcyjne zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Nasi pacjenci to często osoby w wieku podeszłym. Nadciśnienie tętnicze, dotyczące ponad 30% Polaków w wieku 18–79 lat i ponad 70% osób po 80. r.ż., jest jednym z najczęściej spotykanych schorzeń współistniejących u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych czy też pozostających pod ambulatoryjną opieką lekarzy rodzinnych [1]. Poważnym wyzwaniem terapeutycznym w przypadku pacjentów internistycznych jest również polipragmazja. W Polsce połowa pacjentów w wieku podeszłym przyjmuje codziennie więcej niż 5 leków, 10% zaś – więcej niż 10 leków [2]. Nieuzasadnione przyjmowanie zbyt dużej liczby farmaceutyków, w tym również bezkrytyczne stosowanie suplementów diety, jest postępowaniem szkodliwym. Przede wszystkim polipragmazja zwiększa ryzyko interakcji międzylekowych, a także wystąpienia działań niepożądanych stosowanych substancji, konieczności hospitalizacji lub nawet zgonu. Ponadto, im większą liczbę leków pacjent musi stosować, tym większe jest ryzyko

nieprzestrzegania schematu terapii – a co za tym idzie, zmniejsza się szansa na osiągnięcie celów terapeutycznych. Jednocześnie w celu prawidłowej kontroli wielu schorzeń konieczne jest często stosowanie kilku leków – zarówno w przypadku nadciśnienia tętniczego, jak i POChP, cukrzycy czy choroby niedokrwiennej serca. Politerapia nierzadko jest więc niezbędna, jednak rozwiązaniem optymalnym wydaje się ograniczenie liczby przyjmowanych tabletek. Dlatego idea *polypill* cieszy się coraz większym zainteresowaniem lekarzy wielu specjalności. Preparaty złożone stosowane są już w wielu dziedzinach medycyny. Najlepszym przykładem jest leczenie nadciśnienia tętniczego, w przypadku którego stosowanie preparatów dwu- i trzyskładnikowych stało się w zasadzie codziennością. W niniejszym artykule uzasadniamy, dlaczego warto stosować preparat złożony zawierający perindopril, indapamid i amlodipinę, podając argumenty najistotniejsze z punktu widzenia internisty.

PERINDOPRIL

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) stanowią jedną z najczęściej stosowanych grup leków hipotensyjnych [3]. Od lat, w kolejnych wytycznych dotyczących tego schorzenia, pozostają one w grupie podstawowych leków obniżających wartości ciśnienia. Są dobrze tole-

rowane, bezpieczne, a przede wszystkim klinicznie skuteczne – ich stosowanie wiąże się z redukcją całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Opublikowane w 2015 r. najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) za wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) wskazują na ACE-I jako na leki pierwszego wyboru w wielu sytuacjach klinicznych: u pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca, z przerostem lewej komory, niewydolnością serca, miażdżycą tętnic kończyn dolnych, cukrzycą czy przewlekłą chorobą nerek (zarówno z izolowaną mikroalbuminurią, jak i niewydolnością nerek) [3]. Na szczególną uwagę zasługują jednak dwie grupy chorych – pacjenci ze współistniejącą chorobą niedokrwienną serca oraz pacjenci wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli chorzy z mnogimi powikłaniami sercowo-naczyniowymi i metabolicznymi. W przypadku obu wytyczne wskazują nie tylko na grupę ACE-I, lecz także na konkretne cząsteczki [3]. Odchodzi się bowiem obecnie od tzw. efektu grupy i coraz większą uwagę przywiązuje do unikatowych właściwości konkretnych cząsteczek. I tak w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca wytyczne sugerują wybór pomiędzy perindoprilem, ramiprilem a zofenoprilem, a w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka – między perindoprilem a ramiprilem [3].

Perindopril jest inhibitorem konwertazy angiotensyny wyróżniającym się wysokim powinowactwem do tkankowej komponenty układu renina–angiotensyna–aldosteron. Jego skuteczność w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych została dowiedziona w toku badania EUROPA [4]. Badanie to obejmowało ponad 13 tys. pacjentów z potwierdzoną chorobą niedokrwienną serca (w większości po przebytych wcześniej zawałach mięśnia sercowego lub z chorobą potwierdzoną na podstawie wyników koronarografii), u których nie stwierdzano cech niewydolności serca. Średni wiek badanych wynosił 60 lat, 85% grupy stanowili mężczyźni. 92% pacjentów przyjmowało leki przeciwpłytkowe, 62% – β -adrenolityki, a 58% – leki hipolipemizujące [4]. W trakcie ponadczteroletniej obserwacji względne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego – zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego lub zatrzymania krążenia – było niższe o 20% w grupie perindoprilu w porównaniu z grupą placebo (95% CI: 9–29; $p = 0,0003$) [4].

Badanie EUROPA jest badaniem klasycznym, jednym z fundamentalnych dla dzisiejszych zasad farmakoterapii choroby wieńcowej. W ciągu kolejnych lat po jego publikacji dowiedziono ponad wszelką wątpliwość, że perindopril jest skutecznym i bezpiecznym lekiem hipotensyjnym. W ostatnich latach w badaniach dotyczących tej cząsteczki oceniano przede wszystkim skuteczność terapii skojarzonej. Warto między innymi wspomnieć badanie Manci i wsp., do którego włączono ponad 1600 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym i w którym oceniano skuteczność stosowania preparatu złożonego zawierającego perindopril i amlodipinę [5]. Grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący początkowo walsartan, następnie zaś preparat złożony zawierający walsartan i amlodipinę [5]. Po pierwszym miesiącu obserwacji docelowe wartości ciśnienia tętniczego uzyskano u 33% pacjentów w grupie perindoprilu i u 27% pacjentów w grupie walsartanu. Po trzech miesiącach obserwacji pacjenci z grupy perindoprilu mieli niższe średnie wartości ciśnienia tętniczego niż osoby otrzymujące walsartan ($137,8 \pm 12,4/83,3 \pm 8,7$ vs $139,7 \pm 13,3/84,8 \pm 9,0$ mmHg, wartości docelowe $-2,0/-1,5$ mmHg na korzyść grupy perindoprilu, różnice istotne statystycznie). W badaniu *head-to-head* udowodniono więc, iż schemat terapeutyczny oparty na perindoprilu może szybciej i skuteczniej redukować wartości ciśnienia tętniczego niż schemat oparty na walsartanie [5]. Warto zauważyć, iż jednym z etapów leczenia w grupie perindoprilu było włączenie indapamidu.

INDAPAMID

Jedną z podstawowych, pozahipotensyjnych zalet indapamidu jest jego metaboliczna obojętność [3]. Aktualne wytyczne wyraźnie wskazują, iż diuretykami z wyboru u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinny być diuretyki tiazydopodobne [3]. U osób po 80. r.ż. oraz u pacjentów po przebytych udarach mózgu lub w przypadku współistnienia cukrzycy preferowany powinien być właśnie indapamid [3]. Średni wiek pacjentów hospitalizowanych na oddziałach internistycznych, rozpowszechnienie cukrzycy oraz miażdżycy, jak również bezdyskusyjny związek nadciśnienia tętniczego z ryzykiem wystąpienia udaru mózgu uzasadniają, dlaczego tak wielu pacjentów internistycznych przyjmuje ten lek. Mandat do tak częstego stosowania indapamidu dały nam wielośrodkowe badania kliniczne. W toku badania ALLHAT obejmującego ponad 33 tys. pacjentów po 55. r.ż. z nadciśnieniem

tętnicznym i przynajmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego dowiedziono, iż stosowanie diuretyków tiazydopodobnych zabezpiecza chorych przed występowaniem incydentów sercowo-naczyniowych przynajmniej równie skutecznie jak przyjmowanie antagonistów wapnia czy inhibitorów konwertazy angiotensyny [6]. W badaniu HYVET wykazano z kolei, iż stosowanie indapamidu o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z perindoprilem lub bez niego jest klinicznie korzystne u pacjentów po 80. r.ż. [7]. W badaniu tym uczestniczyło ponad 3,5 tys. pacjentów, a efekty terapii hipotensyjnej kontrolowane były placebo. Średni wiek badanych przekraczał 80 lat, a średnie wartości ciśnienia tętniczego w chwili włączenia do badania wynosiły 173,0/90,8 mmHg [7]. W porównaniu z placebo aktywne leczenie (indapamidem i perindoprilem lub bez niego) wiązało się z 30-procentową redukcją ryzyka udaru mózgu, 39-procentową redukcją ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu, 21-procentową redukcją ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, 23-procentową redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz 64-procentową redukcją ryzyka wystąpienia niewydolności serca [7]. Kiedy w 2008 r. opublikowano wyniki badania HYVET, okrzyknięto je przełomowymi. Dziś już przywykliśmy do świadomości, że wiek metrykalny nie jest czynnikiem dyskwalifikującym z leczenia, a jedynie powinien skłaniać do bardzo starannego wyboru leków oraz odpowiedniego przededefiniowania celów terapeutycznych.

AMLODIPINA

Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia to leki potencjalnie pierwszego wyboru w przypadku izolowanego nadciśnienia tętniczego, osób w wieku podeszłym, pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych czy ze współistniejącą astmą lub POChP. Większość wniosków dotyczących skuteczności tej grupy leków pochodzi z badań z zastosowaniem amlodipiny [3]. Obecnie dostępne są leki będące nowszej generacji przedstawicielami niedihydropirydynowych antagonistów wapnia, których istotną zaletą jest m.in. mniejsza częstość występowania obrzęków jako działań niepożądanych. Jednak to właśnie amlodipina pozostaje składnikiem wielu preparatów złożonych. Warto w tym miejscu przypomnieć, iż jednoczesne stosowanie leku blokującego układ RAA oraz niedihydropirydynowego antagonisty wapnia zmniejsza ryzyko działań niepożądanych tego drugiego. Z badań przeprowadzonych w ostatnich latach warto wspomnieć m.in. o badaniu

PIANIST, w toku którego u pacjentów z grup wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętnicznym oceniano efekty uzupełnienia terapii preparatem skojarzonym zawierającym perindopril i indapamid o amlodipinę [8]. W grupie ponad 4,5 tys. pacjentów wyjściowe średnie wartości ciśnienia tętniczego wynosiły $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ mmHg. Po czterech miesiącach zmodyfikowanej terapii uzyskano redukcję wartości ciśnienia tętniczego o średnio $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ mmHg do średnich wartości $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mmHg ($p < 0,0001$). Ostatecznie u ponad 70% pacjentów osiągnięto docelowe wartości ciśnienia tętniczego [8]. Warto zaznaczyć, iż omawiany schemat leczenia pozwalał na stabilną kontrolę wartości ciśnienia w ciągu całej doby. Podgrupa pacjentów z badania PIANIST, u których wykonano badanie metodą Holtera, liczyła co prawda tylko 104 osoby, jednak redukcja średnich wartości z $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$ do $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$ mmHg ($p < 0,0001$) jest efektem wartym uwagi [8]. Należy także podkreślić, iż obrzęki obwodowe jako działania niepożądane stosowanego leczenia obserwowano bardzo rzadko – u 0,2% badanych [8]. Niski odsetek działań niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych w przypadku stosowania omawianego skojarzenia lekowego potwierdzano również w innych badaniach, m.in. w badaniu Bansala i wsp. Oceniało ono skuteczność perindoprilu, indapamidu i amlodipiny w kontroli wartości ciśnienia tętniczego u młodych dorosłych (średni wiek badanych: 45 lat) [9].

TERAPIA SKOJARZONA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Obecnie terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego jest postępowaniem jednoznacznie zalecanym przez autorów wytycznych [3]. W przypadku rozpoznania nadciśnienia tętniczego 2. stopnia zasadniczo leczenie należy rozpocząć od skojarzenia dwóch leków hipotensyjnych, przy czym należy brać pod uwagę, że znaczny odsetek chorych będzie prawdopodobnie wymagać ostatecznie trzech leków. W schematach trójlekowych musi znaleźć się diuretyk [3]. Zaleca się również stosowanie preparatów złożonych – tego typu schemat leczenia korzystnie wpływa na *compliance*, a w rezultacie zwiększa szansę na uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego. W praktyce często spotykamy się z koniecznością modyfikacji stosowanych schematów leczenia – zarówno monoterapii, jak i terapii skojarzonych. Z punktu widzenia internisty, mając na uwadze wskazania do stosowania poszczególnych

cząstek opisanych powyżej, warto rozważyć zastosowanie ich skojarzenia. Páll i wsp. dowodzą, iż w przypadku pacjentów ze źle kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (ponad 6 tys. badanych, wśród których 55% stanowili mężczyźni, średni wiek: 62 lata, średnie wartości ciśnienia tętniczego: $158,1 \pm 13,0/92,6 \pm 8,8$ mmHg) wdrożenie schematu perindopril + amlodipina + indapamid pozwala na uzyskanie wartości ciśnienia poniżej 130/80 mmHg u 74% pacjentów otrzymujących wcześniej skojarzenie leku blokującego układ RAA z amlodipiną oraz u 81% pacjentów przyjmujących wcześniej skojarzenie leku blokującego układ RAA z diuretykiem tiazydowym [10].

PODSUMOWANIE

Pacjenci internistyczni to najczęściej osoby w średnim lub podeszłym wieku, z licznymi obciążeniami, m.in.: chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą, POChP, miażdżycą tętnic kończyn dolnych lub naczyń mózgowych. Nadciśnienie tętnicze jest schorzeniem powszechnie występującym u tych chorych, często obserwujemy również jego subkliniczne i jawne klinicznie powikłania – przerost mięśnia lewej komory serca, niewydolność serca czy różnego stopnia uszkodzenia funkcji nerek. W praktyce zatem to chorzy, którzy wymagają terapii wielolekowej. Optymalnym rozwiązaniem jest wybór takiego schematu leczenia, który pozwoli uzyskać maksymalne korzyści przy jak naj-

mniej liczbie stosowanych leków. Terapia trójlekowa z zastosowaniem połączenia perindoprilu, amlodipiny i indapamidu jest rozwiązaniem godnym uwagi. Każda z wymienionych cząstek ma nie tylko udowodnioną skuteczność hipotensyjną, ale przede wszystkim może być stosowana w przypadku pacjentów z licznymi schorzeniami współistniejącymi, w tym również u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przeprowadzone w ostatnich latach badania wskazują, iż wdrożenie takiego właśnie trójlekowego schematu leczenia pozwala na uzyskanie dobrej kontroli wartości ciśnienia tętniczego u zdecydowanej większości chorych przy dobrej tolerancji i małym odsetku działań niepożądanych.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Marcin Welnicki – 60%, Dominika Dąbrowska – 20%,
Artur Mamcarz – 20%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Marcin Welnicki

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,
II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny
00-382 Warszawa, ul. Solec 93
e-mail: welnicki.marcin@gmail.com

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest schorzeniem powszechnie występującym wśród pacjentów internistycznych. W przypadku licznych chorób współistniejących częste wyzwanie stanowi ustalenie optymalnego schematu farmakoterapii. Powinien on uwzględniać wszystkie wskazania kliniczne oraz potencjalne przeciwwskazania do stosowania konkretnych leków, a ponadto być skuteczny i jednocześnie dobrze tolerowany przez pacjentów. Każda polifarmakoterapia może się łatwo przerodzić w polipragmazję. Jednocześnie w przypadku nadciśnienia tętniczego często konieczne jest stosowanie trzech leków. Połączenie perindoprilu, amlodipiny i indapamidu jest opcją terapeutyczną, która dla wielu pacjentów internistycznych może się okazać optymalna.

Słowa kluczowe: terapia trójlekowa, nadciśnienie tętnicze

ABSTRACT

Arterial hypertension is common condition in patients admitted to medical words. Optimal pharmacotherapy in those patients is often difficult to obtain because of many coexisting diseases. Those coexisting conditions as far as potential contraindications have to be taken into consideration. Pharmacotherapy has to be not only efficient but

also good tolerated. It is often easy to obtain polipragmazy instead of polipharmacotherapy. In hypertensive patients triple pharmacotherapy is often needed. Fix dose of perindopril, amlodipine and indapamide sustain release can be optimal choice in many of those patients.

Key words: triple pharmacotherapy, arterial hypertension

Piśmiennictwo:

1. *Jaki jest stan zdrowia Polaków według NATPOL 2011?* [online: <http://www.termedia.pl/mz/Jaki-jest-stan-zdrowia-Polakow-wedlug-NATPOL-2011-,4624.html>].
2. *Wieczorowska-Tobis K., Rajska-Neumann A.: The challenges of geriatric pharmacotherapy. Terapia* 2010; 18(10): 24-27.
3. *Tykowski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśn. Tętn. Prakt.* 2015; 1: 1-70.
4. *Fox K.M.; 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(9386): 782-788.
5. *Mancia G., Asmar R., Amodeo C. et al.: Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. J. Hypertens.* 2015; 33(2): 401-411.
6. *ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
7. *Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E.; HYVET Study Group: Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1887-1898.
8. *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: 137-145.
9. *Bansal S., Chauhan D.K., Ramesh D. et al.: Blood pressure control and acceptability of perindopril and its fixed dose combinations with amlodipine or indapamide, in younger patients with hypertension. Indian Heart J.* 2014; 66(6): 635-639.
10. *Páll D., Szántó I., Szabó Z.: Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin. Drug. Investig.* 2014; 34(10): 701-708.