

Lek. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Rola potrójnego leku złożonego peryndopryl-indapamid-amlodypina w optymalizacji farmakoterapii nadciśnienia tętniczego

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka wielu chorób układu krążenia, stanowiąc poważny problem społeczny i epidemiologiczny^{1,2}. Wyniki ostatnio przeprowadzonych szeroko zakrojonych badań wskazują na znaczne rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w polskiej populacji, które dotyczy ok. 43% chorych, przy utrzymującym się stałym wzroście liczby zachorowań^{3,4}. Pomimo istotnej poprawy skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego nadal u większości chorych nie uzyskuje się optymalnych, docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi (BP, blood pressure)^{3,4}. Poniżej przedstawiono przypadek kliniczny chorego z nadciśnieniem tętniczym II stopnia, u którego pomimo wdrożenia leczenia z zastosowaniem dwóch preparatów nie udało się osiągnąć docelowej redukcji wartości BP.

Przypadek kliniczny

Chory w wieku 70 lat ze stabilną dławicą piersiową w wywiadzie leczoną inwazyjnie (angioplastyka z implantacją stentu do gałęzi przedniej zstępującej) obciążony: nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią, cukrzycą typu II (leczoną lekami doustnymi) oraz otyłością, zgłosił się na kontrolną wizytę do poradni kardiologicznej. W wywiadzie chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości, nie wykonywał regularnie pomiarów BP i częstości rytmu serca (HR, heart rhythm) w warunkach domowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: BP 160/95 mmHg (dwukrotnie), HR 60/min, miarowa, ponadto potwierdzono otyłość (BMI 33kg/m²), bez innych odchyleń. W EKG stwierdzono: rytm zatokowy 60/min, oś pośrednią, bez zaburzeń rytmu i przewodzenia, bez cech niedokrwienia. W wykonanym kilka miesięcy wcześniej badaniu echokardiograficznym uwidoczono: LVEF ok. 60%, budowa i funkcja zastawek w normie. W leczeniu farmakologicznym chory otrzymywał: kwas acetylosalicylowy (75 mg/dobę), ramipryl (5 mg/dobę), indapamid o przedłużonym uwalnianiu (1,5 mg/dobę), atorwastatinę (40 mg/dobę), meftorminę (3 × 850 mg). W wywiadzie chory skarżył się na konieczność przyjmowania zbyt dużej

ilości leków oraz zgłaszał trudności w regularnym ich stosowaniu. Choremu zalecono modyfikację stylu życia, w tym redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej i regularną kontrolę BP i HR w warunkach domowych (HBPM, home blood pressure monitoring). Ponadto ze względu na brak dostatecznej kontroli BP oraz trudności w przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych zmodyfikowano farmakoterapię, zastępując ramipryl oraz indapamid potrójnym lekiem złożonym (SPC, single pill combination) składającym się z: peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny (10 mg + 2,5 mg + 5 mg/dobę). Następnie zalecono choremu wykonanie ambulatoryjnego pomiaru BP (ABPM, ambulatory blood pressure monitoring) i kontrolną wizytę za ok. 3 miesiące. Podczas kolejnej wizyty potwierdzono dobrą kontrolę BP (średnie dobowe wartości – 135/85 mmHg) zarówno w pomiarach wykonanych podczas wizyty, jak i pochodzących z pomiarów domowych oraz ABPM.

Dlaczego warto stosować farmakoterapię złożoną u chorych z nadciśnieniem tętniczym?

Optymalna kontrola nadciśnienia tętniczego wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczy-

niowych^[1]. Według ostatnich doniesień intensyfikacja terapii nadciśnienia tętniczego wywiera istotny, korzystny wpływ na rokowanie w grupie chorych obciążonych tym schorzeniem^[1,5,6]. W badaniu SPRINT wykazano, że wśród chorych z nadciśnieniem tętniczym, w tym w wieku podeszłym, lecz nieobciążonych cukrzycą, intensywna redukcja BP istotnie zmniejsza częstość wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród chorych ze skurczowym BP < 120 mmHg zaobserwowano redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych o 25%, niewydolności serca o 38%, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 43% i zgonów z jakiegokolwiek przyczyny o 27%^[5]. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że uzyskanie docelowych wartości BP < 140 mmHg okazuje się często trudne. Tymczasem wielu badaczy podkreśla istotny pozytywny związek pomiędzy szybkim uzyskaniem kontroli BP a stopniem redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych^[6,7]. Większość chorych z nadciśnieniem tętniczym II i III stopnia wymaga zastosowania co najmniej dwóch leków hipotensyjnych^[1,2]. Warto pamiętać, że wielu z nich jest dodatkowo obciążonych innymi schorzeniami wymagającymi farmakoterapii, dlatego polipragmazja jest bardzo częstym zjawiskiem^[2]. U wszystkich chorych wymagających terapii przynajmniej dwoma lekami hipotensyjnymi należy rozważyć możliwość zastosowania SPC^[1,2]. Istnieje wiele korzyści płynących ze stosowania SPC w terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wśród najważniejszych należy wymienić poprawę w zakresie stosowania i przestrzegania zaleceń (compliance, adherence), która jest skutkiem nie tylko ograniczenia ilości przyjmowanych leków, co niewątpliwie zwiększa wygodę stosowania, ale również odnoszonych korzyści ekonomicznych. Trudności w zakresie compliance, adherence oraz brak wytrwałości w podtrzymywaniu leczenia (persistence), tak często spotykane w polipragmazji, pociągają za sobą zmniejszenie skuteczności stosowanej farmakoterapii. Leki złożone istotnie wpływają na poprawę współpracy lekarza z pacjentem, a tym samym efektów leczenia^[2]. Ponadto leczenie SPC umożliwia zastosowanie mniejszych dawek poszczególnych leków i znacznie szybsze uzyskanie optymalnej kontroli nadciśnienia tętniczego przy jednoczesnej lepszej tolerancji stosowanej terapii i niższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych^[1,2]. W badaniu ACCOMPLISH potwierdzono istotny wzrost skuteczności kontroli BP do ok. 80%, niezależnie od rodzaju stosowanego SPC^[1,2,8]. Inni autorzy potwierdzili większą skuteczność SPC w redukcji niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z monoterapią i terapią sekwencyjną^[9].

Skuteczność preparatu złożonego peryndopryl-indapamid-amlodypina w leczeniu nadciśnienia tętniczego – co mówią badania?

Wszystkie leki wchodzące w skład trójlekowego SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina zostały poddane badaniom z randomizacją, w których nie tylko potwierdzono ich skuteczność hipotensyjną, ale również korzystny wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wśród najważniejszych badań należy wymienić: EUROPA (peryndopryl), ADVANCE i HYVET (indapamid) czy ASCOT (amlodypina)^[10-13].

Trójlekowy SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina jest jedynym lekiem tego rodzaju o udowodnionych w randomizowanych badaniach korzyściach stosowania przede wszystkim pod postacią redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych^[2]. Warto również podkreślić, że trójlekowy SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina, pomimo silnego działania hipotensyjnego, wywiera stabilny efekt, a epizody hipotensji występują rzadziej niż w leczeniu skojarzonym dwoma lub więcej lekami. Powyższe obserwacje wynikają z odmiennej farmakokinetyki leków wchodzących w jego skład, a przede wszystkim różnych okresów ich półtrwania i maksymalnego działania^[2].

Jednym z najważniejszych badań, w którym poddano ocenie skuteczność hipotensyjną potrójnego SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina, jest badanie PIANIST (Perindopril-indapamide plus amlodipine in high risk hypertensive patients), którego autorzy udowodnili, że regularne stosowanie preparatu peryndopryl-indapamid-amlodypina umożliwia skuteczną i bezpieczną redukcję BP u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych obciążonych niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. U zdecydowanej większości chorych leczonych uprzednio inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor)/hydrochlorotiazidem (81%) oraz blokerem receptora dla angiotensyny (ARB, angiotensin receptor blocker; 91%) osiągnięto docelowe wartości BP ($132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ mmHg) dzięki jego redukcji o ok. $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ ^[4]. Kolejnym ważnym badaniem jest PETRA, które zostało przeprowadzone w grupie 11 209 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wśród chorych leczonych potrójnym SPC potwierdzono istotną redukcję BP o ok. $24,81 \pm 15,47/11,41 \pm 9,90$ mmHg zarówno w pomiarach gabinetowych, jak i ABPM w trakcie 3-miesięcznej obserwacji. Ponadto zaobserwowano istotną klinicznie poprawę wielu parametrów metabolicznych, m.in. profilu lipidowego oraz tolerancji glukozy, co może mieć

niezwykle istotne znaczenie wśród chorych obciążonych zespołem metabolicznym^[15]. Ponadto wielu innych autorów poczyniło podobne obserwacje. Mazza i wsp. potwierdzili skuteczność potrójnego SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina w redukcji skurczowego BP oraz ciśnienia tętna u chorych leczonych z powodu źle kontrolowanego nadciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że zaobserwowano istotne obniżenie zarówno dziennych, jak i nocnych wartości BP już po upływie 30 dni od rozpoczęcia leczenia^[16]. Podobne wyniki uzyskali Mourad i wsp., którzy poddali ocenie 454 chorych z nadciśnieniem tętniczym (z wykluczeniem chorych na cukrzycę oraz niewydolność nerek) leczonych potrójnym SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina lub podwójnym SPC peryndopryl-indapamid. W trakcie 4-miesięcznej obserwacji potwierdzono istotnie lepszą kontrolę BP, zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego wśród chorych leczonych lekiem potrójnym przy jednoczesnym niskim ryzyku wystąpienia istotnych działań niepożądanych^[17]. Inni autorzy wykazali, że stosowanie SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina umożliwia optymalizację terapii BP u chorych z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym leczonych uprzednio jednym z inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system) oraz amlodypiną, jak również inhibitorem RAAS i hydrochlorotiazidem^[18].

Dlaczego zastosowano trójlekowy preparat złożony?

W przedstawionym powyżej przypadku klinicznym zamiana dwulekowej terapii hipotensyjnej na potrójny SPC przyczyniła się do normalizacji BP nie tylko poprzez intensyfikację i modyfikację dotychczasowej farmakoterapii, która istotnie zwiększyła jej skuteczność, ale również poprawę w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez chorego. Biorąc pod uwagę współistnienie schorzeń towarzyszących i innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u tego chorego, wybór trójlekowego SPC peryndopryl-indapamid-amlodypina jest szczególnie korzystny. Połączenie trzech leków o różnym mechanizmie i maksymalnym czasie działania zapewnia długotrwałą i stabilną kontrolę BP przy niskim ryzyku hipotensji, co ma szczególne znaczenie u chorych w wieku podeszłym, obciążonych cukrzycą, z tendencją do hipotonii ortostatycznej i hipotensji. Niezwykle istotny jest fakt, że preparaty wchodzące w skład trójlekowego SPC wywierają stosunkowo neutralny efekt metaboliczny, co ma szczególne znaczenie wśród chorych obciążonych zespołem metabolicznym, jak w przedstawionym przypadku. Ponadto wszystkie trzy leki wchodzące w skład

SPC wykazują nie tylko wysoką skuteczność hipotensyjną, ale również udowodniony, korzystny wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych, co potwierdzono w badaniach klinicznych^[2,14].

Podsumowanie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych schorzeń dotyczących naszej populacji. Pomimo szerokiej dostępności wielu skutecznych leków hipotensyjnych, leczenie nadciśnienia tętniczego wciąż stanowi trudne wyzwanie. Zastosowanie SPC, w tym potrójnego preparatu peryndopryl-indapamid-amlodypina, może przyczynić się do istotnej poprawy efektywności leczenia u wielu chorych z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, prowadząc do zmniejszenia ryzyka wystąpienia wielu chorób układu krążenia i ich powikłań.

Piśmiennictwo:

1. 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). *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159-2219.
2. Tykarski A, Widecka K, Narkiewicz K et al. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Arterial Hypertens*. 2017, 21: 105-115.
3. Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P. Ocena wybranych problemów dotyczących rozpowszechnienia i terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce na podstawie badania NATPOL-PLUS. W *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym*. Vol II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2002: 11-15.
4. Niklas A, Tykarski A, Drygas W. Dane z badania WOBASZ 2017.
5. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. ACC/AHA/AA-PA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, *Journal of the American College of Cardiology* (2017), doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
7. Weber M, Julius S, Kjeldsen S i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.
8. Jamerson K, Weber M, Bakris G i wsp. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-2428.

9. Corrao G, Nicotra F, Parodi A i wsp. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011; 58: 566-572.
10. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ i wsp. Perindopril and β -blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J*. 2015; 170: 1092-1098.
11. Patel A. 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.
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE i wsp. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887-1898.
13. 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.
14. 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; 14: 137-45.
15. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017; 34: 1753-1763.
16. Mazza A, Lenti S, Schiavon L i wsp. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. *Adv Ther*. 2017; 34: 975-985.
17. Mourad JJ, Amodeo C, de Champvallins M i wsp. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens*. 2017; 35: 1481-1495.
18. 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: 701-8.