

Połączenie perindopril-indapamid w terapii hipotensyjnej w świetle aktualnych danych z prób klinicznych

Perindopril-indapamid combined drugs used in hypertension therapy in clinical trials

Łukasz Rekść¹, Magdalena Kozłowska², Dariusz Kozłowski¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, II Katedra Kardiologii, Akademia Medyczna w Gdańsku

² Katedra Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku

Streszczenie

Przeprowadzone w ostatnich latach duże próby kliniczne dowodzą, że terapia złożona nadciśnienia tętniczego posiada ugruntowaną pozycję. Coraz szerzej obecne są na rynku preparaty złożone – jako bezpośredni efekt płynących z wielośrodkowych badań informacji. Powszechnie wiadomo bowiem, że monoterapia jest niewystarczająca. Jak do tej pory połączeniem posiadającym najwięcej udokumentowanych badań jest ACE-inhibitor (perindopril) i lek moczopędny (indapamid). W niniejszej pracy przedstawiamy wyniki badań i wpływ redukcji ciśnienia tętniczego za pomocą takiego połączenia na globalne ryzyko sercowo-naczyniowe. *Geriatrics 2008; 2: 267-275.*

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, politerapia, perindopril-indapamid

Summary

Large clinical trials performed in the last few years prove that combined therapy of essential hypertension has reached a safe position lately. Combined drug regimens present in the pharmaceutical market more expansively – as a direct effect of information acquired from multicenter trials – may in a near future become a basic part of treatment in vast number of hypertensive patients. One day they may form a hypothetical polypill reducing the cardiovascular risk. *Geriatrics 2008; 2: 267-275.*

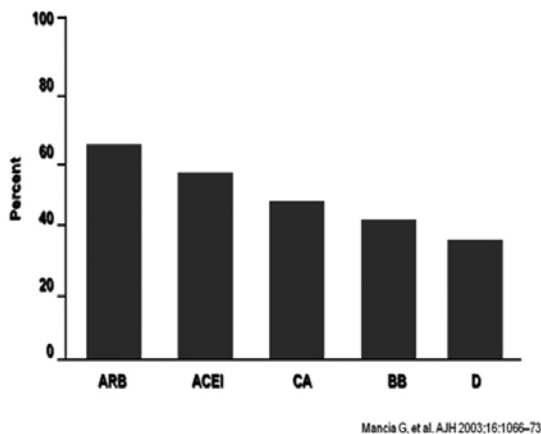
Keywords: hypertension, polytherapy, combined drugs, perindopril-indapamid

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest to stan chorobowy charakteryzujący się wyższym ciśnieniem krwi w tętnicach od wartości uznanych za prawidłowe. Na przestrzeni lat kryteria „prawidłowych” wartości ciśnienia zmieniają się systematycznie. Zależne zresztą jest to od nowych badań głównie epidemiologicznych, na podstawie których dowiadujemy się o wpływie poszczególnych wartości ciśnienia na śmiertelność ogólną. Aby ją zmniejszyć należy systematycznie kontrolować ciśnienie tętnicze, a w przypadku jego podwyższenia właściwie leczyć. Dzięki temu prawidłowo kontrolowane nadciśnienie tętnicze jest jednym

z najważniejszych filarów współczesnej farmakoterapii wielu społeczeństw. Właściwe leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje, zresztą zgodnie z wytycznymi, nie tylko monoterapię, ale głównie politerapię. Istnieje wiele grup leków, które można stosować w leczeniu nieprawidłowego ciśnienia, a także zmniejszać długostrwałe powikłania nieleczonego czy nieprawidłowo leczonego nadciśnienia. Praktycznie wszystkie grupy leków są równoważne, chociaż ich wybór powinien być uzależniony od chorób współistniejących u danego chorego. Mimo iż standardy, zwłaszcza amerykański, kładzie nacisk głównie na grupę leków moczopędnych jako pierwszego rzutu, to odpowiedni wybór zależy i tak od indywidualnego podejścia i doświadczenia

lekarza. Grupy leków, które stosuje się w nadciśnieniu to: blokery receptorów beta (betaadrenolityki), receptorów alfa (alfaadrenolityki), receptorów AT1 (sartany), inhibitory - enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-inhibitory), kanałów wapniowych (Ca-blokery) i leki moczopędne. Mimo tak wielu grup leków, które możemy stosować w nadciśnieniu, skuteczność leczenia jest bardzo niska. Niestety odsetek ten stale maleje (rycina 1).



Rycina 1. Odsetek pacjentów stosujących dany lek hipotensyjny w rok od rozpoczęcia terapii

Jest to związane z tym, że często w świadomości chorego nadciśnienie tętnicze jest traktowane z dużą dozą pobłażliwości, wielokrotnie spotykamy chorych, którzy odstawiają leki, „bo już mają ciśnienie w normie”. Wynikać to może jedynie z niedoinformowania na temat istoty przewlekłej terapii hipotensyjnej. Aby zwiększyć szanse na realizację założeń terapeutycznych zobowiązani jesteśmy przekazać pacjentowi zrozumiałe wskazówki dotyczące ordynowanego leczenia. Ponadto leczenie powinno być dostosowane do potrzeb oraz stylu życia pacjenta, a jednocześnie podawane w maksymalnie uproszczony sposób, najlepiej w formie preparatów przyjmowanych raz dziennie. W pracy Guerrero i wsp. udowodniono, że dla satysfakcjonującej kontroli nadciśnienia tętniczego (NT) pacjent powinien przyjmować około 80% leków przepisanych przez lekarza [1].

Kolejnym zagadnieniem są występujące podczas terapii objawy niepożądane. Są one najczęstszą przyczyną zaprzestania leczenia NT przez pacjentów. Lekarz powinien być wyczulony na zgłaszane przez pacjenta działania uboczne, należy wykazywać goto-

wość zmiany dawki leku lub samego leku, o ile pacjent zgłosi takie zapotrzebowanie. Caro i wsp. wykazali [2], że istotnym może być fakt od jakiego leku rozpoczynamy terapię. Jeśli będzie to lek źle dobrany lub wpływający wyraźnie na komfort życia chorego, będzie go nam bardzo trudno namówić na kolejne leki, o korzystnym profilu działania i pozbawione uciążliwych skutków ubocznych w terapii długofalowej.

Problemem istotnym z punktu widzenia skuteczności terapii NT może być również sam sposób postrzegania wytycznych postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Pamiętać należy, że wytyczne dotyczą jednak statystycznego, „uśrednionego” chorego. W gabinetach spotykamy się z indywidualnymi osobami, o różnych potrzebach i oczekiwaniach. Terapia „skrojona na miarę” poszczególnych osób ma największe szanse powodzenia.

Wiemy jednak, że z pomocą monoterapii wartości docelowe RR osiąga niewielki odsetek pacjentów poddawanych leczeniu. Dane z ramienia nadciśnieniowego badania ASCOT pokazują dobitnie, że w grupie pacjentów z NT zaliczanych do populacji wysokiego ryzyka w celu osiągnięcia RR <140/90 mmHg blisko 90% osób musiało otrzymywać co najmniej dwa leki hipotensyjne [3]. W badaniu HOT tylko u 33% chorych osiągnięto docelowe wartości ciśnienia za pomocą monoterapii, 45% wymagało podawania dwóch leków, a 22% – trzech lub więcej [4]. Z kolei analiza badań dotyczących populacji wysokiego ryzyka (chory z cukrzycą, chory z przewlekłą chorobą nerek) dokonana przez prof. Bakrisa wykazała, że aby osiągnąć zalecane wartości docelowe dla tej populacji pacjentów, musieli oni przyjmować średnio trzy leki hipotensyjne [5]. Stąd tak ważne znaczenie mają w dzisiejszych czasach leki łączone.

Rola preparatów złożonych, jako leków pierwszego rzutu w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, została ostatecznie usankcjonowana w ostatnim wydaniu wytycznych ESC/ESH z 2007 roku. Leki łączące substancje aktywne z różnych klas powinny: 1) posiadać uzupełniające się mechanizmy działania, 2) dowody na większy efekt hipotensyjny od sumy efektu hipotensyjnego poszczególnych składników, 3) wykazywać się korzystnym dla chorego profilem tolerancji uzyskanym dzięki zażębiającym się mechanizmom działania.

Jednym z najczęściej stosowanych i najbardziej przebadanych połączeń jest perindopril-indapamid.

Terapia złożona perindopril-indapamid w aktualnych badaniach klinicznych

Preparatem złożonym najszerzej przebadanym w próbach klinicznych jest kombinacja bloкера konwertazy angiotensyny perindoprilu oraz tiazydopodobnego leku diuretycznego – indapamidu. Badaniem, które jako jedno z pierwszych zwróciło uwagę na korzyści z połączenia tych dwóch leków była próba kliniczna o akronimie PROGRESS (Perindopril PROtection aGainst RecurrEnt Stroke Study), opublikowane na łamach pisma Lancet w 2001 roku [6]. Przeprowadzone w ponad 170 ośrodkach, na populacji 6105 pacjentów miało za zadanie udowodnić skuteczność i bezpieczeństwo terapii hipotensyjnej w populacji pacjentów normo- i hipertensyjnych z przebytymi mózgowymi incydentami naczyniowymi w wywiadzie (TIA bądź udar mózgu). Czas obserwacji wyniósł 4 lata. Oceniane było wystąpienie udaru mózgowego jako pierwszorzędowego punktu końcowego. Drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako: wystąpienie śmiertelnego - lub powodującego niesprawność - udaru mózgu, wystąpienie głównego incydentu naczyniowego (złożonego z udaru niezakończonego zgonem, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub śmierci z przyczyn naczyniowych), całkowitą liczbę zgonów i liczbę zgonów z określonej przyczyny, liczba przyjęć do szpitala oraz pojawienie się otępienia lub obniżenia sprawności poznawczej. Po okresie wstępnym podawania samego perindoprilu w dawce 2 lub 4 mg oceniano połączenie indapamidu z perindoprilem lub perindopril względem placebo.

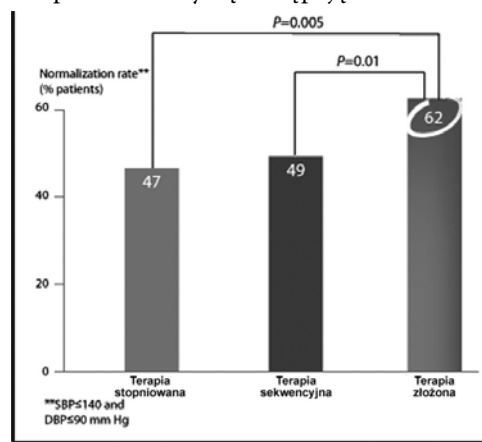
W grupie leczonej samym perindoprilem uzyskano spadek RR średnio o 9/4 mmHg, zaś w zakresie ocenianego pierwszorzędowego punktu końcowego uzyskano względną redukcję ryzyka o 28%. W zakresie drugorzędowych punktów końcowych zaobserwowano spadek względnego ryzyka głównych incydentów naczyniowych o 26%. Niestety, parametry te nie uzyskały znaczącości statystycznej. Natomiast w grupie leczonej skojarzeniem dwóch leków korzyści były największe: uzyskano redukcję wartości RR średnio o 12/5 mmHg oraz redukcję ryzyka względnego udaru o 43% (95% CI 30-54), przy istotności $p < 0.05$.

Wyniki badania wykazały w sposób nie budzący wątpliwości, że dopiero leczenie skojarzone: (perindopril + indapamid) jest skutecznym i bezpiecznym sposobem zmniejszenia wystąpienia ponownego udaru mózgowego, zarówno u osób z podwyższonym, jak

i prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Leczenie połączone jest więc rekomendowane wg autorów badania w populacji pacjentów po przeżytym udarze lub TIA, niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego.

W kolejnym badaniu – STRATHE (STRATegies of Treatment in Hypertension Evaluation), którego wyniki ujrzały światło dzienne w 3 lata po publikacji badania PROGRESS, autorzy mieli za zadanie porównanie konwencjonalnych strategii leczenia nadciśnienia tętniczego (monoterapia sekwencyjna oraz terapia stopniowana) z terapią opartą na preparacie złożonym z perindoprilu i indapamidu [7]. Badanie przeprowadzono na grupie ponad 500 osób z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Chorych z wyjściowym RR $>160/95$ mmHg zrandomizowano do trzech ramion: otrzymujących preparat złożony, otrzymujących leczenie w monoterapii sekwencyjnej (atenolol, zastępowany losartanem a następnie w razie potrzeb amlodypiną) oraz poddanych terapii stopniowanej (z użyciem zwiększanych dawek walsartanu i dołączanego na koniec hydrochlorotiazidu). Wyjściowo populacje nie różniły się w sposób znaczący wartościami RR (Tabela 1).

Po trwającej maksymalnie 9 miesięcy obserwacji wyniki przedstawiały się następująco:

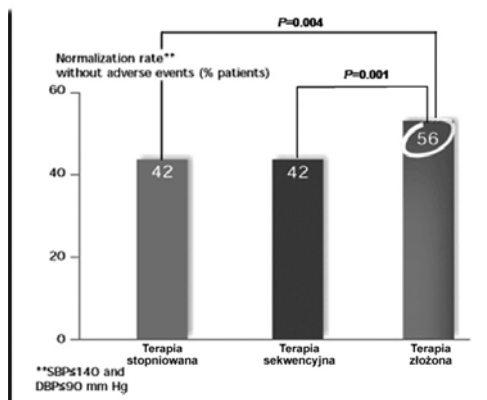


Rycina 2. Skuteczność terapii hipotensyjnej w zależności od trzech ramion terapii hipotensyjnej w badaniu STRATHE

Co ważne, odsetek pacjentów ze znormalizowanym RR bez efektów ubocznych także był największy w grupie preparatu złożonego:

Tabela 1. Wyjściowe wartości RR w populacji (Badanie STRATHE)

	Terapia stopniowana (zwiększenie dawek walsartanu)	Terapia sekwencyjna (atenolol zastępowany lorsartanem)	Terapia złożona (indapamid i perindopril)
SBP (mmHg)	165.4±12.3	166.3±13.6	165.1±12.7
DBP (mmHg)	97.9±7.1	98.2±6.6	98.3±6.9



Rycina 3. Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem w trzech ramionach terapii hipotensyjnej pozbawionej działań ubocznych

Autorzy badania stwierdzili więc większą skuteczność terapii opartej na preparacie złożonym w odniesieniu do dotychczasowych strategii terapeutycznych, osiąganą przy dobrej tolerancji leku.

Inne badanie przeprowadzono w Niemczech pod akronimem PRIMUS (PReterax® fIx koMbiniert Und niedrig doSiert bei hypertonie von Anfang an) [8]. Niemieccy badacze podjęli się udowodnienia skuteczności oraz dobrej tolerancji preparatu złożonego z perindoprilu oraz indapamidem użytego jako lek pierwszego wyboru w codziennej praktyce lekarskiej. Badanie skonstruowano jako otwartą obserwację prospektywną. Rekrutowanie pacjentów do badania powierzono ponad 1800 lekarzom rodzinnym, zebrali oni grupę 8023 pacjentów w średnim wieku 59,6 lat, z BMI średnio 27,6 kg/m², z SBP ≥ 140 i/lub DBP ≥ 90 mmHg. Pacjenci otrzymywali perindopril 2 mg/indapamid 0.625 mg przez 12 tygodni. Pomiarów RR dokonywano w gabinecie lekarza rodzinnego, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia oceniano w odstępach 4 i 12 tygodni. Przy włączeniu do badania 78% pacjentów miało już umiarkowane lub wręcz ciężkie nadciśnienie tętnicze, a ciśnienie

średnie wynosiło 164.6/95.8 mmHg, 38% pacjentów miało świeżo zdiagnozowane NT (wartości średnie 166.1/97.2 mmHg), a 58% pacjentów mimo wcześniejszej terapii miało źle kontrolowane NT (wartości śr. 163.5/94.9 mmHg). Spektrum terapii w momencie włączenia do badania przedstawiało się następująco: beta-adrenolityki (49.5%), ACE-inhibitory (36.4%), antagoniści wapnia (29.3%), diuretyki (28.8%), antagoniści receptora AT-1 (7.1%), inne preparaty (8.1%). Na tym tle, leczenie perindoprilem i indapamidem skutkowało znaczącym obniżeniem ciśnienia skurczowego (27.9 mmHg), rozkurczowego (13.7 mmHg), ciśnienia tętna (14.2 mmHg). 96% pacjentów zareagowało na leczenie, a u 50% osiągnięto normalizację wartości RR. Dawka wymagała podwojenia u 9,5% pacjentów. Podobne rezultaty uzyskano w analizie podgrup (pacjenci nowo zdiagnozowani, starsi, chorzy z izolowanym NT skurczowym, dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, choroby towarzyszące, uszkodzenia narządowe. Obserwowane najczęściej efekty uboczne terapii (kaszel, nudności) wystąpiły z częstością <1% pacjentów. We wnioskach autorzy badania dowodzą, że użycie leku złożonego z perindoprilu i indapamidem jako terapii pierwszego rzutu jest bezpieczne, skuteczne i bardzo dobrze tolerowane w codziennej praktyce.

Podobne rezultaty nadeszły przed rokiem z Francji, gdzie grupa badaczy skupionych wokół projektu OPTIMAX (OPTIMiser le tAuX de normalisation tensionnelle grâce à la plurithérapie de première intention) udowodniła tezę, że preparat złożony z perindoprilu i indapamidem da podobny jak w badaniach klinicznych odsetek normalizacji wartości RR u pacjentów leczonych w codziennej praktyce [9]. Prospektywne badanie objęło ponad 17 tysięcy pacjentów leczonych preparatem złożonym perindopril/indapamid w czasie od 3 do 6 miesięcy. Pacjenci zostali podzieleni na grupy. W pierwszej – nowo zdiagnozowani otrzymali perindopril/indapamid (n = 7032), w drugiej pacjenci już leczeni, ale ze źle kontrolowanym NT lub odczuwający skutki uboczne dotychczasowej terapii zastąpili perindoprilem/indapamidem dotychczasową terapię

(n=7423) oraz w grupie trzeciej (n=3483) pacjentom z utrzymującymi się wysokimi wartościami RR dodano preparat perindopril/indapamid do dotychczasowego leczenia. Za ciśnienie dobrze kontrolowane uznano wartości <140/90 mmHg. Wyjściowo ciśnienie średnie w całej badanej populacji wynosiło 162.3/93.6 mmHg. Po terapii preparatem złożonym perindopril/indapamid, odsetek osiągniętej normalizacji RR wyniósł: w grupie pierwszej – 69,6% ; w drugiej 67,5%, a w trzeciej – 67,4%. W ostatniej grupie częściej występowały osoby z cukrzycą, dodatkowymi czynnikami ryzyka lub też z obecnością uszkodzeń narządowych. Średni zanotowany spadek wartości RR wyniósł 22,8/12,4 mmHg. Badanie w pełni potwierdziło wartość terapii preparatem złożonym perindopril/indapamid jako leczenia pierwszego rzutu, leczenia dodanego lub zastępującego dotychczasowy schemat terapeutyczny.

W połowie 2007 roku ukazały się wyniki ramienia nadciśnieniowego badania ADVANCE (Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR controlled Evaluation) [10]. Badanie to miało za zadanie odpowiedzieć na pięć zasadniczych kwestii:

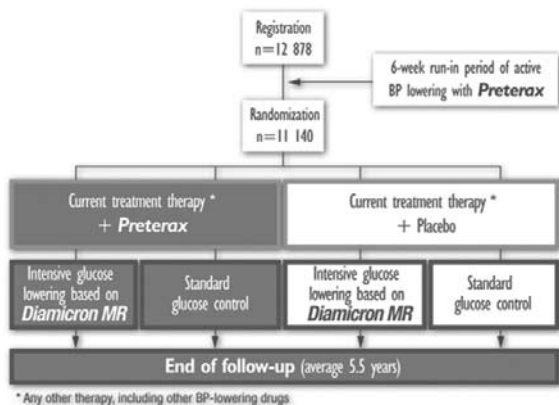
- 1) Czy korzyści z obniżania wartości RR w populacji osób z cukrzycą rozciągają się na szerszy zakres wartości RR?
- 2) Czy dodanie do dotychczasowej terapii hipotensyjnej preparatu złożonego perindopril/indapamid przyniesie dodatkowe korzyści?
- 3) Czy intensywne kontrole glikemii z użyciem gliklazu MR przełoży się na redukcję powikłań związanych z makroangiopatią?
- 4) Czy bardziej intensywna terapia hipoglikemizująca (osiągnięcie pułapu HbA1c<6,5%) przyniesie redukcję powikłań mikronaczyniowych?
- 5) Czy efekt obniżania RR oraz intensyfikacja leczenia hipoglikemizującego mają działanie addytywne?

W badaniu ADVANCE wzięło udział 11 140 losowo wybranych chorych z cukrzycą typu 2 których średni wiek w chwili rozpoczęcia badania wynosił 65,8 roku, a średni wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) 28 kg/m². Pozostawali oni pod opieką lekarską w 215 ośrodkach medycznych w 20 krajach Europy, Ameryki Północnej, Azji oraz Australii i Oceanii. Blisko 1/3 pacjentów stanowili Azjaci, pozostali byli w większości rasy białej. Kobiety stanowiły 43% całej badanej populacji. Obecnie jest to największe badanie u chorych z cukrzycą typu 2. Średnie ciśnienie

nie tętnicze w chwili rozpoczęcia badania wynosiło 145/81 mmHg, przy czym wartości RR nie stanowiły progu decydującego o włączeniu do badania. Dzięki temu w badanej populacji znaleźli się chorzy zarówno z prawidłowym, jak i podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Na nadciśnienie chorowało 69% osób, 75% było poddawanych terapii obniżającej ciśnienie tętnicze (najczęściej inhibitorem konwertazy angiotensyny, ACE-inhibitorem), 91% otrzymywało doustne środki hipoglikemiczne, 42% zgłaszało w wywiadzie chorobę o charakterze mikroangiopatii lub makroangiopatii, a 14% paliło papierosy. Badanie przebiegało w 2 fazach – przedrandomizacyjnej i porandomizacyjnej. W fazie przedrandomizacyjnej pacjenci otrzymywali raz dziennie, przez 6 tygodni tabletkę preparatu Preterax (w Polsce zarejestrowany pod nazwą Noliprel) zawierającą 2 mg perindoprilu i 0,625 mg indapamidu. Wszystkie dotychczasowe leki zażywane przez pacjenta, poza inhibitorami ACE, były nadal przyjmowane. Jeżeli chory był leczony preparatem z grupy ACE-inhibitorów, proponowano mu przejście na leczenie perindoprilem w dawce 2 lub 4 mg/dobę. Po 6. tygodniach osoby, które nie zgłaszały żadnych objawów nietolerancji przydzielano losowo do grupy leczonej preparatem złożonym perindoprilu (2 mg)/indapamidu (0,625 mg) lub placebo. Charakterystyka obu grup pod względem wielu parametrów była niezwykle zbliżona (np. wiek, częstość występowania chorób o podłożu naczyniowym, wartości ciśnienia tętniczego, nałogu palenia tytoniu, BMI i stopnia wydolności nerek). Po upływie 3 mies. dzienne dawki perindoprilu/indapamidu podwajano odpowiednio do 4/1,25 mg. W okresie zaplanowanej obserwacji leczenie pacjenta, w tym nadciśnienia tętniczego, mogło być dowolnie dostosowywane do wymagań przez prowadzącego lekarza. Obowiązywały jedynie 2 ograniczenia – niedozwolone było włączanie diuretyku tiazydowego oraz podawanie innego ACE-inhibitora niż perindopril. Złamanie tych ograniczeń wykluczało chorego z dalszej obserwacji. Skutki prowadzonej terapii stałą dawką perindoprilu i indapamidu oceniano po 3, 4 i 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy (rycina 4).

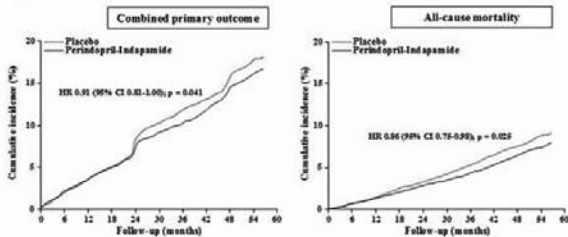
Okres obserwacji pacjentów zaplanowano na 4,5 roku, przy minimalnej obserwacji przez 3 lata i maksymalnej 6 lat. Podczas każdej wizyty mierzono ciśnienie tętnicze oraz odsetek HbA1c oraz odnotowywano ewentualne wystąpienie punktów końcowych. W czasie wizyty w drugim i czwartym roku określono zawartość białka w moczu oraz przeprowadzano bada-

nie dna oka, a także oceniano stan mentalny i jakość życia. Średnie ciśnienie tętnicze na początku badania wynosiło 145/81 mmHg, przy czym u 41% chorych było ono niższe niż 140/90 mmHg. Średni okres obserwacji skutków działania stałych dawek preparatu złożonego perindoprilu/indapamidu wynosił 4,3 roku.



Rycina 4. Założenia badania ADVANCE

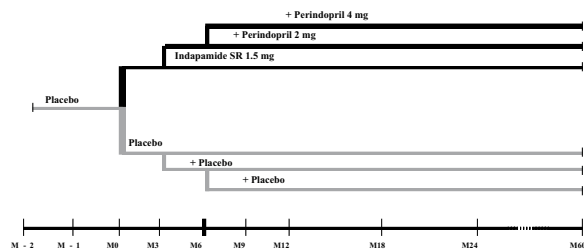
Po zakończeniu badania w grupie leczonej perindoprilem/indapamidem średnie skurczowe ciśnienie tętnicze było o 5,6 mmHg, a rozkurczowe o 2,2 mmHg niższe niż w grupie placebo. Badanie ADVANCE wykazało, że rutynowe dołączenie preparatu złożonego zawierającego perindopril/indapamid chorym z cukrzycą typu 2 spowodowało istotną redukcję całkowitej śmiertelności o 14%, a ryzyko zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia zostało zredukowane o 18% (rycina 5).



Rycina 5. Punkty końcowe z badania ADVANCE

Wyniki tego ogromnego badania wskazują, że rutynowe stosowanie preparatu złożonego perindoprilu/indapamidem u dużej grupy chorych na cukrzycę typu 2, a więc w populacji osób wysokiego ryzyka, zmniejsza ryzyko zgonu i dużych incydentów sercowo-naczyniowych, niezależnie od wyjściowego ciśnienia tętniczego oraz wielokierunkowego leczenia tej cho-

roby. Nadzieję dla populacji osób w podeszłym wieku przyniosły opublikowane niedawno wyniki badania HYVET (The HYPertension in the Very Elderly Trial) [11]. Dotychczasowe analizy badań populacyjnych przynosiły dane, że większe szanse przeżycia w populacji powyżej 80. roku życia miały osoby z wyższymi wartościami RR. Inne metaanalizy sugerowały, że obniżanie RR skutkuje redukcją udarów mózgowych o 36%, ale zwiększa jednocześnie śmiertelność o około 14%. Dylemat nie leczyć czy leczyć, a jeżeli leczyć to w jaki sposób trwał do tego roku. Pewne światło na ten problem rzuciły wyniki właśnie badania HYVET. Schemat konstrukcji badania przedstawiono na rycinie 6:



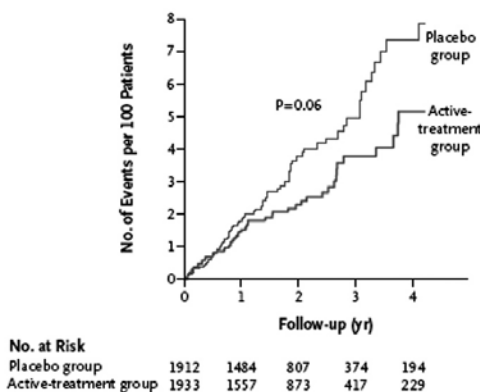
Rycina 6. Schemat konstrukcji badania HYVET

Ostatecznie randomizacji poddano 3845 osób. Charakterystyka wyjściowa grup badanych została zebrana w tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka badanych grup (placebo + terapia złożona) w badaniu HYVET

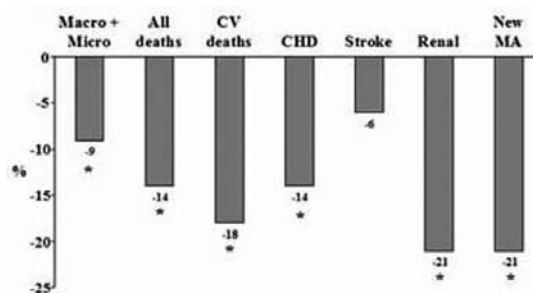
	Placebo (n= 1912)	Active (n= 1933)
Wiek (lata)	83.5	83.6
Kobiety	60.3%	60.7%
Blood Pressure:		
RR skurczowe (mmHg)	173.0	173.0
RR rozkurczowe (mmHg)	90.8	90.8
Izolowane nadciśnienie skurczowe	32.6%	32.3%

Za wartości docelowe w terapii przyjęto 150/80 mmHg. W okresie obserwacji wynoszącym średnio 1,8 roku uzyskano redukcję RR średnio o 15/6 mmHg oraz redukcję udarów ogółem o 30% (rycina 7), a także redukcję śmiertelności całkowitej o 21%.



Rycina 7. Redukcja udarów mózgu w badaniu HYVET

Inne znaczące cyfry to: redukcja wystąpienia udaru zakończonego zgonem o 39%, redukcja częstości wystąpienia nowej niewydolności serca aż o 64%. Podsumowując autorzy badania zaznaczają, że terapia kombinowana perindopril/indapamid w kohorcie badanej przez 2 lata była terapią bezpieczną a korzyści z niej uzyskano dosyć wcześnie. Jednakże sami badacze zwracają uwagę, że docelowymi wartościami RR były 150/80 mmHg, co oznacza, że korzyści z obniżania RR poniżej tych wartości muszą zostać wykazane w innych próbach klinicznych. Pamiętać należy o fakcie, że do badania włączano osoby o dobrym stanie zdrowia. Terapia preparatem złożonym 94. osób przez 2 lata pozwoliła uniknąć tylko jednego udaru mózgu, a 40. osób przez dwa lata – uniknąć jednego zgonu.



Rycina 8. Makro- mikroalbuminuria w badaniu ADVANCE

W kontekście globalnej oceny ryzyka sercowo naczyniowego u chorego na NT rola preparatów łączonych zawierających perindopril z indapamidem, w zakresie redukcji powikłań narządowych nadciśnie-

nia wykazana została także w licznych próbach klinicznych. We wspomnianym już badaniu ADVANCE wykazano redukcję pojawienia się nowych przypadków mikroalbuminurii o 21% (rycina 8).

Problematyce albuminurii w populacji chorych z cukrzycą poświęcone było badanie PREMIER (PREterax in albuMINuria rEgression) [12]. W tej międzynarodowej, wieloośrodkowej randomizowanej i podwójnie zaślepionej próbie klinicznej przez okres 12 miesięcy porównywano wpływ preparatu złożonego z 2 mg perindoprilu i 0,625 mg indapamidu vs enalaprilu w dawce 10 mg na wydalanie albumin w populacji osób z cukrzycą, ze zdiagnozowaną mikroalbuminurią. Dane ostatecznie zebrano od 457 osób zrandomizowanych i zanalizowanych wg zasady *intention to treat*. Po początkowym okresie podawania placebo pacjenci otrzymywali odpowiednio: 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu lub 10 mg enalaprilu. W 12 tygodniu obserwacji w zależności od wartości RR dawki leków zwiększono do maks. 8 mg perindoprilu/2,5 mg indapamidu lub 40 mg enalaprilu. Punktami końcowymi były: dobowa sekrecja albumin oraz wartości RR w pozycji leżącej. W grupie leczonej preparatem kombinowanym zaobserwowano istotnie statystycznie większą redukcję wartości RR oraz albuminurii. Większa redukcja wydalania albuminy pozostawała znacząca po zastosowaniu korekty względem średnich wartości ciśnienia tętniczego. Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością w obydwu grupach. Badacze skłaniają się ku wnioskowi, że terapia początkowa z użyciem perindoprilu/indapamidu w niskich dawkach w preparacie złożonym bardziej redukuje albuminurię, niż monoterapia pojedynczym ACE-inhibitorem. Efekt ten jest po części niezależny od redukcji wartości RR, co wskazuje głównie na działanie nefroprotekcyjne.

Z kolei w badaniu PICXEL (Perindopril/Indapamide in a double-blind Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy) [13] badano skuteczność preparatu złożonego perindopril/indapamid vs enalapril w redukcji przerostu lewej komory (LVH). Przerost definiowano jako indeks masy mięśnia lewej komory (LVMI) oceniany echokardiograficznie. Za patologiczne uznano wartości $>120 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn i $>100 \text{ g/m}^2$ dla kobiet. Obserwacja była podwójnie zaślepiona, prowadzona w wielu ośrodkach przez okres 12 miesięcy. Dawki leków mogły być podwojone w okresie obserwacji dwukrotnie. Rezultaty podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3. Rezultaty badania dotyczącego skuteczności preparatu złożonego perindopril/indapamid vs enalapril w redukcji przerostu lewej komory

		perindopril/ indapamid	enalapril	Poziom istotności pomiędzy grupami
PICXEL ² (n=556)	Echokardiografia	Zmiany w stosunku do początku badania	Zmiany w stosunku do początku badania	
	LVM (g)	-24.5±45.5	-6.4±44.8	<0.0001
	LVMI (g/m ²)	-13.6±23.9	-3.9±23.9	<0.0001

Jak widać, preparat złożony wyraźnie bardziej redukuje wskaźnik przerostu LK (lewej komory). Efekt ten był niezależny od redukcji ciśnienia tętniczego.

Podobne wyniki przyniosło badanie REASON (The Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind Study) – opublikowane na łamach American Journal of Hypertension blisko 4 lata temu. Dowiodło ono wpływu blokera konwertazy angiotensyny wpływu terapii złożonej z IKA (perindopril) i leku moczopędzącego (indapamid) na regresję przerostu LK i sztywności naczyń oceniane w okresie 12 miesięcy w porównaniu do atenololu [14]. Wyniki tego badania zaznaczyły wyraźną przewagę preparatu złożonego w zakresie redukcji masy LK, wskaźnika masy LK i wewnętrznego wymiaru rozkurczowego

LK, co przekładało się na odtworzenie pierwotnych wskaźników anatomiczno-fizjologicznych, u pacjentów z NT z towarzyszącym przerostem LK. W tym samym badaniu uzyskano bezsporne dowody na redukcję wartości ciśnienia skurczowego, rozkurczowego i ciśnienia tętna w badanej populacji pacjentów. Przekłada się to na wyższą użyteczność preparatu perindopril/indapamid w terapii I rzutu u chorych na NT i z przerostem lewej komory.

Adres do korespondencji
Dariusz Kozłowski
Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca
Akademia Medyczna w Gdańsku
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel. +48 22 627 39 86; E-mail: dkozl@amg.gda.pl

Piśmiennictwo

- Guerrero D, Rudd P, Bryant-Kosling C, et al. Antihypertensive medication-taking. Investigation of a Simple regimen. Am J Hypertens 1993; 6: 586-92.
- Caro JJ, et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. Canadian Medical Association Journal 1999; 160: 41-46.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; 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 Sep 10-16; 366(9489): 895-906.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998 Jun 13; 351(9118): 1755-62.
- Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. J Clin Hypertens 1999; 1: 141-7.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001 Sep 29; 358(9287): 1033-41.
- Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andréjak M. On behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach. J Hypertens 2004; 22: 2379-86.
- Holzgreve H, Risler T, Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: the PRIMUS study. Curr Med Res Opin 2006 Sep; 22(9): 1849-58.

9. Mourad JJ, Nguyen V, Lopez-Sublet M, Waeber B. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX trial. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(1): 173-80.
10. ADVANCE Collaborative Group. 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 Sep 8; 370(9590): 829-40.
11. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358. 10.1056/NEJMoa0801369 published at www.nejm.org on March 31, 2008.
12. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063-71.
13. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al. Perindopril/Indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063-70.
14. De Luca N, Mallion JM, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 660-7.