

¹Klinika Kardiologii CMKP w Warszawie²Katedra i Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku³II Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie⁴Servier Polska, Dział Informacji Medycznej w Warszawie⁵Sekcja Chorób Serca u Kobiet Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Skuteczność i tolerancja perindoprilu w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie

Efficacy and tolerability of perindopril in the treatment of essential hypertension in postmenopausal women

Summary

Background Cardiovascular disease is the main cause of death among postmenopausal women and arterial hypertension, apart from diabetes and smoking, is a major risk factor of its development. The pathogenetic mechanisms of arterial hypertension among postmenopausal women suggest that angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) possess several favorable effects, which are desirable in this population. Therefore, the aim of our study was to evaluate the efficacy and tolerability of long acting, tissue ACEI — perindopril, in the treatment of hypertension in postmenopausal women.

Material and methods We studied 667 postmenopausal women (54.9 ± 5.4 years) with mild and moderate hypertension. The treatment period lasted 12 weeks. At the first visit, all the patients started receiving perindopril at the dose of 4 mg per day. After 4 and 8 weeks of treatment, in those subjects where diastolic blood pressure was still ≥ 90 mm Hg and did not decrease by ≥ 10 mm Hg in comparison with the last visit, the dose of perindopril was increased to 8 mg per day. If, after 8 weeks, the patient still had elevated blood pressure values, slow release indapamid at the dose of 1.5 mg per day was added.

Results After 4, 8 and 12 weeks of treatment, the normalization of diastolic blood pressure (< 90 mm Hg) was achieved in 42.4%, 67.6% and 84.3% of cases respectively. 74.2% of treated women responded well to the monotherapy with perindopril. In 8.7% cases indapamid at a dose of 1.5 mg had to be added to 8 mg of perindopril. No serious adverse events were noted during the study. The most frequent adverse event was cough, present in 5.1% of patients. Other adverse events were: headache (1.5%), nausea (1%), fatigue (0.9%) and vertigo (0.7%). Only 2.7% of women discontinued the study due to adverse events. 94.5% of women rated their life comfort during this therapy regimen as good or excellent.

Conclusion Our results show that perindopril — long acting, tissue ACEI, is a very effective and a well tolerated drug in the therapy of hypertension in postmenopausal women.

key words: hypertension in women, menopause, angiotensin converting enzyme inhibitors, perindopril
Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 263–271.

Adres do korespondencji: dr med. Jadwiga Kłoś
Sekcja Chorób Serca u Kobiet PTK
Klinika Kardiologii CMKP
Szpital Grochowski
ul. Grenadierów 51/59, 04–073 Warszawa
tel.: (022) 810 17 38, faks: (022) 871 11 78
e-mail: jklos@kkcmkp.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

Badanie przeprowadzono dzięki grantowi badawczemu firmy Servier Polska.

Wstęp

Od lat wiadomo, że główną przyczyną zgonów u kobiet w okresie pomenopauzalnym są choroby układu sercowo-naczyniowego. U co drugiej kobiety choroba wieńcowa rozwija się po 50 roku życia [1]. Jednym z najczęstszych czynników ryzyka rozwoju tej

choroby, obok cukrzycy i palenia tytoniu, jest nadciśnienie tętnicze, dlatego w tej grupie chorych duże znaczenie ma stosowanie skutecznej terapii hipotensyjnej.

W zaleceniach *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 6) z 1997 roku wymienia się menopauzę jako jeden z poważnych (*major*) czynników ryzyka występowania epizodów sercowo-naczyniowych u osób z nadciśnieniem tętniczym [2]. U kobiet po menopauzie z upływem lat obserwuje się łagodny wzrost wartości ciśnienia tętniczego. Przez wiele lat, jeśli nie ujawniają się inne towarzyszące czynniki ryzyka, zjawisko to może nie stanowić dla kobiet problemu zdrowotnego [3]. Natomiast współistniejące zaburzenia lipidowe, cukrzyca, otyłość czy palenie tytoniu mogą powodować, że gwałtowny niedobór estrogenów, charakterystyczny dla menopauzy, może sprzyjać rozwojowi nadciśnienia tętniczego lub pogarszać jego przebieg i rokowanie.

Na podstawie klasyfikacji JNC 7 [4] kobiety z nadciśnieniem tętniczym, które są w okresie menopauzy, zalicza się do grupy umiarkowanego ryzyka, nawet jeśli nie występują u nich dodatkowe czynniki ryzyka, kliniczne objawy choroby układu sercowo-naczyniowego lub uszkodzenie narządowe. U kobiet z nadciśnieniem łagodnym należących do tej grupy trzeba rozważyć podanie leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Przystępując do leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie, należy uwzględnić następujące uwarunkowania kliniczne: 1) obecność czynników ryzyka choroby wieńcowej, 2) ewentualne współistnienie zespołu metabolicznego, 3) obecność osteoporozy, 4) występowanie objawów klinicznych niestabilności wegetatywnej, do których zalicza się uderzenia gorąca, zaburzenia snu, kołatania serca, nadmierną potliwość i których występowanie wiąże się z narastającym niedoborem estrogenów. Objawy te mogą dodatkowo prowadzić do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego.

Ze względu na uwarunkowania patogenetyczne sprzyjające rozwojowi nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie przypuszcza się, że szczególnie korzystne efekty można byłoby osiągnąć, stosując inhibitory konwertazy angiotensyny I (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Istnieją doniesienia, w których wykazano, że w tej grupie inhibitory ACE działają hipotensyjnie oraz zapobiegają utracie masy kostnej [5], przywracają prawidłową funkcję śródbłonna naczyniowego [6], hamują postęp procesu miażdżycowego [7] i przywracają (zaburzoną u kobiet) proporcję elastyna/kolagen w ścianie tętnic [8]. Ponadto, na podstawie wyników niektórych analiz stwierdzono, że stosowanie inhibitorów ACE może

zmniejszać ryzyko rozwoju choroby nowotworowej, w tym raka sutka i endometrium [9], które zwiększa się po okresie menopauzy.

Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji długodziałającego, tkankowego inhibitora ACE — perindoprilu — w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie.

Materiał i metody

Charakterystyka badanej grupy

Badanie miało charakter wielośrodkowej, otwartej próby o zasięgu ogólnopolskim, prowadzonej w 189 ośrodkach lecznictwa otwartego.

Badaniami objęto 667 kobiet. Charakterystykę tej grupy przedstawiono w tabeli I.

W badaniu przyjęto następujące kryteria włączenia:

— wiek poniżej 65 roku życia;

— menopauza naturalna (12 miesięcy od ostatniej miesiączki) lub sztuczna (chirurgiczne usunięcie jajników);

— pierwotne nadciśnienie tętnicze (łagodne lub umiarkowane): skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 140 mm Hg i poniżej 180 mm Hg, rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg i poniżej 110 mm Hg. Przed włączeniem do badania przez 2 tygodnie pacjentki nie otrzymywały żadnych leków hipotensyjnych. Część z nich nigdy nie przyjmowała leków obniżających ciśnienie tętnicze, a prawie połowa badanych w przeszłości była leczona hipotensyjnie, lecz przerwała farmakoterapię z powodu złej tolerancji lub jej nieskuteczności.

Kryteria wykluczenia z badania stanowiły:

— wtórne postacie nadciśnienia tętniczego;

— ciężkie nadciśnienie tętnicze;

— przeżyty zawał serca lub udar mózgu w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie;

— niewydolność serca;

— niestabilna dławica piersiowa;

— nieprawidłowo kontrolowana cukrzyca;

— komorowe zaburzenia rytmu, z wyjątkiem pojedynczych pobudzeń dodatkowych;

— wcześniejsze stosowanie więcej niż jednego leku hipotensyjnego;

— przyjmowanie, z powodów innych niż choroba nadciśnieniowa, leków moczopędnych, inhibitorów ACE, β -adrenolityków i antagonistów wapnia;

— nietolerancja inhibitorów ACE lub uczulenie na sulfonamidy/indapamid w wywiadzie.

W przeszłości 48% badanych leczono hipotensyjnie. Według danych z wywiadu najczęściej stosowano: enalapril, kaptopril, nifedipinę, acebutolol i metoprolol oraz preparat złożony Normatens.

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy kobiet
Table I. Clinical characteristics of study population

	średnia ± SD
Liczba kobiet (n)	667
Średnia wieku (lata)	54,9 ± 5,4
Czas od ostatniej miesiączki (lata)	5,8 ± 5,1
Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej	
— obecnie (n, %)	83 (12,4)
— w przeszłości (n, %)	61 (9,1)
— nigdy (n, %)	523 (78,4)
Średnie wartości BMI [kg/m ²]:	27,6 ± 4,3
— BMI > 25 (n, %)	464 (69,6)
— BMI ≥ 30 (n, %)	163 (24,5)
Palenie tytoniu	
— obecnie (n, %)	98 (14,7)
— w przeszłości (n, %)	43 (6,4)
Średni czas trwania nadciśnienia tętniczego (lata)	3,7 ± 4,8
Obecność powikłań nadciśnienia tętniczego (n, %):	187 (28)
— retinopatia nadciśnieniowa (n, %)	86 (12,9)
— przerost lewej komory serca* (n, %)	85 (12,7)
— choroba niedokrwienowa serca (n, %)	63 (9,4)
— zawał serca (n, %)	4 (0,6)
— udar mózgu (n, %)	3 (0,4)
— chromanie przestankowe (n, %)	2 (0,3)
Inne choroby współistniejące (n, %):	354 (53,1)
— choroba niedokrwienowa serca (n, %)	64 (9,6)
— cukrzyca typu 1 i typu 2 łącznie (n, %)	30 (4,5)
— upośledzona tolerancja glukozy (n, %)	22 (3,3)
— zaburzenia lipidowe (n, %)	120 (18,0)
— choroby układu kostno-stawowego z osteoporozą (n, %)	128 (19,2)
— zaburzenia depresyjne i nerwicowe (n, %)	17 (2,5)

*Przerost lewej komory serca oceniano na podstawie badania EKG, echokardiografii lub radiologicznie; BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała; SD, *standard deviation*, odchylenie standardowe

Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej, po uzyskaniu akceptacji przez lokalne Komisje ds. Etyki Badań Naukowych. Każda z uczestniczek wyraziła świadomą, pisemną zgodę na udział w badaniu.

Przed rozpoczęciem przeprowadzono selekcję, która trwała 2 tygodnie. Celem dwóch cotygodniowych wizyt było potwierdzenie rozpoznania łagodnego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, zgodnie z przedstawionymi wyżej kryteriami włączenia do badania. W okresie selekcji badane kobiety nie otrzymywały żadnych leków hipotensyjnych.

Okres leczenia trwał 12 tygodni i obejmował: badanie wyjściowe (W_0) oraz 3 kolejne wizyty po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia (W_4 , W_8 , W_{12}). Podczas wizyt przeprowadzono podmiotowe i przedmiotowe badanie lekarskie oraz wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego i podejmowano decyzję o wyborze dalszego leczenia.

Podczas wizyty wyjściowej (W_0) zalecano stosowanie perindoprilu w dawce 4 mg raz dziennie (*rano*). W czasie kolejnych wizyt (W_4 , W_8) w wypadku niewystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego zalecano zwiększenie dawki perindoprilu do 8 mg

raz dziennie (rano). Jeśli w okresie stosowania zwiększonej dawki perindoprilu nadal nie osiągnięto zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego, podczas wizyty W_8 zalecano dołączenie leku moczopędnego — indapamid w formie o powolnym uwalnianiu (SR, *slow release*), w dawce 1,5 mg.

Za brak prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, wymagający modyfikacji dawek leku przyjęto: utrzymywanie się wartości DBP ≥ 90 mm Hg i jednocześnie brak znamiennego (≥ 10 mm Hg) obniżenia DBP w porównaniu z poprzednią wizytą. Jeżeli uzyskano normalizację DBP poniżej 90 mm Hg lub jego obniżenie ≥ 10 mm Hg, kontynuowano dotychczasowe leczenie.

Schemat badania przedstawiono na rycinie 1.

Tolerancję leku oceniano na podstawie zgłaszanych przez pacjentki działań niepożądanych. Podczas ostatniej wizyty poproszono je również o subiektywną ocenę komfortu życia. Ponadto badano stopień współpracy chorych na podstawie odsetka rzeczywiście przyjętych tabletek leku w stosunku do teoretycznej liczby tabletek, które należałoby przyjąć podczas leczenia.

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie. W celu oceny istotności zróżnicowania rozkładów badanych zmiennych wykorzystano testy: *t*-Studenta, Cochra-na-Coxa i Wilcoxa (dla zmiennych mierzalnych, w zależności od ich rozkładów i wariancji) oraz χ^2 i dokładny Fischera (dla zmiennych jakościowych). W grupie wszystkich chorych włączonych do badania przeprowadzono ocenę skuteczności terapii zgodnie z zasadą intencji leczenia (ITT, *intention-to-treat*). Aby ocenić zmiany wartości ciśnienia w porównaniu z wartościami wyjściowymi w anali-

zie skuteczności w populacji ITT, uwzględniono wyniki ostatnich pomiarów uzyskanych od chorych. Zmiany oceniono za pomocą dwustronnego testu *t*-Studenta dla danych sparowanych. Stopień współpracy chorych badano według wskaźnika definiowanego na podstawie wzoru:

$$\text{wskaźnik współpracy chorej (\%)} = \frac{\text{liczba tabletek przyjętych}}{\text{teoretyczna liczba tabletek}} \times 100$$

$$\begin{aligned} & \text{*teoretyczna liczba tabletek} = \text{liczba dni leczenia} \times \\ & \times \text{zalecana liczba tabletek/dzień} \end{aligned}$$

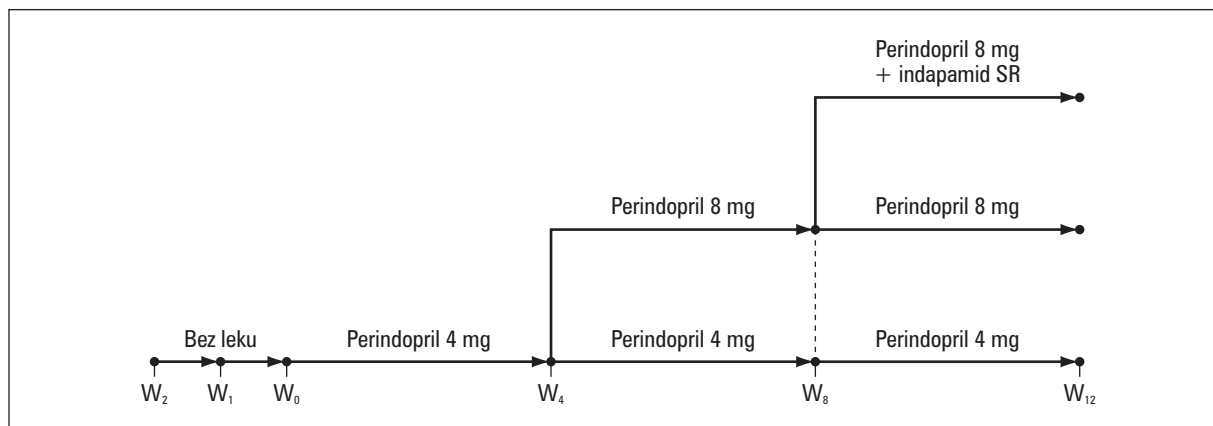
Za poziom istotności wnioskowania statystycznego przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Ocena skuteczności leczenia hipotensyjnego

Badanie ukończyły 623 pacjentki (93,4%). Czterdzieści cztery chore (6,6%) przerwały badanie między wizytami W_0 a W_{12} . U 25 kobiet przyczynami wyłączenia z badania były: wycofanie zgody, wyjazd, nieprzestrzeganie protokołu badania i choroby współistniejące, u 18 kobiet (2,7%) — wystąpienie objawów niepożądanych, u 1 — nieskuteczność leczenia. Średni wskaźnik współpracy obliczany na podstawie liczby zwracanych niez użyt ych przez pacjentki tabletek perindoprilu wynosił: dla wizyty W_4 — 98,6%, dla wizyt W_8 i W_{12} odpowiednio — 98,8% i 99,2%. Wskaźnik współpracy dla indapamidu SR, oceniany w czasie wizyty W_{12} , wyniósł 97,3%.

Średnie wartości wyjściowe (W_0) SPB w badanej grupie ($n = 667$) wynosiły $161,8 \pm 8,9$ mm Hg, a DBP $98,0 \pm 5,0$ mm Hg. Po 12 tygodniach leczenia (W_{12}) średnie SBP obniżyło się znamienne ($p < 0,01$) do $136,3 \pm 9,9$ mm Hg, a średnie DBP



Rycina 1. Schemat badania

Figure 1. Study design

znamiennie ($p < 0,01$) do $82,2 \pm 5,8$ mm Hg (tab. II). Średnia zmiana wartości SBP i DBP podczas terapii w stosunku do wartości wyjściowych wyniosła odpowiednio: $24,6 \pm 11,9$ mm Hg oraz $15,2 \pm 7,1$ mm Hg (ryc. 2).

Po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia normalizację wartości DBP (< 90 mm Hg), stanowiącego podstawowe kryterium skuteczności leczenia hipotensyjnego, uzyskano u odpowiednio: 283 (42,4%), 451 (67,6%) i 562 (84,3%) kobiet. Dzięki stosowaniu monoterapii perindoprilem w dawce 4 lub 8 mg na dobę przywrócono normalizację wartości DBP u 495 chorych (74,2%), przy podobnym obniżeniu ciśnienia tętniczego (średni spadek SBP — 25,6 mm Hg, średni spadek DBP — 16,0 mm Hg) i w całej populacji. U kolejnych 58 kobiet (8,7%) obniżono DBP poniżej 90 mm Hg za pomocą terapii skojarzonej perindoprilem w dawce 8 mg i indapamidem SR w dawce 1,5 mg.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności hipotensyjnej poszczególnych dawek leków przedstawiono w tabeli III.

Występowanie działań niepożądanych

Podczas trwania badania nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych. Działania niepożądane, których związek z podawaniem badanych leków oceniono jako: wątpliwy, możliwy lub prawdopodobny, wystąpiły u 70 (10,5%) pacjentek. Najczęstszym objawem niepożądanym był kaszel zgłoszony przez 34 (5,1%) pacjentki. Inne objawy, takie jak: ból głowy, nudności, osłabienie, złe samopoczucie oraz zawroty głowy wystąpiły u odpowiednio: 10 (1,5%), 7 (1%), 6 (0,9%), 5 (0,7%) chorych. Pozostałe objawy niepożądane: hipotonia ortostatyczna, bóle brzucha, pokrzywka, niewielki świąd skóry, stwierdzono u pojedynczych pacjentek ($\leq 0,1\%$). Odsetek najczęstszych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia, przedstawiono w tabeli IV.

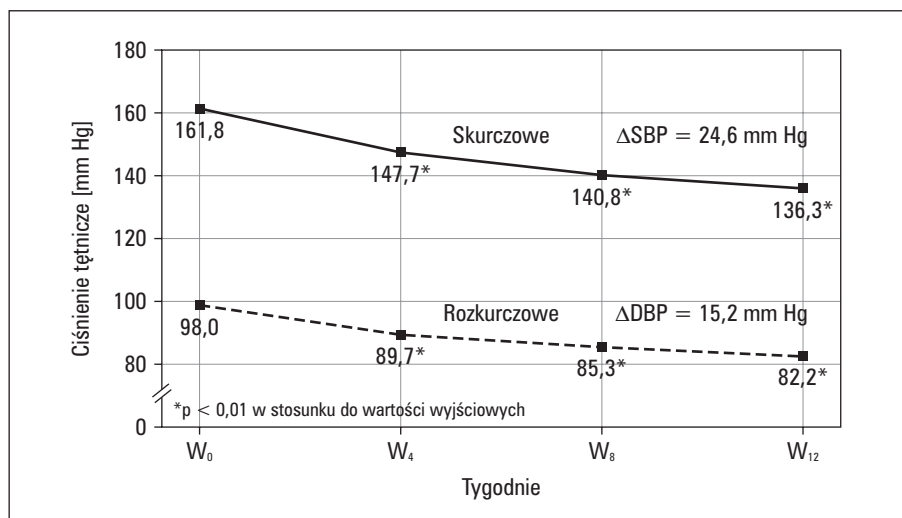
U 18 (2,7%) chorych przyczyną odstawienia stosowanego leku i przerwania badania były działania niepożądane. Dziewięć chorych przerwało leczenie z powodu kaszlu, 3 — z powodu bólów głowy, 2 — z powodu osłabienia, 2 — ze względu na zawroty głowy,

Tabela II. Efekty 12-tygodniowego leczenia hipotensyjnego u kobiet po menopauzie

Table II. Results of 12 week antihypertensive therapy in postmenopausal women

	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
Przed leczeniem	$161,8 \pm 8,9$	$98,0 \pm 5,0$
Po leczeniu	$136,3 \pm 9,9$	$82,2 \pm 5,8$
Średni spadek ciśnienia tętniczego	$24,6 \pm 11,9$	$15,2 \pm 7,1$
Wartość p	$< 0,01$	$< 0,01$

SBP, systolic blood pressure, skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP, diastolic blood pressure, rozkurczowe ciśnienie tętnicze



Rycina 2. Zmiany ciśnienia tętniczego w czasie leczenia

Figure 2. Changes in blood pressure during treatment

Tabela III. Skuteczność* 12-tygodniowego leczenia hipotensyjnego w zależności od dawki perindoprilu i indapamidu SR**Table III.** Efficacy* of 12 week antihypertensive treatment with perindopril in monotherapy and in combination with indapamide SR

Stosowane leczenie	Liczba pacjentek skutecznie* leczonych (n, %)
Perindopril (monoterapia):	495 (74,2)
4 mg/d.	343 (51,4)
8 mg/d.	152 (22,8)
Perindopril 8 mg + indapamid SR 1,5 mg	58 (8,7)
Brak danych dotyczących dawki leku	9 (1,4)
Razem	562 (84,3)

*Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) < 90 mm Hg

Tabela IV. Objawy niepożądane występujące podczas leczenia hipotensyjnego**Table IV.** Adverse drug reactions during antihypertensive therapy

Rodzaj objawu niepożądanego	Liczba pacjentek (n, %)
Kaszel	34 (5,1)
Bóle głowy	10 (1,5)
Nudności	7 (1,0)
Oslabienie i złe samopoczucie	6 (0,9)
Zawroty głowy	5 (0,7)

1 — z powodu zaburzeń gastrycznych i 1 — ze względu na pokrzywkę.

Ocena komfortu życia kobiet po menopauzie podczas leczenia naciśnienia tętniczego

Na pytanie ankietowe dotyczące komfortu życia w trakcie leczenia spośród 667 badanych odpowiedzi udzieliło 658 kobiet. Zdecydowana większość (622; 94,5%) oceniła komfort życia podczas terapii jako dobry lub znakomity, tylko 36 (5,5%) pacjentek — jako średni lub słaby.

Dyskusja

Naciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego — najczęstszej przyczyny zgonów kobiet w wieku pomenopauzalnym. Na podstawie badań amerykańskich — *Women's Health Initiative* (WHI) — stwierdzono, że naciśnienie tętnicze występuje u 38% kobiet w wieku 50–79 lat, a tylko 64% z nich leczy się farmakologicznie [10]. W monoterapii hipotensyjnej tej grupy chorych najczęściej stosowano leki z grupy an-

tagonistów wapnia (16%), a najrzadziej β -adrenolityki (9%). U około 14,5% kobiet stosowano leki moczopędne i inhibitory ACE.

Wyniki badania NATPOL PLUS, oceniającego częstość naciśnienia tętniczego w populacji polskiej, wskazują, że u 51,7% kobiet po 50 roku życia występuje ta choroba (75% z nich leczy się hipotensyjnie, ale zaledwie 19% skutecznie). W monoterapii najczęściej stosowano inhibitory ACE, a najrzadziej — α -adrenolityki [11].

Inhibitory ACE, zwłaszcza te, które charakteryzują się wysokim powinowactwem do konwertazy tkankowej, są szczególnie wskazane w leczeniu łagodnego i umiarkowanego naciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie. Stwierdzono, że szczególnie korzystny jest ich wpływ na funkcję śródbłonna. Wykazano, że u chorych z naciśnieniem tętniczym stosowanie perindoprilu skuteczniej poprawia funkcję śródbłonna [12] — zwiększa podatność naczyniorozkurczową tętnic — niż stosowanie nifedipiny, amlodipiny, atenololu, nebiwololu oraz telmisartanu. Perindopril, blokując ACE, zwiększa ekspresję syntazy tlenu azotu (NOS) w komórkach śródbłonna, co prowadzi do wzrostu produkcji tlenu azotu (NO) i rozszerzenia

naczyń [13]. Zablokowanie ACE przywraca zależną od przepływu dylatację naczyń wieńcowych [14] oraz regresję włóknienia drobnych naczyń w obrębie mięśnia sercowego [15]. Wiadomo, że perindopril wykazuje działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek mięśniówki gładkiej naczyń [16–18] — zapewne dzięki tym mechanizmom działa przeciwmiażdżycowo. Dzięki wynikom badań *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) i *European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA) [19–21] potwierdzono plejotropowe działanie perindoprilu (dodatkowe, korzystne działanie, obejmujące nie tylko samo obniżenie ciśnienia tętniczego). W obydwu badaniach stwierdzono, że korzyści stosowanego leczenia — redukcja ryzyka zawałów serca — były wyższe (38% w badaniu PROGRESS oraz 22% w badaniu EUROPA), niż oczekiwano na podstawie uzyskanej redukcji ciśnienia tętniczego.

Sugeruje się, że stosowanie inhibitorów ACE może zapobiegać utracie masy kostnej [5] oraz zmniejszać ryzyko rozwoju raka sutka i endometrium [9]. U kobiet po menopauzie istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia następujących chorób: miażdżycy, osteoporozy oraz nowotworów sutka i błony śluzowej macicy. Jeśli doda się do działań wymienionych powyżej korzystny wpływ perindoprilu na metabolizm, insulinooporność i stężenie fibrynogenu [22, 23], wybór tego leku w terapii kobiet po menopauzie z nadciśnieniem tętniczym jest prawdopodobnie optymalny.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności hipotensyjnej i tolerancji perindoprilu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie. Podczas 12-tygodniowego okresu leczenia wykazano, iż dzięki stosowaniu monoterapii perindoprilem w dawce 4 lub 8 mg na dobę znormalizowano DBP u 74,2% pacjentek. Dodanie do tej terapii indapamidu SR w dawce 1,5 mg prowadziło do normalizacji ciśnienia u kolejnych 8,7% kobiet. W całej leczonej grupie pacjentek średnie wartości SBP i DBP obniżyły się odpowiednio o 24,6 mm Hg oraz 15,2 mm Hg. Spośród 667 leczonych kobiet u 70 (10,5%) wystąpiły objawy niepożądane, do których najczęściej należały: kaszel (5,1%), bóle głowy (1,5%) oraz nudności (1%).

Dotychczas opublikowano stosunkowo niewiele prac oceniających skuteczność inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie [24]. Podobne rezultaty uzyskali Fressinaud i wsp. [25], którzy oceniali skuteczność hipotensyjną i tolerancję perindoprilu w grupie 23 460 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Ponad połowę z nich stanowiły kobiety (52,9%), a 70% chorych było w wieku 50–69 lat.

Średnie wartości, o które obniżyły się SBP i DBP, wynosiły odpowiednio 27,3 mm Hg i 18 mm Hg. U 2,6% leczonych przerwano terapię ze względu na objaw niepożądany — kaszel.

Należy podkreślić, że stosowanie perindoprilu niezwykle rzadko wywołuje hipotonię ortostatyczną. W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszego artykułu zaobserwowano tylko jeden przypadek hipotonii. Z danych pochodzących z piśmiennictwa wynika, iż częstość jej występowania w przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego za pomocą perindoprilu ocenia się na 0,16–1,24% [25, 26]. Trzeba pamiętać, że objawy hipotonii są jedną z częstszych przyczyn przerwania przez kobiety leczenia hipotensyjnego.

Podsumowując wyniki przedstawionych badań, należy stwierdzić, że u 74% kobiet po menopauzie z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym perindopril w monoterapii normalizuje DBP i jest lekiem charakteryzującym się dobrą tolerancją i niewielkim odsetkiem działań niepożądanych.

Wyniki

Perindopril — długodziałający, tkankowy inhibitor ACE o szerokim działaniu plejotropowym — jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym. Uwzględniając dobrą skuteczność i niski odsetek działań niepożądanych, można go stosować w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie.

Streszczenie

Wstęp Główną przyczyną zgonów u kobiet w okresie pomenopauzalnym są choroby układu sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej, obok cukrzycy i palenia tytoniu. Ze względu na uwarunkowania patogenetyczne sprzyjające rozwojowi nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie, przypuszcza się, że szczególnie korzystne efekty można byłoby uzyskać, stosując inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE). Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji długodziałającego tkankowego inhibitora ACE — perindoprilu — w leczeniu nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie.

Materiał i metody Grupę badaną stanowiło 667 kobiet w wieku po menopauzie ($54,9 \pm 5,4$ roku) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Okres leczenia obejmował 12 tygodni. Podczas pierwszej wizyty zalecano przyjmowanie perindopri-

lu w dawce 4 mg raz na dobę. Po 4 i 8 tygodniach leczenia, w wypadku uzyskania niewystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego (DBP \geq 90 mm Hg i jednocześnie brak znamiennej — \geq 10 mm Hg — obniżenia w porównaniu z poprzednią wizytą) zalecano zwiększenie dawki dobowej do 8 mg. Jeśli w okresie stosowania zwiększonej dawki perindoprilu nadal nie uzyskano zadowalającej kontroli ciśnienia, po 8 tygodniach dołączano indapamid o powolnym uwalnianiu (SR) w dawce 1,5 mg na dobę.

Wyniki Po 4, 8 i 12 tygodniach leczenia normalizację wartości ciśnienia rozkurczowego (< 90 mm Hg) uzyskano u odpowiednio: 42,4%, 67,6% i 84,3% kobiet. U 74,2% chorych, dzięki zastosowaniu monoterapii perindoprilem w dawce 4 lub 8 mg na dobę przywrócono prawidłowe wartości DBP. U kolejnych 8,7% kobiet uzyskano obniżenie DBP poniżej 90 mm Hg za pomocą terapii skojarzonej perindoprilem w dawce 8 mg i indapamidem SR w dawce 1,5 mg. Podczas badania nie stwierdzono ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych należał kaszel (5,1%). Inne objawy, takie jak: ból głowy, nudności, osłabienie oraz złe samopoczucie, a także zawroty głowy pojawiły się odpowiednio u: 1,5%, 1%, 0,9% i 0,7% chorych. Działania niepożądane były przyczyną odstawienia leku u 2,7% kobiet. Komfort życia jako dobry lub znakomity oceniło aż 94,5% badanych kobiet.

Wniosek Podsumowując, perindopril — długodziałający, tkankowy inhibitor ACE — jako skuteczny lek hipotensyjny o szerokim działaniu plejotropowym i dobrej tolerancji można stosować w terapii nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze u kobiet, menopauza, inhibitory konwertazy angiotensyny, perindopril

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 263–271.

Piśmiennictwo

- Mosca L., Manson J.E., Sutherland S.E., Langer R.D., Manolio T., Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for Healthcare Professionals From AHA. *Circulation* 1997; 96: 2468–2482.
- The Sixth Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 6). *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 2413–2446 (tłumaczenie i przedruk: *Med. Prakt.* 1998; 2: 11–31 i 3: 11–33, *Nadciśnienie Tętnicze* 1998; 2: 54–113).
- Staessen J.A., Bieniaszowski L., Brosens J. i wsp.: The epidemiology of menopause and associated cardiovascular disease. W: Stimpel M., Zanchetti A. (red.). *Hypertension after Menopause*. Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York 1997: 21–30.
- Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
- Chambers T. J., Stimpel M., Hatton R.: Role of the renin-angiotensin system in the regulation of bone resorption. W: Stimpel M., Zanchetti A. (red.). *Hypertension after Menopause*. Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York 1997: 77–84.
- Antony I., Lerebours G., Nitenberg A. Angiotensin converting enzyme inhibition restores flow-dependent and cold pressor test-induced dilations in coronary arteries of hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 3115–3122.
- London G. M., Courivau J.-M., Stimpel M. i wsp.: Arterial stiffness and extracellular matrix in ovariectomized female spontaneously hypertensive rats. W: Stimpel M., Zanchetti A. (red.). *Hypertension after Menopause*. Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin, New York 1997: 113–123.
- Fischer G.M., Swain M.L. Effects of estradiol and progesterone on increased synthesis of collagen in atherosclerotic rabbit aortas. *Atherosclerosis* 1984; 54: 177–185.
- Lever A.F., Hole D.J., Gillis C.R. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352: 179–184.
- Wassertheil-Smoller S., Anderson G., Psaty B.M. i wsp. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36: 780–789.
- Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P., Pajak A., Wiecek A., Krupa-Wojciechowska B., Wyrzykowski B. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18(8): 557–562.
- Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. i wsp. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003; 41: 1281–1286.
- Zhuo J.L., Mendelsohn F.A., Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin converting enzyme, AT1 receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension* 2002; 39: 634–638.
- Antony I., Chemla D., Lerebours G., Nitenberg A. Restoration of flow-dependent coronary dilation by ACE inhibition improves papaverine-induced maximal coronary blood flow in hypertensive patients: demonstration that large epicardial coronary arteries are more than conductance vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36(5): 570–576.
- Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M., Strauer B.E. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 220–225.
- Thybo N.K., Stephens N., Cooper A. i wsp. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474–481.
- Asmar R., Topouchian J., Pannier B. i wsp. Pulse wave velocity as endpoint in large scale interventional trial. The COMPLIOR study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 813–818.
- Matsumoto K., Morishita R., Moriguchi A. i wsp. Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model. *Hypertension* 2001; 37: 270–274.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen among 6105 patients with prior stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
- PROGRESS Collaborative Group. Effect of a perindopril-based blood-pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 475–484.
- The EUROPA study. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary

artery disease: randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2003; 362: 782–788.

22. White H.D. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? Commentary. *The Lancet* 2003; 362: 755–757.

23. Brichard S.M., Santoni J.Ph., Thomas J.R., Van De Voorde K., Ketelslegers J.M., Lambert A.E. Long term reduction of microalbuminuria after 1 year of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Diab. Metab.* 1989; 16: 30–36.

24. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P. i wsp. Ace inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J. Cardiovascular. Pharmacol.* 1998; 32: 616–620.

25. Brown N.J., Abbas A., Byrne D., Schoenhard J.A., Vaughan D.E. Comparative effects of estrogen and angiotensin-converting enzyme inhibition on plasminogen activator inhibitor-1 in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 304–309.

26. Fressinaud P., Berrut G., Gallois H. Antihypertensive action, clinical and biological acceptability of perindopril: main results in 23 460 patients with mild to moderate hypertension treated for 6 months in general practice. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 1993; 42: 1–9

27. Brown C.L., Backhouse C.I., Grippat J.C., Santoni J.P. The effect of perindopril and hydrochlorothiazide alone and in combination on blood pressure and on the renin-angiotensin system in hypertensive subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 39: 327–332.

