

Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa

Aleksander Prejbisz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa



WPROWADZENIE

Historia stosowania β -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego sięga już ponad 50 lat. W 1962 roku Black opisał właściwości farmakologiczne pierwszego β -adrenolityku — pronethanolu. Dwa lata później Prichard i Gillam jako pierwsi wykazali skuteczność hipotensyjną propranololu u chorych na nadciśnienie tętnicze. Już 3 lata później, bo w 1967 roku, ukazała się pierwsza polska praca oceniająca skuteczność hipotensyjną propranololu (Baczko, Dąbrowska, Wocial). Choć omawiana grupa leków miała swoje „wzloty i upadki”, obecnie leki blokujące receptory β -adrenergiczne należą do jednych z najczęściej wykorzystywanych preparatów w terapii nadciśnienia tętniczego. Wyniki badania Pol-Fokus wskazują z kolei, że β -adrenolityki są najczęściej stosowane w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI). W niniejszym artykule przedstawiono przypadek chorego, u którego zastosowano w terapii nadciśnienia tętniczego β -adrenolityk i ACEI, a także omówiono pozycję β -adrenolityków oraz połączenia β -adrenolityku i ACEI (na przykładzie skojarzenia bisoprololu i perindoprilu) w odniesieniu do wybranych badań klinicznych, wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku [1–5].

PACJENT Z NIESKUTECZNIE LECONYM NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 56 lat, z nadciśnieniem tętniczym rozpoznany i leczony od roku, zgłosił się do lekarza rodzinnego

na wizytę kontrolną. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano rok wcześniej i rozpoczęto terapię ACEI (ramipril 5 mg). W sporadycznie wykonywanych domowych pomiarach ciśnienia tętniczego w ostatnim okresie wartości mieściły się w zakresie 130–150/80–95 mm Hg.

Chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości. Ojciec pacjenta choruje na nadciśnienie tętnicze, w wieku 68 lat przeżył zawał serca. Chory jest kierownikiem działu obsługi klienta, pracuje średnio 8–9 godzin dziennie, 5 dni w tygodniu, swoją pracę uważa za związaną z dużą odpowiedzialnością i określa ją jako „stresującą”. Pacjent nie stosuje regularnej aktywności fizycznej. Nigdy nie palił tytoniu. Kilka razy w miesiącu wypija ok. 1000–1500 ml piwa.

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym zanotowano następujące parametry: nadwaga (wskaźnik masy ciała 28 kg/m²), obwód pasa — 97 cm, tętno miarowe (92/min), ciśnienie tętnicze w pozycji siedzącej — 142/91 mm Hg (średnia z trzech pomiarów), po 1. i 3. minutach pionizacji odpowiednio — 146/93 mm Hg i 145/93 mm Hg, takie samo na obu kończynach górnych, brak innych nieprawidłowości.

Postępowanie

Choremu zalecono ponowną wizytę lekarską za 2 tygodnie, po wykonaniu domowych pomiarów ciśnienia tętniczego w celu oceny skuteczności leczenia hipotensyjnego w warunkach codziennej aktywności (wykonanie całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego nie było możliwe). Choremu wydano szczegółowe zalecenia dotyczące zasad przeprowadzania domowych pomiarów ciśnienia tętniczego.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksander Prejbisz, Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 3434 346, faks: +48 22 3434 517, e-mail: aprejbisz@ikard.pl

Suplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2017

Wizyta kontrolna po 2 tygodniach

Podczas kolejnej wizyty (2 tygodnie od poprzedniej) ciśnienie tętnicze (wartości średnie z 3 pomiarów) w pozycji siedzącej wynosiło 144/92 mm Hg, a wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych — 154/95 mm Hg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą, wyższe wartości ciśnienia tętniczego stwierdzano w godzinach popołudniowych, we wszystkich pomiarach częstość rytmu serca wynosiła > 80/min).

Zmodyfikowano zatem leczenie pacjenta — odstawił ramipril, włączono do terapii perindopril 5 mg i bisoprolol 2,5 mg, stosowane raz dziennie. Choremu zalecono wizytę kontrolną za 4 tygodnie.

Wizyta kontrolna po 8 tygodniach

Na kolejną wizytę chorych zgłosił się 8 tygodni od poprzedniej. Ciśnienie tętnicze (wartości średnie z 3 pomiarów) w pozycji siedzącej wynosiło 135/87 mm Hg, częstość rytmu serca — 82/min, wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych — 138/87 mm Hg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą). Chory ograniczył dosalanie potraw, zmniejszył ilość wypijanego jednorazowo alkoholu. Zwiększono dawkę perindoprilu i bisoprololu, zastosowano preparat złożony bisoprolol + perindopril (5 mg + 10 mg).

Wizyta kontrolna po 8 tygodniach od modyfikacji leczenia

Na kolejną wizytę chory zgłosił się po 8 tygodniach. Wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach klinicznych wynosiły 130/81 mm Hg (średnia z trzech pomiarów), częstość rytmu serca — 71/min, a wartość ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych — 129/79 mm Hg (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą).

KOMENTARZ

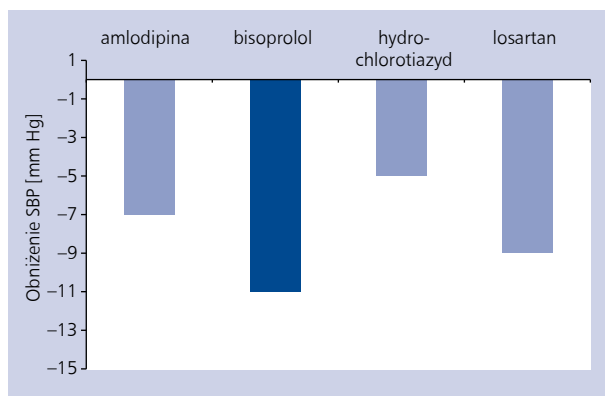
W poniższym komentarzu przede wszystkim omówiono miejsce β -adrenolityków w terapii nadciśnienia tętniczego oraz miejsce skojarzenia β -adrenolityku i ACEI u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez współistniejącej choroby serca.

Skuteczność hipotensyjna β -adrenolityków

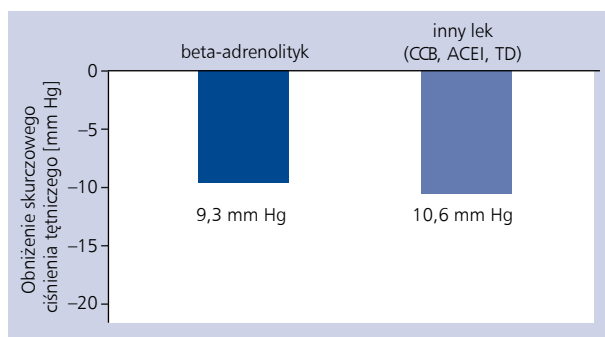
Leki β -adrenolityczne odznaczają się dużą skutecznością hipotensyjną zarówno w monoterapii, i jak w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego.

Warto zwrócić uwagę na interesujące wyniki fińskiego badania znanego pod akronimem GENRES [6], którym objęto 208 mężczyzn chorych na nadciśnienie tętnicze, w wieku 35–60 lat (średni wiek 51 lat) — zaprezentowany w niniejszym artykule pacjent cechował się podobną charakterystyką kliniczną do chorych poddanych badaniu GENRES. Stwierdzono porównywalny efekt hipotensyjny bisoprololu, amlodipiny, hydrochlorotiazidu i losartanu, zarówno w pomiarach klinicznych (ryc. 1), jak i w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego [6].

Interesujące są również wyniki metaanalizy Walda i wsp. [7], w której porównano skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą monoterapii i leczenia skojarzonego.

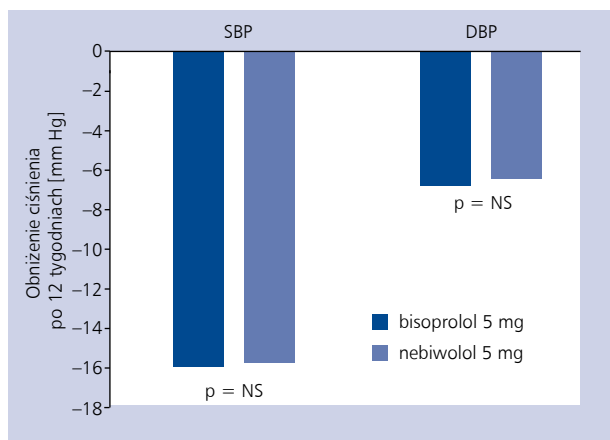


Rycina 1. Badanie GENRES — porównanie skuteczności hipotensyjnej bisoprololu, amlodipiny, hydrochlorotiazidu i losartanu w 4-tygodniowej obserwacji u mężczyzn w wieku 35–60 lat. Obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w pomiarach klinicznych; na podstawie [6]



Rycina 2. Metaanaliza Walda i wsp. — porównanie skuteczności hipotensyjnej β -adrenolityków i antagonistów wapnia (CCB), inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz diuretyków tiazydowych (TD) stosowanych w monoterapii; na podstawie [7]

Do metaanalizy włączono 42 badań, którymi objęto prawie 11 tysięcy chorych. Oceniono skuteczność stosowania czterech grup leków hipotensyjnych w monoterapii (diuretyków tiazydowych, antagonistów wapnia, β -adrenolityków i ACEI), a także skuteczność hipotensyjną w przypadku zwiększenia dawki leku lub dołączenia kolejnego preparatu hipotensyjnego. Wykazano, że stosowanie β -adrenolityków w monoterapii charakteryzuje się porównywalną skutecznością hipotensyjną ze stosowaniem innych grup leków hipotensyjnych (diuretyków, antagonistów wapnia, ACEI) (ryc. 2). Udowodniono też, że dołączenie do któregośkolwiek leku preparatu z innej grupy wiąże się z efektem hipotensyjnym, który w przybliżeniu stanowi sumę efektów hipotensyjnych obu tych leków stosowanych w monoterapii. Stwierdzono również, że podwojenie standardowej dawki leku hipotensyjnego w monoterapii jest związane z 5-krotnie mniej wyrażonym efektem hipotensyjnym w porównaniu z dołączeniem drugiego leku hipotensyjnego do stosowanego już preparatu hipotensyjnego w standardowej dawce [7].



Rycina 3. Badanie NEBIS — wpływ stosowania bisoprololu lub nebiwololu na obniżenie skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego; na podstawie [9]

Należy również zwrócić uwagę na wyniki najnowszej metaanalizy Cochrane [8]. Oceniono w niej skuteczność hipotensyjną β -adrenolityków kardioselektywnych (w tym m.in. bisoprololu). Wykazano, że stosowanie tych leków u chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego średnio o 10/8 mm Hg. Kardioselektywne β -adrenolityki obniżały w porównywalnym stopniu skurczowe i w większym stopniu rozkurczowe ciśnienie tętnicze w porównaniu z diuretykami, ACEI i antagonistami receptora angiotensyny [8]. Omawiając skuteczność hipotensyjną β -adrenolityków kardioselektywnych, trzeba też wspomnieć o badaniu NEBIS [9], do którego włączono 273 chorych na nadciśnienie tętnicze. Wykazano w nim, że bisoprolol (5 mg) i nebiwolol (5 mg) charakteryzują się porównywalnym efektem hipotensyjnym w 12-tygodniowej obserwacji (ryc. 3). Nie stwierdzono również istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych [9].

Beta-adrenolityki w terapii nadciśnienia tętniczego — wytyczne ESH/ESC 2013 i PTNT 2015

W zaleceniach ESH/ESC z 2013 roku uznano, że β -adrenolityki, obok diuretyków, antagonistów wapnia, ACEI oraz antagonistów receptora angiotensyny II „nadają się i są zalecane do rozpoczęcia i kontynuowania leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach” (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności danych A) [1].

W zaleceniach PTNT z 2015 roku uznano, że β -adrenolityki, obok diuretyków, antagonistów wapnia, ACEI oraz antagonistów receptora angiotensyny II należą do leków pierwszego rzutu, „w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych” [5].

Ekspert polscy zalecają stosowanie β -adrenolityków w nadciśnieniu tętniczym u chorych z [5]:

- tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca;

Tabela 1. Stany kliniczne, w których (w leczeniu nadciśnienia tętniczego) należy preferować β -adrenolityki jako leki pierwszego lub drugiego wyboru wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r. [5]

Lek pierwszego wyboru
Choroba niedokrwienna serca
Niewydolność serca (tylko karwedilol, bisoprolol, metoprolol XR/CR, nebiwolol)
Migotanie przedsionków utrwalone
Tachyarytmie
Tętniak rozwarstwiający aorty
Jaskra
Lek drugiego wyboru
Ciąża (preferowany labetalol [trudno dostępny w Polsce], z innych β -adrenolityków tylko metoprolol)
Zaburzenia potencji (tylko nebiwolol)

- objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u osób młodszych;
- współistniejącą niewydolnością serca;
- współistniejącą chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytym zawale serca.

Autorzy wytycznych PTNT z 2015 roku wskazali, że w leczeniu nadciśnienia tętniczego indywidualizacja terapii odgrywa istotną rolę. Zaznaczono, że „ważne znaczenie ma wybór terapii pierwszego rzutu, ze względu na potencjalne korzyści hipotensyjne udokumentowane w dużych badaniach klinicznych w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz zaburzeń metabolicznych w nadciśnieniu tętniczym lub możliwość osiągnięcia dodatkowych korzyści lub uniknięcia działań niepożądanych w przypadku chorób towarzyszących, wynikających ze znajomości farmakologii leków hipotensyjnych”. Zaznaczono również, że „rozpowszechnienie terapii skojarzonej [ok. 85% chorych — przyp. aut.] sprawiło, że zalecenia indywidualizacji terapii hipotensyjnej obejmują również leki drugiego rzutu w określonych sytuacjach klinicznych” (tab. 1) [5].

Beta-adrenolityki w terapii nadciśnienia tętniczego — wybrane stany kliniczne

Autorzy wytycznych ESH/ESC z 2013 roku poświęcili sporo uwagi wielu stanom klinicznym współistniejącym z nadciśnieniem tętniczym. Omówiono różnice w postępowaniu w nadciśnieniu tętniczym, a zwłaszcza możliwość zastosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych. Poniżej podsumowano zalecenia ESH/ESC z 2013 roku dotyczące wybranych stanów klinicznych w odniesieniu do możliwości zastosowania β -adrenolityków [1].

- **Osoby w wieku podeszłym** — w badaniach z randomizacją wykazano korzyści ze stosowania wszystkich głównych grup leków hipotensyjnych, w tym β -adrenolityków;

zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy (włączając w to β -adrenolityki) [1].

- **Cukrzyca** — podsumowano, że „ β -adrenolityki, mimo potencjalnej możliwości pogorszenia wrażliwości na insulinę, w terapii skojarzonej są użyteczne w kontroli ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z chorobą wieńcową oraz z niewydolnością serca” [1].
- **Zespół metaboliczny** — zalecono, by β -adrenolityki stosować jako leki dodatkowe i w małych dawkach [1].
- **Choroba naczyniowo-mózgowa** — zaleca się wszystkie schematy leczenia, pod warunkiem, że są skuteczne hipotensyjnie, w tym również β -adrenolityki [1].
- **Choroby serca** — wskazano na istotne miejsce w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po przebytych zawale serca oraz z niewydolnością serca; są preferowanymi lekami u chorych z objawami dławicy piersiowej; mogą być rozważone w leczeniu objawowym u osób z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową oraz u chorych z ryzykiem wystąpienia *de novo* lub nawrotu migotania przedsionków w przypadku współistnienia niewydolności serca [1].
- **Zwiększona sztywność tętnic** — można stosować lek z dowolnej klasy [1].
- **Choroba tętnic obwodowych** — biorąc pod uwagę wyniki dwóch dużych metaanaliz, posumowano, że „w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych można rozważyć β -adrenolityki, gdyż nie wydaje się, aby ich zastosowanie wiązało się z zaostrzeniem objawów choroby tętnic obwodowych, chociaż konieczna jest staranna obserwacja” [1].

Beta-adrenolityki w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego

W zaleceniach ESH/ESC z 2013 roku szczegółowo omówiono zasady leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego. Do możliwych połączeń lekowych opartych na β -adrenolitykach zaliczono skojarzenie [5]:

- β -adrenolityku i antagonisty wapnia;
- β -adrenolityku i ACEI/antagonisty receptora angiotensyny II.

W zaleceniach PTNT z 2015 roku również dokładnie opisano zasady leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego. Do podstawowych zaliczono następujące połączenia oparte na β -adrenolitykach [5]:

- β -adrenolityk i ACEI;
- β -adrenolityk i antagonistę wapnia.

Jako przydatne połączenie, z pewnymi ograniczeniami, określono skojarzenie β -adrenolityku z diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. Eksperci zwrócili uwagę, że chociaż połączenie to było równie skuteczne jak inne skojarzenia leków w kilku próbach klinicznych w zakresie zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, to w porównaniu z innymi powoduje większą liczbę nowych przypadków cukrzycy [5].

Inhibitory konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego

W prezentowanym przypadku u chorego stosowano ACEI. Zmieniono przyjmowany wcześniej przez pacjenta ramipril na perindopril. Należy również zaznaczyć, że nie wszystkie ACEI charakteryzują się porównywalnym efektem hipotensyjnym i długością trwania tego efektu.

W badaniu Myersa [10] opartym na całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego, wykazano, że zastosowany u przedstawionego chorego ACEI — perindopril — cechuje się istotnym efektem hipotensyjnym zarówno po 6, jak i 24 godzinach od przyjęcia leku, co może wskazywać na jego obejmujący całą dobę czas działania. Udowodniono również, że poszczególne ACEI różnią się między sobą tzw. wskaźnikiem *through-to-peak* (T/P), który pozwala ocenić, czy obniżenie ciśnienia tętniczego obejmuje cały okres doby. Perindopril charakteryzuje się wysokim współczynnikiem T/P mieszczącym się w zakresie 75–100%, natomiast wskaźnik ten nie przekracza 70% w odniesieniu do większości innych preparatów z tej grupy [10].

Warto też zwrócić uwagę na wyniki badania CONFIDENCE [11] — wieloośrodkowego, prospektywnego programu obserwacyjnego, którego celem była ocena skuteczności hipotensyjnej w warunkach codziennej praktyki klinicznej u pacjentów pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych oraz przychodni specjalistycznych. Badaniem objęto 8298 chorych na nadciśnienie tętnicze, zarówno do tej pory nieleczonych (56% badanej grupy), jak i chorych z dotychczas niezadowolająco kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (44%). Pacjenci otrzymywali perindopril przez 12 tygodni. W trakcie obserwacji wykazano istotne zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego o 19/10 mm Hg. Na uwagę zasługuje również podgrupa chorych z wyjściowo wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego (skurczowe > 170 mm Hg), w której uzyskano obniżenie ciśnienia o 36/15 mm Hg [11].

Należy w tym miejscu również wspomnieć o badaniu PREFER [12], do którego włączono 824 chorych na nadciśnienie tętnicze leczonych dotychczas nieskutecznie za pomocą ACEI (w monoterapii lub w terapii skojarzonej). W 3-miesięcznej obserwacji wykazano, że zastąpienie dotychczas nieskutecznego ACEI — perindoprilem (5–10 mg) wiązało się z istotnym obniżeniem ciśnienia tętniczego (o 26/13 mm Hg) i ciśnienia tętna, a także uzyskaniem docelowych wartości ciśnienia tętniczego u prawie połowy chorych [12].

Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC z 2013 roku ACEI należą do głównych grup leków stosowanych przy rozpoczynaniu leczenia hipotensyjnego. Sytuacje, w których bardziej korzystne może być użycie ACEI niż innych grup leków hipotensyjnych, przedstawiono w tabeli 2 [1]. Wybrany preparat ACEI — perindopril — oprócz wysokiej skuteczności hipotensyjnej charakteryzuje się również wykazaniem w badaniach klinicznych wpływem na redukcję śmiertelności.

Omawiając wpływ leczenia ACEI na zmniejszenie śmiertelności u chorych na nadciśnienie tętnicze należy

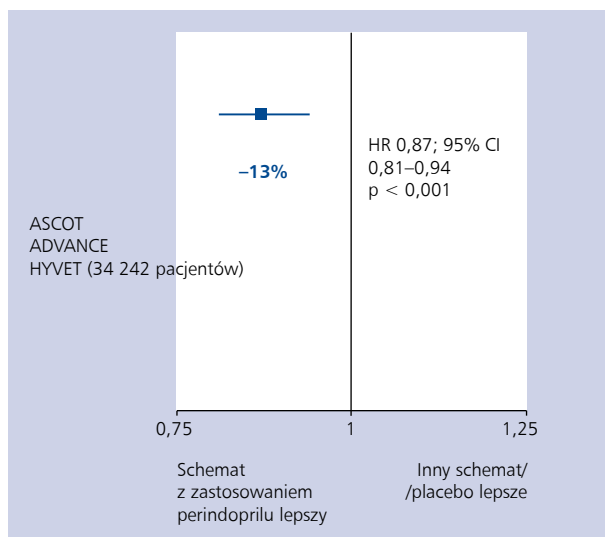
Tabela 2. Stany przemawiające za stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny wg wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)* z 2013 r. [1]

Przerost lewej komory
Bezobjawowa miażdżyca
Mikroalbuminuria
Niewydolność nerek
Przebyty zawał serca
Niewydolność serca
Prewencja migotania przedsionków — rozważenie
Schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz
Choroba tętnic obwodowych
Cukrzyca
Zespół metaboliczny

przywołać wyniki dużej metaanalizy Laury van Vark i wsp. [13]. Wykazano w niej, że terapia ACEI lub sartanami wiąże się z 5-procentową redukcją śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny ($p = 0,032$) oraz z 7-procentowym zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,018$). W osobnej analizie stwierdzono, że leczenie ACEI koreluje z 10-procentową redukcją śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny ($p = 0,004$) oraz z 9,1-procentowym zmniejszeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych ($p = 0,051$). Nie zaobserwowano wpływu sartanów na zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że w omawianej analizie korzystny wpływ stosowania ACEI na redukcję śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny wynikał głównie ze zmniejszenia śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w trzech badaniach z zastosowaniem perindoprilu — ADVANCE, ASCOT i HYVET (ryc. 4) [13].

Skojarzenie β -adrenolityku z ACEI w terapii nadciśnienia tętniczego

Wyniki dużego programu Pol-Fokus, którym objęto 12 375 chorych na nadciśnienie tętnicze pozostających pod opieką lekarzy rodzinnych i specjalistów (kardiologów i hipertensjologów), wskazują, że wśród osób leczonych skojarzeniem dwóch leków hipotensyjnych, najczęściej (35%) stosowanym połączeniem leków hipotensyjnych jest β -adrenolityk i lek hamujący układ renina–angiotensyna. Wśród chorych stosujących 3 leki hipotensyjne β -adrenolityk i lek hamujący układ renina–angiotensyna przyjmowało 63% pacjentów. U większości tych chorych (odpowiednio 73% i 68%) β -adrenolityk był łączony z ACEI. Interesujące jest również to, że wśród osób stosujących dwa i więcej leków hipotensyjnych chorzy, którzy otrzymywali β -adrenolityk, w 92% przyjmowali też lek hamujący układ renina–angiotensyna. Można więc podsumować, że w leczeniu skojarzonym nadciśnienia tętniczego prawie



Rycina 4. Metaanaliza badań van Vark i wsp. z wykorzystaniem leków hamujących układ renina–angiotensyna. Wpływ stosowania schematu obejmującego inhibitor konwertazy angiotensyny (perindopril) na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny; CI — przedział ufności; HR — hazard względny; na podstawie [13]

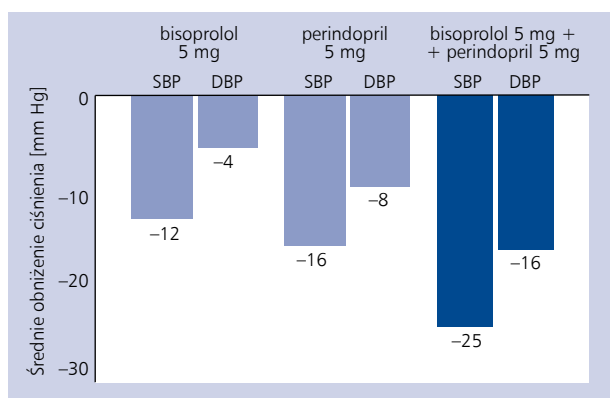
zawsze β -adrenolityk jest stosowany z lekiem hamującym układ renina–angiotensyna (w większości z ACEI) [14, 15].

Powstaje zatem pytanie, dlaczego tak chętnie β -adrenolityki są stosowane w skojarzeniu z ACEI? Z pewnością jedną z głównych przesłanek jest udowodnione działanie kardioprotekcyjne u pacjentów z rozpoznaną chorobą serca — zastosowanie to zostało omówione w artykule dra hab. n. med. Filipa Szymańskiego, zamieszczonym w niniejszym suplemencie do czasopisma „Kardiologia Polska”.

Należy podkreślić, że skojarzenie β -adrenolityków z lekiem hamującym układ renina–angiotensyna charakteryzuje się większą skutecznością hipotensyjną niż stosowanie poszczególnych leków osobno. W rodzimym badaniu Madeja i wsp. [16], któremu poddano chorych na nadciśnienie tętnicze, wykazano wyższą skuteczność hipotensyjną leczenia skojarzonego bisoprololem i perindoprilem niż stosowanie tych leków w monoterapii (ryc. 5). Z kolei w innym, dużym badaniu NAC-MD-01 obejmującym 4161 chorych na nadciśnienie tętnicze potwierdzono skuteczność hipotensyjną skojarzenia β -adrenolityku i leku hamującego układ renina–angiotensyna w postaci preparatu złożonego [17]. Należy przypomnieć, że zarówno bisoprolol, jak i perindopril charakteryzują się 24-godziną skutecznością hipotensyjną.

PODSUMOWANIE

W prezentowanym przypadku zastosowanie u 56-letniego mężczyzny, nieskutecznie leczonego w ramach monoterapii, preparatu złożonego opartego na ACEI i β -adrenolityku wiązało się z poprawą kontroli nadciśnienia tętniczego i uzyskaniem docelowych wartości ciśnienia tętniczego.



Rycina 5. Skuteczność hipotensyjna stosowania bisoprololu i perindoprilu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym; DBP — ciśnienie rozkurczowe; SBP — ciśnienie skurczowe; na podstawie [16]

W wytycznych ESH/ESC z 2013 roku i PTNT z 2015 roku zarówno β -adrenolityki, jak i ACEI zaliczono do podstawowych grup leków hipotensyjnych przy rozpoczynaniu i kontynuacji leczenia hipotensyjnego. Omawiane grupy leków, a także ich skojarzenie mają ugruntowane miejsce w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z chorobą wieńcową, po przebytych zawałach serca lub z niewydolnością serca. W wytycznych PTNT z 2015 roku wskazano, że u osób bez rozpoznanej choroby możliwe jest zastosowanie β -adrenolityków, w tym także w skojarzeniu z ACEI u chorych z tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, a także u pacjentów z objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u osób młodszych. Dostępność omawianego skojarzenia w postaci preparatu złożonego może się z kolei przyczynić do poprawy stopnia stosowania się do zaleceń, który w terapii nadciśnienia tętniczego wciąż jest niezadowalający [1, 5]. W wytycznych PTNT z 2015 roku zwrócono uwagę na zalety stosowania preparatów złożonych:

- „W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych” [5];
- „Stosowanie preparatów złożonych dodatkowo zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego w stosunku do algorytmu monoterapii — terapia skojarzona, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków” [5].

Konflikt interesów: dotyczący udziału w konferencjach i wykładach organizowanych przez: Gedeon Richter, KRKA, Sandoz, Servier.

Piśmiennictwo

- 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.
- Januszewicz A, Prejbisz A. Miejsce beta-adrenolityków o właściwościach naczyniorozszerzających w terapii nadciśnienia tętniczego. Medical Education, Warszawa 2012.
- Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze. Problemy współczesnej terapii w praktyce klinicznej. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Kaplan NM, Victor RG. Kaplan's clinical hypertension. Wolters Kluwer, Philadelphia 2015.
- Tykowski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*, 2015; 1: 1–70.
- Suonsyrja T, Hannila-Handelberg T, Paavonen KJ et al. Laboratory tests as predictors of the antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men: results from the randomized, double-blind, crossover GENRES Study. *J Hypertens*, 2008; 26: 1250–1256.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*, 2009; 122: 290–300.
- Wong GW, Boyda HN, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 3: CD007451.
- Czuriga I, Rieckens I, Bodnar J et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*, 2003; 17: 257–263.
- Myers MG. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 h after dosing. *Perindopril Multicentre Dose-Response Study Group. Can J Cardiol*, 1996; 12: 1191–1196.
- Tsoukas G, Anand S, Yang K. Dose-dependent antihypertensive efficacy and tolerability of perindopril in a large, observational, 12-week, general practice-based study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011; 11: 45–55.
- Ionescu DD. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig*, 2009; 29: 767–776.
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2088–2097.
- Prejbisz A, Klocek M, Gasowski J et al. Trends for beta-blockers use in a large cohort of Polish hypertensive patients: Pol-Fokus study. *Arterial Hypertens*, 2015; 19: 120–128.
- Prejbisz A, Klocek M, Gasowski J et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn*, 2015; 125: 249–259.
- Madej A, Buldak L, Basiak M et al. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009; 47: 686–694.
- Giles TD, Weber MA, Basile J et al. Efficacy and safety of nebivolol and valsartan as fixed-dose combination in hypertension: a randomised, multicentre study. *Lancet*, 2014; 383: 1889–1898.