

# Zastosowanie terapii skojarzonej indapamidem i lekiem z grupy ACEI u pacjentów w wieku podeszłym

## *Applying the indapamide and the ACEI group medicine combination therapy in elderly patients*

Sylwia Ziółkowska<sup>1,2</sup>, Kornelia Kędziora-Kornatowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Geriatrii Szpitala Uniwersyteckiego Nr 1 w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Katedra Patofizjologii, Zakład Zaburzeń Hemostazy w Bydgoszczy

### Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz chorób nerek. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym > 80. roku życia znacząco wzrasta, stąd leczenie hipotensyjne staje się rosnącym problemem w codziennej praktyce geriatrycznej. Zastosowanie indapamidu (w postaci o przedłużonym uwalnianiu) w połączeniu z inhibitorem ACE u chorych w wieku podeszłym jest skuteczne i powiązane z obniżonym ryzykiem zgonu z powodu udaru, zgonu z innej przyczyny, a także zmniejszeniem ryzyka niewydolności serca. (Gerontol Pol 2017; 25; 140-142)

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, pacjent geriatryczny, ACEI, indapamid

### Abstract

Arterial hypertension remains the most important risk factor for cardiovascular and renal diseases. In view of an increasing prevalence with older age and an increasingly aging population, the treatment of elderly patients with arterial hypertension will become increasingly important in daily practice. The hypertension treatment based on indapamide (sustained release), with ACEI, in the very elderly is beneficial and is associated with reduced risks of death from stroke, death from any cause and heart failure. (Gerontol Pol 2017; 25; 140-142)

**Key words:** hypertension, elderly, ACEI, indapamide

Nadciśnienie tętnicze to najistotniejszy czynnik ryzyka przedwczesnego zgonu na świecie. Obecnie szacuje się, że na świecie choruje blisko miliard osób. Liczba pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze w Polsce jest większa o 2% obecnie niż 10 lat temu. Aktualnie choruje około 32% dorosłych Polaków (10,5 mln osób, w tym 9,5 mln w wieku 18-79 lat i prawie 1 mln osób > 80. r.ż.) [1]. Szacuje się, że 3 mln Polaków nie jest świadomych, że chorują na nadciśnienie tętnicze. Częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem. Odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku emerytalnym jest wyższy niż w populacji ogólnej i wynosi 58% [1].

Leczenie nadciśnienia tętniczego w wieku podeszłym odbiega istotnie od terapii osób młodszych. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (The European Society of Hypertension – ESH) zaleca leczenie nadciśnienia tętniczego [2]:

- gdy skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi > 160 mmHg,
- pozostawia do rozważenia (przynajmniej u osób < 80. r.ż.), gdy skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi 140-159 mmHg pod warunkiem, że leczenie hipotensyjne jest dobrze tolerowane oraz utrzymywanie następujących wartości ciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym:
  - u osób powyżej 80. roku życia w dobrym stanie ogólnym z wyjściowym ciśnieniem skurczowym równym lub wyższym 160 mmHg – 140-150 mmHg,
  - u osób z zespołem słabości oraz wielochorobowością każdorazową indywidualizację terapii w oparciu o tolerancję leczenia oraz inne schorzenia towarzyszące,
  - u pacjentów osiagających 80. rok życia należy rozważyć kontynuację dobrze tolerowanego leczenia hipotensyjnego.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych w wieku podeszłym (> 65. r.ż.) i bardzo podeszłym (80 lat i więcej) napotyka często szereg trudności, które utrudniają uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego [3]. Do najczęściej wymienianych zalicza się:

- upośledzenie funkcji poznawczych,
- zaburzoną pracę nerek,
- cukrzycę i zespół metaboliczny,
- uszkodzenia narządowe,
- zwiększone spożycie soli i utrwalone nawyki dietetyczne,
- działania niepożądane leków,
- wtórne nadciśnienie tętnicze,
- depresję i zaburzenia snu,
- zespół obturacyjnego bezdechu sennego,
- dysfunkcje układu autonomicznego.

Przeprowadzone populacyjne badania u pacjentów w podeszłym wieku otrzymujących leki hipotensyjne z różnych grup terapeutycznych nie wykazały różnic w skuteczności leków hipotensyjnych w zależności od wieku. Jednak zgodnie z doświadczeniem klinicznym, przy braku szczególnych wskazań do indywidualizacji terapii, jako leki I rzutu stosuje się diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i dihydropirydynowych antagonistów wapnia, ewentualne połączenie tych dwóch leków. W badaniach pacjentów z najczęstszą formą nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku, izolowanym nadciśnieniem skurczowym (ISH), stosowano najczęściej diuretyki i antagonistów wapnia z możliwością uzupełnienia lekiem blokującym układ RAA, jak leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) [2].

U pacjentów po 80. roku życia dostępne wyniki badań (HYVET) wskazują z kolei, że terapię powinno się rozpoczynać od długodziałającego diuretyku tiazydopodobnego (indapamidu), z ewentualnym dodaniem ACEI [4]. Badanie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) było pierwszym dużym programem klinicznym, w którym oceniono korzyści ze stosowania leków hipotensyjnych u chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku bardzo podeszłym. Do badania włączono 3845 kobiet i mężczyzn w wieku  $\geq 80$  lat z wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego  $\geq 160$  mmHg i rozkurczowego 90-109 mmHg (kryterium to zmieniono w toku badania na  $< 110$  mmHg, tak by włączyć do badania również chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym). Chorych losowo przydzielano do dwóch grup – w jednej leczenie rozpoczynano od indapamidu (preparat o przedłużonym uwalnianiu), następnie w razie nieosiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego dołączano inhibitor ACE; w drugiej grupie chorzy otrzymywali placebo.

Głównym, złożonym punktem końcowym badania był udar mózgu zakończony lub niezakończony zgo-

nem. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego zmniejszyło się o 30% w grupie otrzymującej leki hipotensyjne, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Stwierdzono istotne zmniejszenie częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (o 20%), udaru mózgu zakończonym zgonem (o 39%), zdarzeń związanych z niewydolnością serca zakończonych i niezakończonych zgonem (o 64%) i zdarzeń sercowo-naczyniowych ocenianych łącznie (o 33%).

Kolejnym interesującym wnioskiem wyciągniętym z wyników badania HYVET jest wpływ leczenia na czynności poznawcze. W grupie otrzymującej leczenie hipotensyjne, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, stwierdzono podobne ryzyko występowania otępienia. W przeprowadzonej przez autorów badania metaanalizie obejmującej badanie HYVET i 3 inne badania (PROGRESS, Syst-Eur i SHEP) wykazano, że leczenie hipotensyjne, w porównaniu ze stosowaniem placebo, wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania otępienia o 13% [5].

Ponieważ obserwacja kliniczna w badaniu HYVET nie przekraczała dwóch lat, ciekawym uzupełnieniem badania HYVET staje się badanie Becketta i współpracowników [6]. Udział w tym badaniu wzięło 1712 chorych, którzy ukończyli zasadniczą część badania HYVET i w momencie zakończenia udziału przyjmowali nadal leczenie hipotensyjne lub placebo w podwójnie ślepej próbie. U wszystkich chorych włączonych do dalszej obserwacji – niezależnie od tego czy dotychczas otrzymywali leki hipotensyjne, czy placebo – zastąpiono przyjmowane leki/placebo indapamidem (preparat o przedłużonym uwalnianiu), a następnie w razie konieczności dołączano inhibitor ACE.

Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego (zakończony i niezakończony zgonem udar mózgu) w trakcie przedłużonej obserwacji pomiędzy chorymi, którzy w zasadniczym okresie badania HYVET otrzymywali leczenie hipotensyjne lub placebo. Nie stwierdzono również różnic w częstości występowania zdarzeń związanych z niewydolnością serca i w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wykazano mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowych u chorych otrzymujących w zasadniczym okresie badania HYVET leczenie hipotensyjne, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, odpowiednio o 52% i 81%. Wyniki te potwierdzają i uzupełniają dane otrzymane z wcześniejszej próby klinicznej HYVET. Ograniczeniem obydwu badań jest jednak fakt, że w populacji osób badanych uwzględniono osoby, które „nie były bardzo obciążone chorobami współistniejącymi”, co sprawia, że ekstrapolacja

wyników tych badań w stosunku do wszystkich chorych powyżej 80. roku życia powinna być ostrożna.

Kolejnym aspektem leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym jest problem pacjentów obciążonych dodatkowo cukrzycą typu 2. Prawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego jest głównym czynnikiem wpływającym na spadek mikroalbuminurii u pacjentów w wieku podeszłym z cukrzycą typu 2. Mikroalbuminuria jest silnym i wczesnym predyktorem rozwoju cukrzycowej choroby nerek, a także samodzielnie zwiększa ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W przeprowadzonym badaniu NESTOR wśród 187 pacjentów > 65. roku życia leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy oceniano skuteczność indapamidu w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz enalaprylu [7]. Wśród badanych osób 95 pacjentów otrzymywało indapamid SR w dawce 1,5 mg, a 92 pacjentów otrzymywało enalapryl w dawce 10 mg. O ile wymagała tego sytuacja kliniczna, część pacjentów przyjmowała amlodypinę i/lub atenolol. Mikroalbuminuria (oceniana w stosunku do aktualnego stężenia kreatyniny) zmniejszyła się o 46% w grupie pacjentów przyjmujących indapamid SR i o 47% w grupie chorych przyjmujących enalapryl. Średnie ciśnienie tętnicze uległo obniżeniu o 18% dla pacjentów przyjmujących diuretyk i o 15% dla pacjentów przyjmujących inhibitor konwertazy angiotensyny. Obydwie grupy chorych dobrze tolerowały leczenie i nie obserwowano wpływu terapii na profil glikemii oraz profil lipidowy badanych. Indapamid wykazywał porównywalną z enalaprylem skuteczność w redukowaniu mikroalbuminurii oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy typu 2, co należy uwzględnić w terapii

hipotensyjnej u osób w wieku podeszłym z uwagi na zalecenia stosowania diuretyku tiazydowego, jako leku pierwszego wyboru u tych chorych.

Połączenie leku z grupy ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym, jak indapamid okazało się korzystne u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu ADVANCE wzięło udział łącznie 11 140 pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadciśnieniem. W grupie chorych leczonych indapamidem oraz inhibitorem ACE, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, obserwowano istotne statystycznie ograniczenie rozwoju mikroalbuminurii o 21%, zmniejszenie makroalbuminurii do mikro- lub normoalbuminurii o 16% oraz zmniejszenie ryzyka nasilenia nefropatii o 24%. Główny punkt końcowy badania, jakim były epizody makro- i mikronagiopatyczne został zredukowany o 9% w grupie badanej. Odnotowano również istotne zmniejszenie częstości wystąpienia powikłań nerkowych [8].

Biorąc pod uwagę powyższe dane kliniczne korzystnym rozwiązaniem w terapii osób starszych z nadciśnieniem tętniczym może być połączenie dwóch leków o óżnym mechanizmie działania, jak inhibitor ACE i indapamid. Należy podkreślić jednak, że leczenie hipotensyjne u tych chorych wymaga uwzględnienia odrębności patofizjologicznych wieku podeszłego i bardzo podeszłego i towarzyszących im zmian oraz chorób współistniejących

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

#### Piśmiennictwo

1. <http://gumed.edu.pl> data akt. 03.05.2017
2. Kjeldsen SE, Stenhjem A, Os I i wsp. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Pressure*. 2016;25(6).
3. Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze problemy współczesnej terapii w praktyce klinicznej. Kraków; Med Prakt. 2015;110-97.
4. Nigel S, Beckett ChB, Peters R i wsp. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98.
5. Peters R, Beckett N, Forette F i wsp. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683-9.
6. Beckett N, Peters R, Tuomilehto J i wsp. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;344:d7541.
7. Puig JG, Marre M, Kokot F i wsp. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2007;20 (1):90-7.
8. Patel A, MacMahon J, Chalmers J i wsp; 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;370(9590):829-40.