

Fixní kombinace perindopril/indapamid u nemocných s renální insuficiencí

doc. MUDr. Jitka Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

Renální insuficience je relativně častou komplikací nebo komorbiditou u nemocných s arteriální hypertenzí, a to především ve vyšších věkových kategoriích. U těchto nemocných je dosažení cílových hodnot krevního tlaku obzvláště důležité. Léčba má být založena na blokátoru renin-angiotenzinového systému obvykle v kombinaci s jiným antihypertenzivem. V článku je uvedena kazuistika nemocné, u níž použití fixní kombinace perindopril/indapamid vedlo ke kontrole hypertenze, bylo nemocnou velmi dobře snášeno a nevedlo ke zhoršení renálních funkcí.

Klíčová slova: perindopril, indapamid, fixní kombinace, renální insuficience, arteriální hypertenze.

Fixed combination of perindopril and indapamide in patients with renal insufficiency

Renal insufficiency is a relatively frequent complication or comorbidity in patients with arterial hypertension, particularly in those of older age groups. To achieve target blood pressure levels is of particular importance in these patients. The treatment should be based on a renin-angiotensin system blocker usually in combination with another antihypertensive drug. The article presents a case report of a female patient in whom the use of a fixed combination of perindopril and indapamide resulted in hypertension control, was tolerated very well, and did not result in impaired renal functions.

Key words: perindopril, indapamide, fixed combination, renal insufficiency, arterial hypertension.

Med. praxi 2014; 11(6): 282–283

Úvod

Arteriální hypertenze je velmi časté onemocnění postihující 40 % Čechů ve věku 25–64 let se zřetelným nárůstem prevalence ve vyšších věkových skupinách (v dekadě od 55 do 64 let má hypertenzi 72 % mužů a 65 % žen). Bohužel úspěšné kontroly hypertenze, tedy dosažení cílových hodnot krevního tlaku (TK) se daří pouze u 30 % nemocných (1). Příčiny tohoto neúspěchu mohou být jak na straně pacienta (především nízká adherence k léčbě), tak na straně lékařů (používání chybných nebo sporných lékových kombinací, příliš složitá dávkovací schémata, preskripce nedostatečných dávek antihypertenziv, nedostatečná komunikace s nemocným apod.).

Nemocní s poruchou ledvinových funkcí představují specifickou skupinu: Základem jejich antihypertenzní léčby by měl být vždy blokátor renin-angiotenzinového systému obvykle v kombinaci s jiným antihypertenzivem (2). V první řadě by to mělo být diuretikum nebo blokátor kalciových kanálů. Tento článek předkládá kazuistiku nemocné s renální insuficiencí, u které použití fixní kombinace perindoprilu s indapamidem (Prestarium Neo Combi) vedlo ke kontrole hypertenze a bylo velmi dobře tolerováno.

Kazuistika

Ženě (81 let) byl zjištěn vysoký krevní tlak na běžné kontrole u praktického lékaře, nasa-

zena léčba Lokren (betaxolol) 20 mg 1–0–0, Indap (indapamid) 2,5 mg 1–0–0. Dále nemocná užívala Detralex 2x denně pro chronickou žilní insuficienci. Nemocná měla dále diagnostikovaný diabetes mellitus, doporučen byl dietní režim bez farmakoterapie. Nemocná je nekuřačka, s nadváhou (body mass index 27,3 kg/m²). Fyzikální nález kromě známek žilní insuficience dolních končetin bez pozoruhodností. TK na první návštěvě v naší hypertenzní ambulanci 154/80 mm Hg. Léčba byla zatím ponechána.

Na příští kontrole jsme již měli k dispozici laboratorní výsledky. Byla zjištěna renální insuficience – odhadovaná glomerulární filtrace dle MDRD byla 0,40 ml/s, kreatinin 139 µmol/l, hraniční hodnota celkového cholesterolu 5,06 mmol/l a subklinická hypotyreóza. Při sonografii ledvin byla zjištěna redukce kůry na 10 mm oboustranně, stenóza ledvinových tepen nebyla prokázána. Stav byl uzavřen jako suspektní hypertenzní nefropatie. Vzhledem k postižení ledvin byl betablokátor nahrazen perindoprilem. Pro zjednodušení léčebného schématu jsme zvolili fixní kombinaci perindoprilu s indapamidem (Prestarium Neo Combi) v dávce 5/1,25 mg 1–0–0 a byla zahájena substituční léčba hypotyreózy. Na další kontrole byla hodnota TK obdobná jako při předchozí návštěvě, proto byla dávka Prestaria Neo Combi navýšena na 10/2,5 mg. Při dalších kontrolách jsou již hodnoty TK kontro-

lované (pohybují se od 120–130/70–76 mm Hg), ledvinové testy se nezhoršují.

Diskuze

Tato kazuistika ukazuje použití fixní kombinace perindoprilu a indapamidu v klinické praxi u nemocné s renální insuficiencí. Jaké však máme důkazy o pozitivním vlivu této kombinace na osud nemocného? Kombinace perindopril/indapamid má důkazy o své účinnosti na snížení krevního tlaku a pozitivním vlivu na snížení celkového kardiovaskulárního rizika z velkých randomizovaných mortalitních studií ADVANCE (3) u diabetiků, HYVET (4) u nemocných starších 80 let a PROGRESS (5) u nemocných v sekundární prevenci po cévní mozkové příhodě. Kromě těchto tří stěžejních studií byla publikována řada dalších důkazů o účinnosti kombinace perindoprilu s indapamidem na redukci hmotnosti levé komory srdeční (6), snížení mikroalbuminurie (7), zlepšení vazodilatační koronární rezervy (8) a snížení centrálního krevního tlaku (9). Jen málo lékových kombinací má k dispozici tolik důkazů o své prospěšnosti v různých klinických situacích.

Studie ADVANCE přinesla také podrobnější informace o účinnosti kombinace perindopril/indapamid podle stadia postižení ledvin (10). Ve všech stadiích ledvinového onemocnění byla tato léčba účinná ve všech sledovaných ukazatelích: makrovaskulární komplikace, celková

a kardiovaskulární mortalita, koronární příhody a zhoršení nebo nově získaná nefropatie. Další analýza studie ADVANCE (11) ukázala, že léčba perindoprilem/indapamidem ve srovnání s placebem vedla k redukci renálních komplikací (především nově vzniklé mikroalbuminurie a nově vzniklé makroalbuminurie) o 21 %. Tento efekt byl nezávislý na vstupní hodnotě krevního tlaku. Na druhou stranu, čím nižší byl dosažený TK, tím nižší bylo riziko renálních komplikací (11). Tento výsledek má velký význam, jelikož je dobře známo, že mikroalbuminurie je časnou známkou poškození ledvin. Navíc, přítomnost mikroalbuminurie je spojena s vyšší mortalitou a její redukce je spojena s lepší prognózou.

Problémem léčby hypertenze je také častá nízká adherence k léčbě. Ta je u chronických nemocných obecně velmi nízká. Arteriální hypertenze má navíc „nevýhodu“, že u většiny nemocných dlouho probíhá asymptomaticky, a tedy nemotivuje nemocné k užití léku proto, aby se jim ulevilo. Fixní kombinace léků má oproti jednoduchým léčivým přípravkům výhodu v tom, že redukuje počet užívaných tablet, což vede ke zjednodušení dávkovacího schématu a až o čtvrtinu zvyšuje adherenci k léčbě (12). To je důležité zvláště u komplikovaných nemocných. Pacienti s renální insuficiencí často užívají velké množství léků, není výjimkou 15–20 tablet denně. Snížení počtu užívaných tablet proto nemocní většinou přijímají s velkým vděkem. Roli může hrát i ekonomické hledisko, jelikož užívání fixních kombinací může vést k redukci nákladů na léky. Dobře zvolená kombinace antihypertenziv, jakou je perindopril/indapamid, navíc vede ke vzájemnému zvýšení hypotenzivního účinku a zároveň ke snížení rizika nežádoucích účinků, jmenovitě hyperkalemie, k níž může vést podávání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) i hypokalemie, k níž může vést naopak podávání indapamidu. Navíc, indapamidem snížená intracelulární koncentrace sodíku a vápníku má za následek sníženou vaskulární odpověď na angiotensin II. Naopak perindopril blokuje indapamidem indukovanou aktivaci renin-angiotenzinového systému a sympatiku.

Indapamid má ze všech diuretik nejslabší diuretický efekt a je velmi dobře snášen. To může být vysvětlením italské studie, ve které byla sledována míra ukončení léčby různých antihypertenziv. Bylo zjištěno zaprvé, že míra ukončení léčby indapamidem je nejméně častá ze všech diuretik, a za druhé, že přidání hydrochlorothiazidu k ACEI vede k dvojnásobnému riziku ukončení léčby, zatímco přidání indapamidu k léčbě ACEI riziko ukončení léčby nezvyšuje (13). Indapamid má také výhodnější metabolický profil v porovnání s ostatními diuretiky (14, 15), proto jej můžeme s výhodou použít u nemocných s diabetem mellitem, metabolickým syndromem nebo dyslipidemií. Přestože stále není vyjasněná otázka mechanismu vzniku diabetu mellitu indukovaného thiazidy a především role hypokalemie (16), současný náhled doporučuje užívat sulfonamidová diuretika společně s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo sartany, právě pro snížení rizika hypokalemie. Jediným omezením použití indapamidu jsou nemocní s těžkou renální dysfunkcí (odhadovaná glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73 m²). U nich byl měl být indapamid a ostatní sulfonamidová diuretika nahrazen kličkovým diuretikem (2).

Závěrem lze říci, že fixní kombinace perindoprilu s indapamidem má široké klinické použití a její využití u nemocných s ledvinným onemocněním vede jak ke snížení krevního tlaku, tak k příznivému ovlivnění ledvinných komplikací.

Literatura

1. Cífková R, Bruthans J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. Studie Czech post-MONICA. Cor et Vasa 2011; 53: 220–229.
2. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2013; 31(10): 1925–1938.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. 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): 829–840.

4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358(18): 1887–1898.
5. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358(9287): 1033–1041.
6. Dahlof B, Gosses P, Gueret P, Dubourg O, de SG, Schmieder R, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICCEL study. J Hypertens 2005; 23(11): 2063–2070.
7. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41(5): 1063–1071.
8. Mourad JJ, Hanon O, Devereux JR, Camici PG, Sellier P, Duboc D, et al. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy: a pilot PET study. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2003; 4(2): 94–95.
9. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Mallion JM, Romero R, Rahn KH, et al. Amelioration of arterial properties with a perindopril/indapamide very-low-dose combination. J Hypertens Suppl 2001; 19(4): S15–S20.
10. Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, Woodward M, Zoungas S, Cass A, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Eur Heart J 2010; 31(23): 2888–2896.
11. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2009; 20(4): 883–892.
12. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713–719.
13. Mancía G, Parodi A, Merlino L, Corrao G. Heterogeneity in antihypertensive treatment discontinuation between drugs belonging to the same class. J Hypertens 2011; 29(5): 1012–1018.
14. Kuo SW, Pei D, Hung YJ, Hsieh AT, Wu LY, Hsieh CH, et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens 2003; 16(8): 623–628.
15. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. Am J Cardiol 1996; 77(6): 12b–6b.
16. Agarwal R. Hypertension, hypokalemia, and thiazide-induced diabetes: a 3-way connection. Hypertension 2008; 52(6): 1012–1013.

Článek přijat redakcí: 26. 8. 2014
Článek přijat k publikaci: 29. 10. 2014

doc. MUDr. Jitka Seidlerová, Ph.D.

II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni
Univerzita Karlova v Praze
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň
seidlerovaji@fnplzen.cz