

## KARDIOLOGIA

# SOLO i w DUECIE, czyli diuretyki i blokery u osób starszych

– U pacjenta w starszym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, gdzie w centrum patofizjologii jest usztywnienie aorty i nadciśnienie tętnicze (NT), często mamy do czynienia z nadciśnieniem niskoreninowym. W tej sytuacji długo działający diuretyk tiazydopodobny i długo działająca dihydropirydyna, czyli amlodypina, będą lekami najlepszego wyboru zarówno solo, jak i w duecie – mówi prof. dr hab. n. med. Jerzy Gąsowski z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.

Patofizjologia NT u osób w wieku starszym jest inna niż u osób młodszych. Przeważa usztywnienie dużych tętnic, występuje tendencja do niskiej aktywności reninowej i sodowrażliwości.

## Patofizjologia odmienna niż u chorych w wieku młodszym

– W trakcie starzenia się układu sercowo-naczyniowego dochodzi do stopniowej fizjologicznej przebudowy ściany tętnic, zwłaszcza aorty. Z tego powodu osoba starsza będzie miała wyższe ciśnienie skurczowe i niższe ciśnienie rozkurczowe [ISH – izolowane NT skurczowe – najczęstsza postać nadciśnienia w wieku podeszłym – przyp. red.] oraz duże ciśnienie tętna (PP – różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym) w porównaniu z osobą młodszą, nawet przy podobnym średnim ciśnieniu tętniczym. Widać to w wymiarze populacyjnym – w przedziale wiekowym 50.–59. roku życia ciśnienie rozkurczowe zaczyna spadać, a ciśnienie skurczowe rośnie. Wiąże się to z przyspieszeniem propagacji i powrotu odbitej fali tętna. To jest marker ryzyka sercowo-naczyniowego, nieco niedoceniany, który ma taką wartość jak uszkodzenia narządów docelowych – wyjaśnia prof. Jerzy Gąsowski.

Powikłania NT w starszym wieku to zawał serca, niewydolność serca, nasilenie upośledzenia funkcji nerek, retinopatia, udar mózgu, ale również otępienie. Może to być otępienie naczyniopochodne lub neurodegeneracyjne. – Z badania HY-VET-COG wiemy, że wzrost ciśnienia tętna wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju otępienia. Wzrost ciśnienia tętna powoduje także zwiększenie śmiertelności u osób w starszym wieku z izolowanym skurczowym NT – przypomina prof. Jerzy Gąsowski.

## Labilność ciśnienia zwiększa ryzyko powikłań

Jedną z cech NT u osób starszych jest wspomniana niska aktywność reninowa. – Pojawiły się opinie, że prawdopodobnie na tej podstawie można by próbować dobrać leki. Może warto na przykład stosować diuretyk bądź bloker kanału wapniowego zamiast inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron. Wiemy, że diuretyki, zwłaszcza tiazydopodobne, oraz blokery kanału wapniowego, szczególnie długo działające pochodne dihydropirydynowe, takie jak amlodypina, są bardzo skuteczne w obniżaniu ciśnienia u pacjentów



w starszym wieku. Mogą bowiem preferencyjnie zredukować ciśnienie tętna u chorych obciążonych izolowanym skurczowym NT – mówi prof. Jerzy Gąsowski.

– Z badań wiadomo, że zwiększona labilność ciśnienia tętniczego wiąże się z większym ryzykiem powikłań. Diuretyki tiazydopodobne i długo działające pochodne dihydropirydynowe – w badaniu X-CELLENT opublikowanym w „Hypertension” był to indapamid z amlodypiną – mają największy potencjał stabilizowania tej labilności. Potwierdziły to metaanalizy. Może to być zatem jeden z mechanizmów decydujących o tym, że właśnie te leki są szczególnie korzystne u chorych w starszym wieku – tłumaczy profesor.

## Uwaga na otępienie

Badanie FRAMINGHAM wykazało, że osoby z NT mają większą predylekcję do rozwoju w późniejszym okresie życia otępienia w porównaniu z osobami bez nadciśnienia. To ryzyko jest istotnie zwiększone, jeśli NT nie jest skutecznie leczone. Niektóre leki

”

prof. Jerzy Gąsowski: Duża labilność ciśnienia wiąże się z większym ryzykiem powikłań. Diuretyki tiazydopodobne i długo działające pochodne dihydropirydynowe mają największy potencjał stabilizowania tej labilności

hipotensyjne, np. amlodypina, mogą nieco poprawić pewne miary funkcji poznawczych.

Jedynym badaniem klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym NT u starszych osób, które pokazało zmniejszenie ryzyka rozwoju otępienia jako punktu końcowego, zwłaszcza typu neurodegeneracyjnego, alzheimerowskiego, podczas leczenia izolowanego NT, było badanie Syst-Eur. – Uczestniczący w nim chorzy otrzymywali pośrednio długo działającą pochodną dihydropirydynową – nitrendypinę. Pozwoliło to na zmniejszenie liczby nowych przypadków otępienia o 50 proc. Właściwa interpretacja wyników tego badania jest dość trudna, ponieważ w grupie placebo występowanie przypadków otępienia było na poziomie mniejszym niż zwykle stwierdza się w populacji, w związku z czym być może ci pacjenci byli relatywnie zdrowsi. Z tego powodu trudno przenosić te wyniki wprost na całą populację. Z drugiej strony jest to pewna wskazówka, że blokery kanału wapniowego, zwłaszcza te dłużej działające, będą miały korzystny wpływ

# kanatu wapniowego w leczeniu NT

Iwona Kazimierska

na rozwój otępienia – komentuje prof. Jerzy Gąsowski.

– Wspomniana przeze mnie korzystna modyfikacja wariabilności ciśnienia przez blokery kanału wapniowego może przekładać się na funkcje poznawcze. Wiemy jednocześnie, że diuretyki również mogą odgrywać korzystną rolę, zmniejszając na przykład ryzyko pogorszenia poznawczego mierzonego przy użyciu szeroko stosowanego testu MMSE (Mini-Mental State Examination, potocznie mini-mental) – dodaje ekspert.

## Ochrona przed udarem mózgu

Patrząc na twarde punkty końcowe, dotychczas przeprowadzono tylko cztery badania kontrolowane placebo dotyczące izolowanego nadciśnienia tętniczego skurczowego u pacjentów w starszym wieku. Były to badania, w których chorzy otrzymywali diuretyk tiazydopodobny bądź pochodną dihydropirydyny. Głównym punktem końcowym była redukcja ryzyka względnego udaru mózgu. W badaniu Syst-Eur była ona szczególnie duża i wyniosła 42 proc.

– Mamy również dane z metaanaliz, że blokery kanału wapniowego w porównaniu z innymi lekami szczególnie chronią przed udarem mózgu. Takim lekiem jest amlodypina. Wiemy również, że stosowanie diuretyków tiazydopodobnych chroni przed udarem mózgu, i to niezależnie od profilu metabolicznego chorego. W badaniu SHEP wykazano korzyść w odniesieniu do punktu końcowego, jakim była niewydolność serca. Diuretyk tiazydopodobny zmniejszył częstość jej występowania u pacjentów po zawale serca – mówi prof. Jerzy Gąsowski.

Podczas takiego leczenia należy kontrolować stężenie elektrolitów, ponieważ korzyść z terapii była zdecydowanie mniejsza, gdy dopuszczono do hipokaliemii.

Te wyniki są zbieżne z wynikami badania HYVET, w którym lekiem pierwszego rzutu był diuretyk tiazydopodobny – indapamid. Badanie to wykazało bardzo istotną redukcję ryzyka wystąpienia

niewydolności serca u chorych na NT w wieku starszym.

– Indapamid nie tylko redukuje ryzyko udaru w prewencji pierwotnej, ale również – co wykazano w badaniu PROGRESS – w prewencji wtórnej. Należy pamiętać, że istnieje pewna istotna różnica pomiędzy diuretykami tiazydopodobnymi i tiazydowymi na korzyść tych pierwszych – przypomina prof. Jerzy Gąsowski.

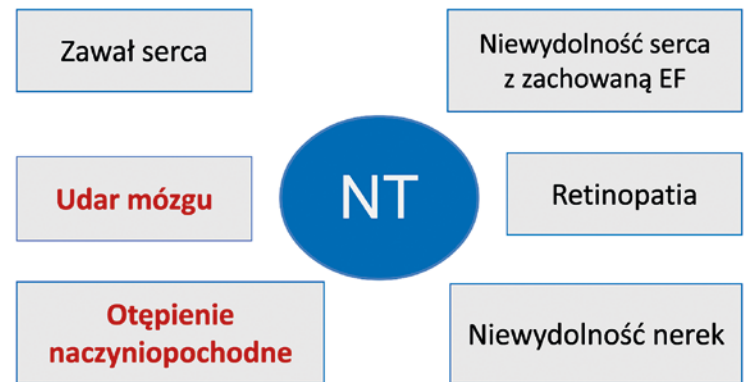
– Łączne stosowanie długo działającego diuretyku tiazydopodobnego, jakim jest indapamid w formułacji SR, i długo działającej pochodnej dihydropirydynowej, czyli amlodypiny, szczególnie skutecznie obniża ciśnienie tętnicze. Należy zauważyć, że kombinacja diuretyku i długo działającej dihydropirydyny lepiej niż inne połączenia redukuje ryzyko zawału serca i udaru mózgu u starszych pacjentów z NT – dodaje ekspert.

## Dlaczego indapamid i amlodypina

Jakie zatem miejsce zajmują długo działające diuretyki tiazydopodobne i pochodne dihydropirydynowe w schemacie leczenia?

– Wychodząc od przesłanek patofizjologicznych poprzez przesłanki pochodzące z badań klinicznych, wiemy, że – o ile nie ma żadnych innych istotnych wskazań do zastosowania leków z pozostałych grup – są one lekami pierwszego rzutu. W leczeniu NT I stopnia, kiedy dopuszczalna jest monoterapia, zalecane jest zastosowanie albo diuretyku tiazydopodobnego, albo długo działającej pochodnej dihydropirydynowej. Jeśli pojedynczy lek nie przynosi skutku bądź od początku istnieje wskazanie do leczenia złożonego (a tak jest, jeżeli w perspektywie tygodni trzeba obniżyć ciśnienie skurczowe do wartości docelowych, o co najmniej 20 mm Hg), to najlepsze dowody ma zastosowanie połączenia diuretyku z inhibitorem kanału wapniowego. W tej sytuacji znów preferowany jest diuretyk tiazydopodobny. Dostępne są dwa leki z tej grupy, najpopularniejszy jest indapamid. Spośród blokerów kanału wapniowego najprawdopodob-

## NT w wieku podeszłym - powikłania



niej najpopularniejsza obecnie jest amlodypina – odpowiada prof. Jerzy Gąsowski.

Wytyczne PTNT wskazują również leki preferowane w pierwszym i drugim rzucie w zależności od stanu klinicznego chorego. W NT u osób starszych, przy braku innych wskazań do zastosowania leków z pozostałych grup, lekami pierwszego wyboru są diuretyki, ze wskazaniem na diuretyki tiazydopodobne, i długo działające pochodne dihydropirydyny. U osób po 80. roku życia na podstawie badania HYVET zaleca się diuretyk tiazydopodobny. W tym badaniu stosowany był indapamid, trzeba jednak pamiętać, że populacja pacjentów w badaniu HYVET była zdrowsza niż nasi pacjenci z nadciśnieniem i w podobnym wieku. Jest on również zalecany w pierwszym rzucie u osób po przebytych udarze mózgu na podstawie badania PROGRESS.

– Należy pamiętać, że każdy lek ma swoje ograniczenia. Zawsze trzeba zwracać uwagę na interakcje z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego, a w starszej populacji jest to szczególnie ważne. Przypomnę, że zarówno indapamid, jak i amlodypina są wydalane głównie przez nerki – zaznaczył prof. Jerzy Gąsowski.

W podsumowaniu profesor przypomina, że diuretyki tiazydopodobne, zwłaszcza najpopularniejszy z nich – indapamid, szczególnie w formułacji o przedłużonym działaniu, mają zdecydowane wskazania do stosowania u pacjentów w starszym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Wynika to z przesłanek patofizjologicznych i z badań klinicznych, również kontrolowanych placebo. Pochodne dihydropirydynowe i blokery kanału wapniowego dobrze wpasowują się w charakterystykę patofizjologiczną i kliniczną pacjentów w wieku starszym z NT.

Tekst jest relacją z wykładu wygłoszonego podczas 9 Ogólnopolskiego Kongresu Starzenia „Pacjent 65+ w codziennej praktyce lekarskiej”, 8–11.06.2021 r., online.



Fot. Michał Lepecki/AG

prof. Jerzy Gąsowski: Kombinacja długo działających inapamidu i amlodypiny lepiej niż inne połączenia redukuje ryzyko zawału serca i udaru mózgu u starszych pacjentów z NT

## Diuretyki tiazydopodobne/ tiazydowe

|                          | indapamid<br>(diuretyk tiazydopodobny) | HCTZ<br>(diuretyk tiazydowy) |
|--------------------------|--|------------------------------|
| skuteczność hipotensyjna | ↑ 54%                                  | vs HCTZ                      |
| czas działania           | 24h                                    | 8h                           |
| Zdarzenia s-n            | udar mózgu                             | -18% (S) vs +3% (NS)         |
|                          | zdarzenia sercowe                      | -22% (S) vs -8% (NS)         |
|                          | niewydolność serca                     | -43% (S) vs -29% (NS)        |
| neutralność metaboliczna | ✓                                      | ✗                            |

Artykuł sponsorowany przez Servier Polska Sp. z o.o.

