

Ελληνική εμπειρία στη χρήση του έτοιμου συνδυασμού Εναλαπρίλης-Νιτρενδιπίνης. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Α. Τσακίρης
Γ. Βυσσούλης
Ε. Καρπάνου
Θ. Μακρής
Κ. Παλέτας
Μ. Παπαβασιλείου
Α. Λαζαρίδης
Δ. Τσαγκαδόπουλος
Κ. Τσιούφης
Χ. Αντωνακούδης
Γ. Στεργίου
Α. Μανώλης
Δ. Αθανασιάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Πολλοί υπερτασικοί χρειάζονται συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή. Ο έτοιμος συνδυασμός δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει πλεονεκτήματα και είναι καθιερωμένος στην κλινική πράξη. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του έτοιμου συνδυασμού εναλαπρίλης + νιτρενδιπίνης (E+N) σε 12 αντιυπερτασικά ιατρεία της χώρας μας. **Μέθοδος και υλικό.** Στη μελέτη πήραν μέρος 169 υπερτασικοί, μέσης ηλικίας 60.7 ± 10.3 έτη, με αναλογία ανδρών-γυναικών 73:96. Η διάρκεια της μελέτης ήταν 3 μήνες. Η ΑΠ μετρήθηκε στην έναρξη (E) της μελέτης και 15, 45 και 90 ημέρες μετά. Αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 149 υπερτασικών που πήραν μόνο το συνδυασμό N+E (8 χρειάστηκαν επιπλέον αντιυπερτασική αγωγή και 11 διέκοψαν τη θεραπεία λόγω συνήθων ανεπιθύμητων δράσεων και 1 λόγω κακής ρύθμισης της ΑΠ). **Αποτελέσματα.** Οι τιμές των παραμέτρων της ΑΠ ήταν: ΣΑΠ, E= 155.0 ± 11.2 , 15 ημέρες= 133.1 ± 29.6 (-21.9), 45 ημέρες= 130.8 ± 44.5 (-24.2) και 90 ημέρες= 129.6 ± 10.8 (-25.4) mm Hg. ΔΑΠ, E= 92.5 ± 7.8 , 15 ημέρες= 80.7 ± 19.0 (-11.8), 45 ημέρες= 78.7 ± 15.9 (-13.7) και 90 ημέρες= 79.5 ± 8.8 (-12.9) mm Hg. Όλες οι τιμές διέφεραν από τις τιμές E στατιστικά σημαντικά ($p < 0.0001$). Σημειώνεται ότι το 86% της μείωσης για τη ΣΑΠ και το 91.5% για τη διαστολική εμφανίστηκαν το πρώτο 15ήμερο της θεραπείας. Ομαλοποίηση της ΑΠ πέτυχαν 81.5% των ασθενών. Η καρδιακή συχνότητα ήταν, E= 73.1 ± 10.6 , 15 ημέρες= 73.7 ± 7.9 , 45 ημέρες= 71.5 ± 22.6 , 90 ημέρες= 72.6 ± 12.0 bpm, ($p = NS$). Οι συχνότερες αιτίες διακοπής (6.5%) ήταν περιφερικά οιδήματα, flushing και ξηρός βήχας. **Συμπεράσματα.** 1. Ο έτοιμος συνδυασμός N+E είναι αποτελεσματικός και ασφαλής. 2. Η αποτελεσματικότητα του εμφανίζεται νωρίς από την έναρξη της θεραπείας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε αντιυπερτασικής αγωγής είναι η πιο παραδεκτή παράμετρος για αύξηση της επιβίωσης και μείωσης των καρδιαγγειακών επιπλοκών.¹ Η ασφάλεια και οι ανεπιθύμητες δράσεις που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, είναι επίσης κύρια παράμετρος που επηρεάζει τη χρήση κάποιας αντιυπερτασικής αγωγής.

Η αποτελεσματικότητα μετριέται ποσοτικά, με τη μείωση της ΑΠ που προκαλείται σε mmHg. Η πιο χρησιμοποιημένη μέθοδος είναι η μείωση της ΑΠ μετά δυο μήνες αγωγής. Επίσης, η αποτε-

λεσματοκότητα μετρείται ποιοτικά. Σε προσωπικό επίπεδο με το αν ο ασθενής ρυθμίστηκε ή όχι ή είναι responder και σε επίπεδο ομάδας, με το ποσοστό των υπερτασικών που ρυθμίζουν την ΑΠ τους, δηλαδή επιτυγχάνουν πιέσεις μικρότερες από 140/90 mmHg. Εάν η αγωγή δεν επιτυγχάνει τους στόχους ρύθμισης της ΑΠ, αλλά η πτώση της ΑΠ σε mmHg είναι μεγαλύτερη ή ίση, για τη ΣΑΠ από 20 mmHg και για τη ΔΑΠ από 10 mmHg, τότε έχουμε την κατηγορία των responders (απαντώντων), οι οποίοι πολλές φορές περιλαμβάνονται στην ποιοτική μέτρηση, αλλά τότε αυτό πρέπει να αναφέρεται.

Ως ασφάλεια ορίζεται η έλλειψη ανεπιθύμητων φαρμακοδυναμικών δράσεων της φαρμακευτικής ουσίας στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού σε σχέση με την έκθεση σε θεραπευτικές δόσεις και πάνω². Πολλοί υπερτασικοί χρειάζονται συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή για να πετύχουν ρύθμιση της ΑΠ. Ο έτοιμος συνδυασμός δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει πλεονεκτήματα και είναι καθιερωμένος στην κλινική πράξη. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του έτοιμου συνδυασμού εναλαπρίλης + νιρενδιπίνης (E+N) σε 12 αντιυπερτασικά ιατρεία της χώρας μας.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ

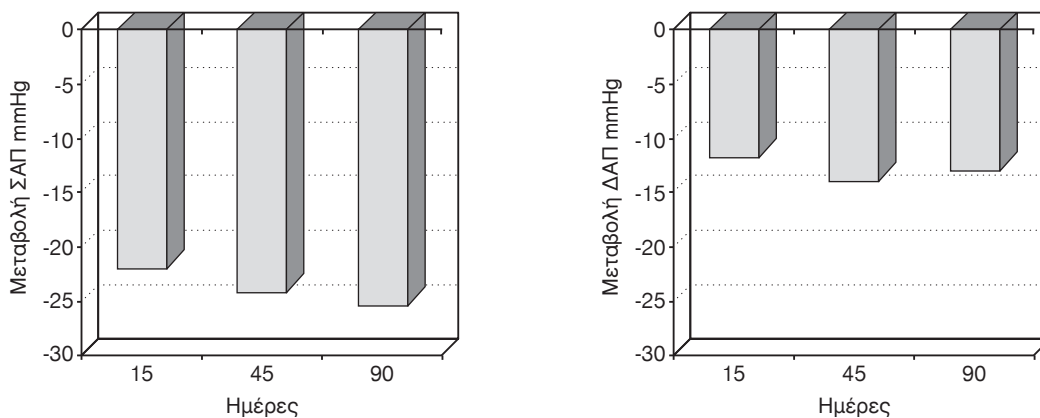
Στη μελέτη πήραν μέρος 169 υπερτασικοί, οι οποίοι σύμφωνα με το υπερτασικό ιατρείο που τους παρακολουθούσε έπρεπε να πάρουν συνδυασμένη αντιυπερτασική αγωγή. Η επιλογή χορήγησης συνδυασμού αναστολέα του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (AMEA) και αναστολέα

ασβεστίου (διυδροπυριδίνη), ήταν επίσης απόφαση του θεράποντος ιατρού. Μεταξύ των υπερτασικών που πήραν τον παραπάνω συνδυασμό 169 πήραν τον έτοιμο συνδυασμό E+N και αυτοί αποτέλεσαν το υλικό της μελέτης. Η μέση ηλικία τους ήταν 60.7 ± 10.3 έτη, με αναλογία ανδρών-γυναικών 73:96. Η διάρκεια της μελέτης ήταν ≥ 3 μήνες. Η ΑΠ μετρήθηκε στην έναρξη (E) της μελέτης και 15, 45 και 90 ημέρες μετά, σύμφωνα με τις συστάσεις για σωστή μέτρηση της ΑΠ. Η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης μελετήθηκε με t-test of dependent samples του στατιστικού πακέτου STATISTICA και ήταν σημαντική για $p < 0.05$. Για τις παραμέτρους που αφορούν τη συμπεριφορά της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας αναλύθηκαν τα αποτελέσματα 149 υπερτασικών που πήραν μόνο το συνδυασμό E+N κατά τη διάρκεια της μελέτης. Από τους υπόλοιπους 20, οι 8 χρειάστηκαν επιπλέον αντιυπερτασική αγωγή και 11 διέκοψαν τη θεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ΣΑΠ μειώθηκε σημαντικά. Οι τιμές της, στις διάφορες περιόδους της μελέτης, ήταν οι ακόλουθες: E= 155.0 ± 11.2 , 15 ημέρες= 133.1 ± 29.6 (-21.9), 45 ημέρες= 130.8 ± 44.5 (-24.2) και 90 ημέρες= 129.6 ± 10.8 (-25.4) mmHg. Όλες οι τιμές διέφεραν από τις τιμές E στατιστικά σημαντικά $p < 0.0001$ (Εικ. 1).

Η ΔΑΠ μειώθηκε επίσης σημαντικά. Οι τιμές στις διάφορες περιόδους της μελέτης ήταν οι ακόλουθες: E= 92.5 ± 7.8 , 15 ημέρες= 80.7 ± 19.0 (-11.8), 45 ημέρες= 78.7 ± 15.9 (-13.7) και 90 ημέρες= 79.5 ± 8.8 (-12.9) mm Hg. Όλες οι τιμές διέφεραν από τις τιμές E στατιστικά σημαντικά



Εικ. 1. Μεταβολή της ΑΠ (ΣΑΠ και ΔΑΠ) κατά τις χρονικές περιόδους της μελέτης. Όλες οι τιμές διέφεραν από την αρχική τιμή στατιστικά σημαντικά, $p < 0,001$.

$p < 0.0001$ (Εικ. 1).

Σημειώνεται ότι το 86% της μείωσης για τη ΣΑΠ και το 91.5% για τη διαστολική εμφανίστηκαν το πρώτο 15ημερο της θεραπείας.

Ομαλοποίηση της ΑΠ (ΑΠ <140/90 mm Hg) πέτυχαν 81.5%.

Η καρδιακή συχνότητα δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι τιμές της, στις διάφορες περιόδους της μελέτης, ήταν οι ακόλουθες: E=73.1±10.6, 15 ημέρες=73.7±7.9, 45 ημέρες=71.5±22.6, 90 ημέρες=72.6±12.0 bpm ($p=NS$).

Τη θεραπεία διέκοψαν κατά την περίοδο παρακολούθησης 11/169 άτομα (6.5%): ένα λόγω αιμόπτυσης που δεν αποδόθηκε στο αντιυπερτασικό φάρμακο και ένα λόγω κακής ρύθμισης της ΑΠ. Στα υπόλοιπα 9 (5.3%) εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες δράσεις που οδήγησαν στη διακοπή και αυτές ήταν: περιφερικά οιδήματα 4 (2.4%, βήχας 2 (1.2%), ερυθρότητα προσώπου (flushing) 1 (0.6%), αίσθημα παλμών 1 (0.6%) και κεφαλαλγία 1 (0.6%).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο αντικειμενικός σκοπός της θεραπείας της ΑΠ είναι η αύξηση της επιβίωσης των υπερτασικών στο επίπεδο των ατόμων με φυσιολογική ΑΠ, με ταυτόχρονη μείωση των επιπλοκών από τα όργανα-στόχους (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό και άλλα) και διατήρηση καλής ποιότητας ζωής.

Ο καλύτερος δείκτης για την επίτευξη των παραπάνω στόχων είναι η όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερη ρύθμιση της ΑΠ. Μείωση της ΣΑΠ κατά 2, 3 και 5 mmHg μειώνει τον κίνδυνο για θάνατο από ισχαιμική καρδιοπάθεια κατά 4, 5 και 9% αντίστοιχα και τον κίνδυνο για θάνατο από εγκεφαλικό κατά 6, 8 και 14% επίσης αντίστοιχα³.

Στην παρούσα μελέτη η μείωση της ΑΠ (ΣΑΠ/ ΔΑΠ) στις περιόδους της μελέτης που μετρήσαμε ήταν για τις 15 ημέρες -21.9/-11.8, για τις 45 ημέρες -24.2/-13.7 και για τις 90 ημέρες -25.4/-12.9 mmHg.

Σε μια μελέτη των de la Sierra και συν⁴ που συνέκρινε σταθερούς συνδυασμούς E+N και λοσαρτάνης+υδροχλωροθειαζίδης, η μείωση της ΑΠ στις 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας για το συνδυασμό E+N ήταν -21.0/-12.1 (ΣΑΠ/ ΔΑΠ) mmHg.

Μεγάλη σημασία εκτός από την απόλυτη πώση της ΑΠ έχει και το ποσοστό των υπερτασικών που ανταποκρίνονται σε κάποια θεραπεία. Στη με-

λέτη μας με το συνδυασμό E+N ρυθμίστηκε (ΑΠ <140/90 mmHg) το 81.5% των συμμετεχόντων. Όμως, το ποσοστό αυτό αφορά στα 149 άτομα που πήραν μόνο το συνδυασμό E+N. Στη μελέτη των de la Sierra και συν⁴ τα ποσοστά ρύθμισης είναι πολύ χαμηλότερα 42.2 για τη ΣΑΠ και 53.2% για τη ΔΑΠ και μόλις 33.3% και για τις δύο. Η χρήση 24ωρης καταγραφής στην επιλογή των υπερτασικών της μελέτης, η χρήση μόνο των τιμών της ΔΑΠ για την είσοδο στη μελέτη και ο μικρός αριθμός υπερτασικών (97 άτομα), θα μπορούσαν να είναι λόγοι για αυτή τη διαφορά. Πλην όμως δεν νομίζουμε ότι είναι επαρκείς. Χρειάζονται επιπλέον εργασίες για να τεκμηριωθεί το ποσοστό ρύθμισης.

Ένα νέο στοιχείο που προέκυψε από τη μελέτη VALUE⁵ είναι το ότι η γρήγορη μείωση της ΑΠ επηρεάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στη μελέτη μας ήδη από το πρώτο 15ημερο της θεραπείας παρατηρήθηκε το 86% της μείωσης για τη ΣΑΠ και το 91.5% για τη ΔΑΠ.

Η καρδιακή συχνότητα, η οποία αποτελεί δείκτη της συμπαθητικής δραστηριότητας, δεν μεταβλήθηκε κατά την περίοδο της μελέτης για τα 149 άτομα που πήραν μόνο το συνδυασμό E+N. Πλην όμως πολλοί από τους ασθενείς που πήραν επιπλέον αγωγή, πήραν β-αναστολέα για να αντιμετωπιστεί και η ταχυκαρδία που παρουσίασαν.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες δράσεις στη μελέτη μας, 9 (5.3%) άτομα διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητων δράσεων. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι ή βαριές παρενέργειες. Στη μελέτη των de la Sierra και συν⁴ παρουσιάστηκαν ανεπιθύμητες δράσεις στο 27.1% των ατόμων που πήραν το συνδυασμό E+N, αλλά μόνο 3/45 (6.6%) διέκοψαν την θεραπεία λόγω αυτών. Σε μια ανασκόπηση⁶ της χρήσης του έτοιμου συνδυασμού E+N, αναφέρεται ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων δράσεων σε ποσοστό 6% σε δύο εργασίες.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με τον έτοιμο συνδυασμό E+N είναι αποτελεσματική, ασφαλής και με γρήγορη μείωση της ΑΠ.

SUMMARY

Tsakiris A, Vyssoulis G, Karpanou E, Makris T, Paltas K, Papavasiliou M, Tsagadopoulos D, Tsioufis K, Antonakoudis C, Stergiou G, Manolis A, Athanasiadis D. The Greek experience of the fixed combination Enalapril/ Nitrendipine. Efficacy and safety. *Arterial Hypertension 2007; 16: 149-152.*

Introduction. Many hypertensive patients need combination therapy to normalize their blood pressure (BP). The fixed combination of two agents provides many advantages and it is widely used in everyday practice. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the fixed combination of Enalapril + Nitrendipine (E+N) in 12 Greek antihypertensive centres. **Material and Methods.** The study comprised 169 hypertensive patients, 73 men and 96 women, with mean age 60.7 ± 10.3 years. The study duration was ≥ 3 months. BP was measured at baseline (B), 15, 45 and 90 days post therapy. During the study period, 8 patients had to add other antihypertensive drugs, 11 discontinued therapy due to side effects, and 1 was excluded because of uncontrolled hypertension. Thus, the findings of 149 patients who received the fixed combination of (E+N) were analysed. **Results.** BP values were, for systolic BP, B= 155.0 ± 11.2 , 15d= 133.1 ± 29.6 (-21.9), 45d= 130.8 ± 44.5 (-24.2) and 90d= 129.6 ± 10.8 (-25.4) mmHg. For diastolic BP they were, B= 92.5 ± 7.8 , 15d= 80.7 ± 19.0 (-11.8), 45d= 78.7 ± 15.9 (-13.7) and 90d= 79.5 ± 8.8 (-12.9) mmHg. All BP values under treatment differed significantly from B ($p < 0.0001$). It must be noted that 86% of SBP and 91.5% of DBP fall was achieved in the first fortnight of treatment. BP normalization was thus achieved in 81.5% of patients. Heart rate values were, B= 73.1 ± 10.6 , 15d= 73.7 ± 7.9 , 45d= 71.5 ± 22.6 and 90d= 72.6 ± 12.0 bpm ($p = \text{NS}$). The most common reasons for therapy discontinuation (6.5%) were pedal oedema, flushing, and dry cough. **Conclusion.** The fixed antihypertensive com-

bination of E+N is efficacious and safe. BP normalization was achieved early under treatment.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Hypertension. JAMA 2003; 42:1206-1252.
2. Guidance for Industry, S7A Safety Pharmacology, Studies for Human, Pharmaceuticals U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ICH, July 2001.
3. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002; 288:1882-8.
4. de la Sierra A, Gil-Extremera B, Calvo C, et al. Comparison of the antihypertensive effects of the fixed dose combination Enalapril 10 mg/ nitrendipine 20 mg vs losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg, assessed by 24-h ambulatory blood pressure monitoring, in essential hypertensive patients. J Hum Hypertens 2004; 18: 215-22.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2022-31.
6. Asif M, Siddiqui A, Plosker GL. Fixed-Dose Combination Enalapril/ Nitrendipine. A Review of its Use in Mild-to-Moderate Hypertension. Drugs 2004; 64:1135-1148.