

Ocena skuteczności hipotensyjnej oraz bezpieczeństwa stosowania leku złożonego walsartanu i amlodipiny w codziennej praktyce klinicznej

Hypotensive effect and safety of fixed-dose combination of valsartan and amlodipine in daily clinical practice

Summary

Background Arterial hypertension is recognized, independent risk factor of cardiovascular diseases. Despite many hypotensive agents, more than 70% of patients with hypertension don't achieve target values of blood pressure. In many patients treatment of hypertension with one drug is generally ineffective. Using combination of hypotensive agents with different mechanisms of action in the same time gives greater chance for reaching satisfactory hypotensive effect and improves compliance. Moreover, simplification of hypotensive therapy to one pill used once a day improves cooperation and compliance. The goal of the study was to evaluate the degree of reaching therapeutic target by the patients using single-pill dual combination therapy of valsartan 160 mg and amlodipine 10 mg.

Material and methods 3228 of patients with primary hypertension were enrolled to the study. Patients were observed in one group which was administered fixed-dose combination of amlodipine and valsartan in daily dose 10 mg/160 mg during 12 weeks.

Results The therapeutic goal (mean SBP < 140 mm Hg and mean DBP < 90 mm Hg or respectively < 130 mm Hg and < 80 mm Hg in patients with diabetes) was observed in 92.3% of patients. During consecutive visits mean SBP was reduced by 28 mm Hg, mean DBP by 13 mm Hg, and heart rate by 4.3 beats/minute.

Conclusions The results have clearly shown the advantages of using single-pill of amlodipine/valsartan 10/160 mg in patients with hypertension. It significantly increased effectiveness of hypotensive treatment and reaching therapeutic target by patients treated before with one drug or combination of the same substances but in separate pills. Change of previous hypotensive therapy to combined pill of amlodipine/valsartan significantly improves cooperation doctor/patient.

key words: combination therapy, hypotensive effect, safety, valsartan amlodipine

Arterial Hypertension 2010, vol. 14, no 4, pages 267–277.

Adres do korespondencji: lek. Paweł Uruski
Katedra i Klinika Hipertensjologii Angiologii i Chorób Wewnętrznych
UM im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (61) 854–90–90, faks: (61) 854–90–86

 Copyright © 2010 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze, które dotyka 1 na 4 osoby na świecie, jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [1]. W Polsce schorzenie to dotyczy około 8,5 mln ludzi, co stanowi około 30% dorosłej populacji [2]. Podwyższone war-

tości ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) zwiększają śmiertelność sercowo-naczyniową oraz wiążą się z częstszym występowaniem zawału serca i udaru mózgu oraz uszkodzeniem nerek [3–5].

Mimo dostępności wielu skutecznych leków hipotensyjnych, według Narodowego Ankietowego Badania Zdrowia i Żywienia (NHANES III, *National Health and Nutrition Examination Survey*) ponad 70% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ma źle kontrolowane BP [6]. W Polsce zaledwie 12,5% pacjentów skutecznie się leczy, a 1/3 pacjentów nie jest świadoma swojej choroby [2].

Patogeneza nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, w mechanizmie indukcji wzrostu BP jest zaangażowanych wiele układów i szlaków. W związku z tym u wielu chorych leczenie nadciśnienia tętniczego pojedynczym lekiem jest często nieskuteczne. Materson i wsp. zauważyli, że leki hipotensyjne o pojedynczym mechanizmie działania były niewystarczające dla uzyskania wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) poniżej 95 mm Hg u 40–60% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [7]. Niska skuteczność monoterapii wynika z pojawienia się mechanizmów kompensacyjnych, które obniżają efekt hipotensyjny. Zważając na wieloczynnikową patogenezę nadciśnienia tętniczego, jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków podwyższa szanse uzyskania pożądanego efektu hipotensyjnego w porównaniu ze zwiększaniem dawki pojedynczego preparatu [8]. Zwiększanie dawki leku wiąże się z nasileniem działań niepożądanych. Przyjmuje się, że podwojenie dawki leku może spowodować nawet dwukrotny wzrost jego działania toksycznego, a tylko około 30-procentowy wzrost efektu terapeutycznego [9]. Zastosowanie leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania, na przykład antagonisty wapnia, sartanu daje większą szansę uzyskania zadowalającego efektu hipotensyjnego [10]. Obowiązujące zalecenia *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2007 roku oraz ich uaktualnienie z 2009 roku i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2008 roku [11–13] podkreślają znaczenie właściwego kojarzenia preparatów hipotensyjnych, zwłaszcza gdy zawodzi monoterapia lub wymagane jest silne działanie hipotensyjne. Dotyczy to w największym stopniu pacjentów ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (nadciśnienie umiarkowane lub ciężkie) lub chorych z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki dużych badań klinicznych potwierdziły, że stosowanie jednego leku hipotensyjnego pozwala na osiągnięcie celu terapeutycznego u niewielkiego odsetka pacjentów. Wykazano w nich, że do osiągnięcia założonego celu terapeutycznego należy równocześnie podawać co najmniej dwa leki hipotensyjne u prawie 90% pacjentów [14–16]. Jak dowodzą wy-

ki badań zastosowanie złożonej terapii hipotensyjnej opartej na kombinacji dwóch leków wpływa korzystnie na stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. Jednak współpraca ta znacznie maleje wraz ze wzrostem liczby przyjmowanych tabletek [17]. W jednym z badań retrospektywnie porównano wytrwałość w stosowaniu terapii przez pacjentów leczonych preparatem złożonym lisinoprilem i hydrochlorotiazydem z grupą chorych leczonych osobnymi preparatami. Po 12 miesiącach terapii leki w preparacie złożonym regularnie przyjmowało o 18,8% pacjentów więcej niż w grupie leczonych dwoma preparatami [18]. Uproszczenie terapii hipotensyjnej do jednej tabletki przyjmowanej raz na dobę poprawia współpracę (*compliance*) oraz wytrwałość w przestrzeganiu zaleceń (*adherence*).

Najnowsze wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego ESH 2009 wskazują na dalsze korzyści w zakresie skuteczności kontroli BP związane z rozpoczęciem terapii hipotensyjnej od terapii skojarzonej, a optymalnie od leków złożonych wykazujących synergistyczny efekt działania [12]. Należy do nich skojarzenie sartanu z antagonistą wapnia, w przypadku którego w wieloośrodkowych badaniach klinicznych wykazano korzyści w zakresie redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Jednym z takich połączeń jest preparat złożony walsartanu i amlodipiny. Antagoniści receptora angiotensyny II (ARBs, *angiotensin II receptor blockers*) należą do najskuteczniejszych leków obniżających BP, a jednocześnie charakteryzują się doskonałym profilem tolerancji, porównywalnym z placebo. Walsartan jest silnym, wysoce selektywnym antagonistą angiotensyny II na poziomie receptora AT₁ [19]. Selektywne zablokowanie wiązania angiotensyny II z receptorem AT₁ ma miejsce w wielu tkankach, także w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych oraz w nadnerczach. Walsartan blokuje wazokonstrykcyjne działanie angiotensyny II i wydzielanie aldosteronu przez co wpływa na obniżenie BP. Antagoniści wapnia wiążą się z jednym z kanałów wapniowych, zmieniając jego funkcjonowanie, co w efekcie objawia się zmniejszeniem liczby jonów wapnia przenoszonych do wnętrza komórki. Amlodipina należąca do pochodnych 1,4-dihydropirydyny działa silnie wybiórczo na komórki mięśni gładkich w ścianie naczyń przy jednoczesnym znikomym wpływie na komórki miokardium [20]. Jej główne działanie hipotensyjne jest oparte na obniżeniu oporu naczyniowego poprzez rozszerzenie naczyń.

Przeprowadzone badanie miało na celu ocenę stopnia osiągnięcia celu terapeutycznego przez pacjentów stosujących preparat złożony z walsartanu 160 mg i amlodipiny 10 mg w warunkach codziennej praktyki lekarskiej u pacjentów ambulatoryjnych.

Tabela I. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania**Table I.** Inclusion and exclusion criteria

| Kryteria włączenia |
|--|
| Pierwotne nadciśnienie tętnicze |
| Wiek powyżej 18 lat |
| Nieosiąganie celu terapeutycznego, mimo stosowania leczenia hipotensyjnego |
| Leczenie amlodipiną lub walsartanem w monoterapii lub amlodipiną i walsartanem podawanymi w osobnych tabletkach w terapii złożonej |
| Rekomendacja przez lekarza prowadzącego zastosowania preparatu złożonego amlodipina/walsartan 10/160 mg |
| Zgoda pacjenta na udział w badaniu |
| Kryteria wykluczenia |
| Ciąża lub planowanie zajścia w ciążę |
| Ciężkie zaburzenia wątroby, marskość żółciowa lub cholestaza |
| Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) lub dializa |
| Nietolerancja któregokolwiek składnika preparatu złożonego amlodipina/walsartan |

GFR (*glomerular filtration rate*) — wskaźnik przesączania kłębuszkowego

Materiał i metody

Do badania włączono 3228 pacjentów w wieku powyżej 18 lat leczonych ambulatoryjnie z powodu pierwotnego nadciśnienia tętniczego, dla których ze względów medycznych lekarze prowadzący podjęli, niezależną od włączenia do badania, decyzję o zmianie leczenia z monoterapii amlodipiną lub walsartanem lub terapii złożonej z amlodipiny i walsartanu podawanych w osobnych tabletkach, na leczenie preparatem zawierającym kombinację 10 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu. Pacjentów biorących udział w badaniu oceniano podczas pierwszej, wstępnej wizyty pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia (tab. I). W przypadku każdego pacjenta przed włączeniem do badania uwzględniono ostrzeżenia i przeciwwskazania wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Exforge.

Pacjenci z nadciśnieniem byli obserwowani w jednej grupie przyjmującej preparat złożony amlodipiny i walsartanu w dawce dziennej 10 mg/160 mg (Exforge firmy Novartis) przez około 12 tygodni, podczas których zarejestrowano co najmniej 3 wizyty. W trakcie badania pacjenci nie przyjmowali innych leków hipotensyjnych; jeśli zaszła taka potrzeba, na ostatniej wizycie włączano pacjentom lek z grupy diuretyków. W miarę możliwości ocena pacjentów w czasie badania była wykonywana przez tę samą osobę, o tej samej porze dnia podczas każdej wizyty. Zgodnie z wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego i potrzebami określonymi przez lekarza prowadzącego po 2–4 tygodniach od pierwszej wizyty odbywała się druga wizyta pacjenta, a następnie po 2–3 miesiącach odbywała się wizyta końcowa.

Badanie zostało przeprowadzone jako nieinterwencyjne, obserwacyjne, niekontrolowane, prospective, wielośrodkowe, zgodnie z definicją „badań nieinterwencyjnych” opublikowaną w Dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady Europy 2001/20/EC z dnia 4 kwietnia. Podczas każdej z wizyt oceniano:

- wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) i DBP;
- czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego określone na podstawie wytycznych PTNT;
- masę ciała, obwód talii i wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*);
- wystąpienie działań niepożądanych.

W trakcie badania oceniano zmienność niektórych parametrów laboratoryjnych, takich jak: stężenie glukozy, sodu, potasu, mocznika i kreatyniny oraz odsetka hemoglobiny glikowanej. W związku z tym, że ich oznaczenie nie było obligatoryjne, analizie poddano dane tych pacjentów, którym oznaczono poszczególne parametry na wszystkich trzech wizytach.

W badaniu oceniano odsetek pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego preparatem złożonym amlodipina/walsartan 10/160 mg osiągających cel terapeutyczny, zdefiniowany jako średnie SBP poniżej 140 mm Hg oraz średnie DBP poniżej 90 mm Hg lub odpowiednio mniej niż 130 mm Hg i mniej niż 80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą, w 8. tygodniu leczenia w codziennych warunkach — cel pierwszorzędowy oraz redukcję średniego SBP i DBP, w 12. tygodniu leczenia — cel drugorzędowy.

Uzyskane wyniki poddano komputerowej analizie statystycznej. Do oceny zmienności badanych pa-

Tabela II. Charakterystyka grupy badanej**Table II.** Baseline characteristics of the patients

| | Grupa badana | Kobiety | Mężczyźni |
|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Liczebność | 2981 | 1277 | 1704 |
| Wiek (lata) | 55,1 ± 11,9 | 57,4 ± 11,6 | 53,4 ± 11,8 |
| Wzrost [cm] | 171,6 ± 9,0 | 164,0 ± 5,7 | 177,3 ± 6,3 |
| Masa ciała [kg] | 84,4 ± 13,9 | 75,4 ± 11,3 | 91,2 ± 11,6 |
| Obwód talii [cm] | 94,8 ± 14,0 | 88,9 ± 13,7 | 99,2 ± 12,6 |
| BMI [kg/m ²] | 28,6 ± 3,8 | 28,1 ± 4,4 | 29,0 ± 3,3 |
| Częstość akcji serca [ud./min] | 76,7 ± 10,5 | 76,7 ± 11,2 | 76,7 ± 9,8 |
| SBP [mm Hg] | 158,5 ± 12,9 | 158,0 ± 12,7 | 158,9 ± 13,0 |
| DBP [mm Hg] | 93,2 ± 7,6 | 92,8 ± 7,4 | 93,5 ± 7,7 |

Wyniki podano jako średnią ± SD; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

rametrów między kolejnymi trzema wizytami użyto testu ANOVA Friedmana. Ocenę istotności różnic w osiągnięciu celu terapeutycznego między wizytami przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu znaków. Za granicę istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Do badania włączono 3228 pacjentów, analizie statystycznej poddano dane pochodzące od 2981 pacjentów, w tym 1277 kobiet i 1704 mężczyzn, którzy zgłosili się na wszystkie trzy wizyty. W tabeli II przedstawiono charakterystykę grupy badanej z podziałem na płeć. Przed włączeniem do badania walsartan stosowało 1668 pacjentów (56,0%), średnio przez 516 dni, głównie w dawkach 160 mg i 80 mg (odpowiednio 56,6% i 38,2%) (tab. III). Amlodipi-

nę stosowano u 1951 chorych (65,4%), średnio przez 998 dni, najczęściej w dawkach 5 mg i 10 mg (odpowiednio 47,6% i 45,8%) (tab. IV). U 639 pacjentów (21,4%) zastosowano leczenie skojarzone. Najczęściej stosowanymi schematami było połączenie 5 mg amlodipiny i 80 mg walsartanu (183 pacjentów), 10 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu (167 pacjentów) oraz 5 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu (126 pacjentów). Cel terapeutyczny (średnie SBP < 140 mm Hg oraz średnie DBP < 90 mm Hg lub odpowiednio < 130 mm Hg i < 80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą) zanotowano u 74,4 % pacjentów w czasie drugiej wizyty i u 92,3% pacjentów na trzeciej wizycie, istotność zmiany potwierdza nieparametryczny test znaków ($Z = 20,5$, $p < 0,001$). W przypadku pacjentów, u których nie osiągnięto celu leczenia, jako przyczynę niepowodzenia na drugiej wizycie najczęściej odnotowywano zbyt krótki czas leczenia (18,1%) i zbyt małą redukcję BP (14,0%) zaś na trzeciej wizycie zbyt małą redukcję BP (6,1%) i brak współpracy pacjenta (3,0%) (tab. V). W czasie kolejnych wizyt obser-

Tabela III. Dawki walsartanu stosowane przed włączeniem do badania**Table III.** Doses of valsartan used by patients before the study

| Dawka walsartanu | Liczba pacjentów | Odsetek wszystkich |
|------------------|------------------|--------------------|
| 40 mg | 59 | 2,0% |
| 80 mg | 637 | 21,4% |
| 120 mg | 25 | 0,8% |
| 160 mg | 944 | 31,7% |
| 200 mg | 2 | 0,1% |
| 240 mg | 1 | 0,0% |

Tabela IV. Dawki amlodipiny stosowane przed włączeniem do badania**Table IV.** Doses of amlodipin used by patients before the study

| Dawka amlodipiny | Liczba pacjentów | Odsetek wszystkich |
|------------------|------------------|--------------------|
| 2,5 mg | 63 | 2,1% |
| 5 mg | 928 | 31,1% |
| 7,5 mg | 66 | 2,2% |
| 10 mg | 894 | 30,0% |

Tabela V. Przyczyny niepowodzenia terapii na wizycie końcowej**Table V.** Causes of BP's bad control on the last visit

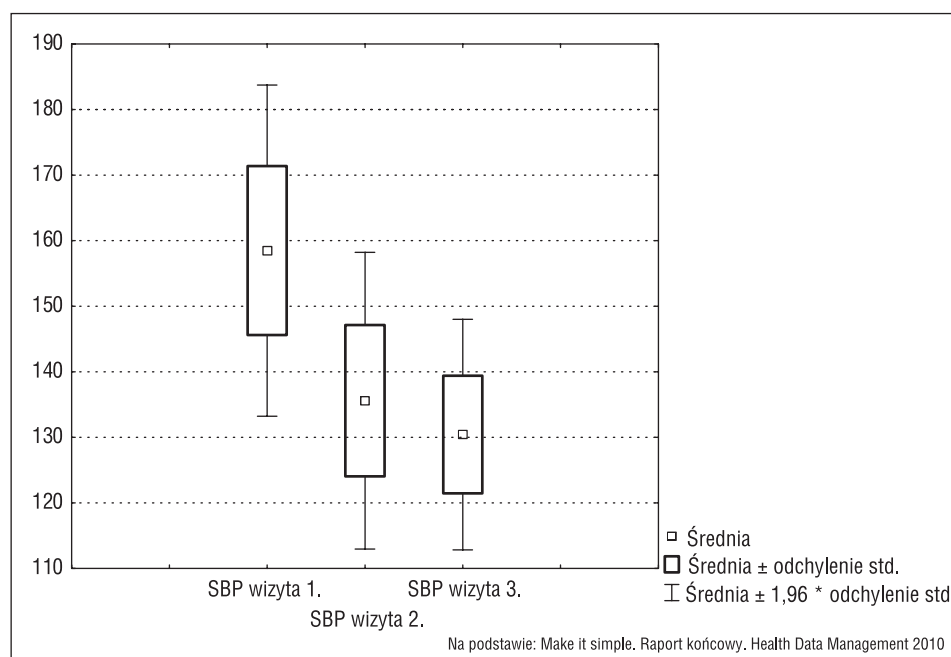
| | |
|---------------------------|------|
| Zbyt krótki czas leczenia | 1,4% |
| Zbyt mała redukcja BP | 6,1% |
| Brak współpracy pacjenta | 3,0% |
| Odstawienie leku | 0,5% |
| Inne | 0,2% |

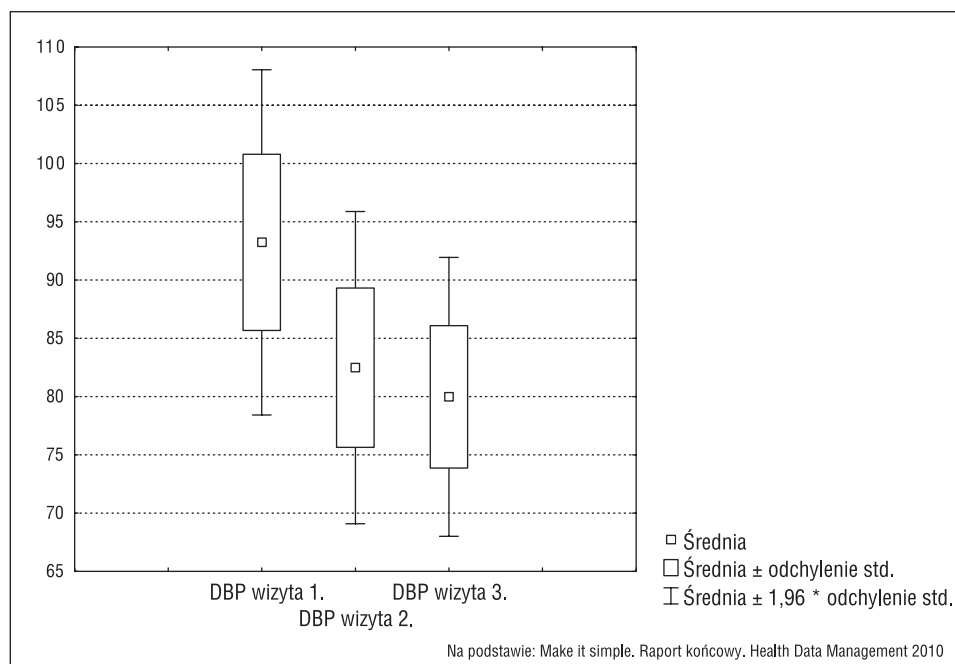
BP (blood pressure) — ciśnienie tętnicze

wowano sukcesywną redukcję SBP, DBP i częstości akcji serca. Od pierwszej do trzeciej wizyty średnie SBP obniżyło się o 28 mm Hg, średnie DBP o 13 mm Hg, a częstość akcji serca o 4,3 uderzenia/min. Podczas pierwszej wizyty, mimo leczenia hipotensyjnego, średnie SBP wyniosło 158,5 mm Hg, po włączeniu preparatu amlodipina/walsartan istotnie obniżyło się do 135,6 mm Hg na drugiej wizycie i 130,4 mm Hg na wizycie trzeciej ($p < 0,001$) (ryc. 1). Średnie DBP istotnie obniżało się na poszczególnych wizytach i wyniosło 93,2 mm Hg, 82,5 mm Hg, 80,0 mm Hg odpowiednio dla pierwszej, drugiej oraz trzeciej wizyty ($p < 0,001$) (ryc. 2). Średnia częstość akcji serca podczas kolejnych wizyt ulegała istotnej redukcji, 76,7 uderzeń/min na pierwszej wizycie, 73,3 uderzeń/min na drugiej wizycie oraz 72,4 uderzeń/min na trzeciej wizycie

($p < 0,001$) (tab. VI). W czasie przyjmowania preparatu złożonego amlodipina/walsartan zaobserwowano zmianę klasyfikacji nadciśnienia tętniczego. Wyraźnie zaznaczyło się przesunięcie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1., 2. i 3. stopnia do grupy pacjentów z BP prawidłowym lub wysokim prawidłowym. Podczas pierwszej wizyty łączny odsetek pacjentów z BP prawidłowym i wysokim prawidłowym wyniósł 1,7%, podczas gdy podczas trzeciej wizyty — 83,1%.

Podczas każdej z wizyt określano stopień ryzyka sercowo-naczyniowego uczestników badania. Parametry służące do jego oceny wybrano na podstawie wytycznych PTNT z 2008 roku. Najczęściej występującym czynnikiem ryzyka podczas pierwszej wizyty w badanej grupie była dyslipidemia, którą stwierdzono u 70,6% pacjentów, kolejnymi palenie tytoniu (48,8%) i otyłość brzuszna (40,1%). Jedna trzecia pacjentów była obciążona w wywiadzie rodzinnym, jedna czwarta miała chorobę serca, a u ponad 17% stwierdzono zespół metaboliczny i cukrzycę. Rozkład czynników ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe i choroby uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego u pacjentów włączonych do badania przedstawiono w tabeli VII. W trakcie trwania badania zaobserwowano zmienność rozkładu stopni ryzyka sercowo-naczyniowego wynikającą ze zmian średniego BP oraz masy ciała (tab. VIII) odnotowywanych w czasie kolejnych wizyt. Na trzeciej wizycie

**Rycina 1.** Zmiana SBP na kolejnych wizytach**Figure 1.** Changes of SBP during the study



Rycina 2. Zmiana DBP na kolejnych wizytach

Figure 2. Changes of DBP during the study

Tabela VI. Zmiana częstości akcji serca, SBP i DBP na poszczególnych wizytach

Table VI. Changes of heart rate, SBP and DBP during the study

| | Wizyta 1. | Wizyta 2. | Wizyta 3. | Wartość p |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Czynność akcji serca [ud./min.] | 76,7 | 73,3 | 72,4 | < 0,001 |
| SBP [mm Hg] | 158,5 | 135,6 | 130,4 | < 0,001 |
| DBP [mm Hg] | 93,2 | 82,5 | 80,0 | < 0,001 |

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

w porównaniu z pierwszą wzrósł odsetek pacjentów z przeciętnym (4,2% v. 0,1%) i niskim (21,1% v. 3,7%) stopniem ryzyka, zaś zmniejszył się z umiarkowanym (17,8% v. 22,2%), wysokim (21,2% v. 34,1%) i bardzo wysokim (35,6% v. 39,9%) (ryc. 3). Podczas badania zaobserwowano również istotne obniżenie stężenia glukozy (5,7 v. 5,3 mmol/l, $p < 0,001$), mocznika (8,6 v. 7,7 mmol/l, $p < 0,001$), kreatyniny (93,3 v. 89,4 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$), sodu (140,9 v. 140,6 $p = 0,004$) i odsetka hemoglobiny glikowanej A_{1c} (5,8 v. 5,5, $p < 0,001$) (tab. IX).

Efektywność leczenia preparatem złożonym amlodipiny/walsartanu została oceniona przez lekarzy jako dobra i bardzo dobra w przypadku 93,1% pacjentów podczas drugiej wizyty i 97,2% pacjentów podczas trzeciej wizyty (ryc. 4). Współpracę lekarz-pacjent w 91,5% podczas drugiej wizyty oceniono dobrze i bardzo dobrze. Odsetek ten na trzeciej wizycie wzrósł do 94% (ryc. 5). Stosowanie leku prze-

rwano u 10 pacjentów po drugiej wizycie i u 23 pacjentów po trzeciej wizycie. Na drugiej wizycie zgłoszono nieciężkie działania niepożądane w przypadku 5 pacjentów (obrzęki kończyn dolnych, kołatanie serca, zawroty głowy), zaś podczas trzeciej wizyty zgłoszono nieciężkie działania niepożądane u 6 pacjentów (obrzęki kończyn dolnych, wysypka i koszmary).

Dyskusja

Wyniki przeprowadzonego badania jednoznacznie pokazują korzyści płynące ze stosowania preparatu złożonego amlodipina/walsartan 10/160 mg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Obie składowe preparatu są bardzo dobrze przebadanymi substancjami o udowodnionej skuteczności hipotensyjnej. Wielokrotnie dowodzono ich właściwości redu-

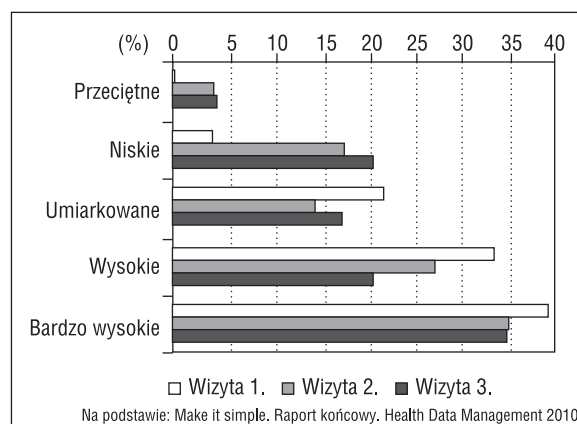
kujących BP zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu, przeprowadzonym wśród pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym Philipp i wsp. wykazali działanie hipotensyjne amlodipiny i walsartanu w monoterapii oraz terapii skojarzonej *v.* placebo. Badanie składało się

z dwóch elementów, w pierwszej części ochotnikom podawano amlodipinę w dawce 2,5 lub 5 mg raz na dobę, walsartan 40–320 mg raz na dobę, kombinację amlodipiny 2,5 lub 5 mg z walsartanem 40–320 mg raz na dobę lub placebo, w drugiej części badania pacjentów randomizowano do grup amlodipiny 10 mg raz na dobę, walsartanu 160 mg lub 320 mg raz na dobę, amlodipiny 10 mg z walsartanem 320 mg raz na dobę lub placebo. Leczenie skojarzone powodowało istotną redukcję SBP i DBP z wyjątkiem kombinacji z najmniejszą dawką amlodipiny

Tabela VII. Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe i choroby uwzględniane w ocenie ryzyka wystąpienia epizodu sercowo-naczyniowego

Table VII. Baseline characteristics of risk factors of cardiovascular events

| Czynnik ryzyka | Liczba pacjentów | Odsetek wszystkich |
|--|------------------|--------------------|
| Dyslipidemia | 2105 | 70,6% |
| Palenie tytoniu | 1456 | 48,8% |
| Otyłość brzuszna | 1196 | 40,1% |
| Przerost lewej komory | 1110 | 37,2% |
| Wiek | 1026 | 34,4% |
| Obciążony wywiad | 1000 | 33,5% |
| Choroba serca | 762 | 25,6% |
| Zespół metaboliczny | 534 | 17,9% |
| Cukrzyca | 518 | 17,4% |
| Wysokie ciśnienie tętna | 478 | 16,0% |
| Nieprawidłowa tolerancja glukozy | 427 | 14,3% |
| Choroba naczyń obwodowych | 329 | 11,0% |
| Miażdżycy | 265 | 8,9% |
| Choroba naczyń mózgowych | 235 | 7,9% |
| Podwyższone stężenie kreatyniny | 111 | 3,7% |
| Wskaźnik kostka–ramię < 0,9 | 59 | 2,0% |
| Zaawansowana retinopatia | 30 | 1,0% |
| Niski klirens kreatyniny | 26 | 0,9% |
| Choroba nerek | 23 | 0,8% |
| Nieprawidłowy stosunek albumina/kreatynina | 20 | 0,7% |



Rycina 3. Zmiana ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów uczestniczących w badaniu

Figure 3. Changes of cardiovascular risk factors in patients

Tabela VIII. Zmiana masy ciała, obwodu brzucha i wskaźnika masy ciała na poszczególnych wizytach

Table VIII. Changes of weight, waist circumference and body mass index during the study

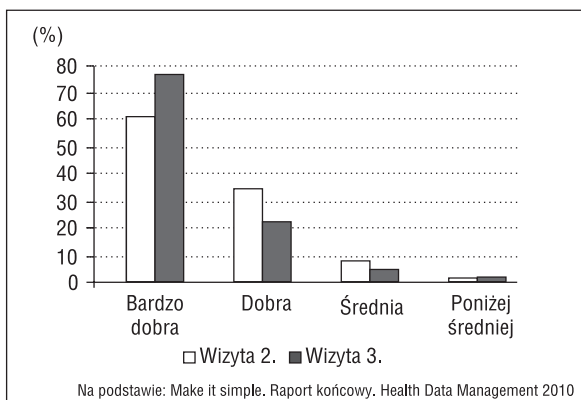
| | Wizyta 1. | Wizyta 2. | Wizyta 3. |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Masa ciała [kg] | 84,44 | 83,53 | 83,48 |
| Obwód talii [cm] | 94,76 | 93,01 | 92,92 |
| BMI [kg/m ²] | 28,61 | 28,32 | 28,30 |

BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała

Tabela IX. Zmiana parametrów laboratoryjnych na poszczególnych wizytach

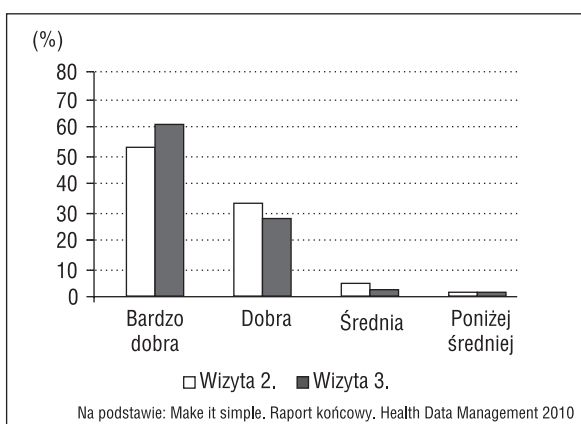
Table IX. Changes of laboratory investigations during the study

| | Wizyta 1. | Wizyta 2. | Wizyta 3. | Wartość p | Liczba pacjentów |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------|
| Mocznik [mmol/l] | 8,6 | 8,4 | 7,5 | < 0,001 | 376 |
| Kreatynina [μmol/l] | 93,3 | 87,6 | 89,4 | < 0,001 | 525 |
| Sód [mmol/l] | 140,9 | 140,4 | 140,6 | 0,004 | 580 |
| Potas [mmol/l] | 4,0 | 4,0 | 4,0 | NS | 641 |
| Glikemia [mmol/l] | 5,7 | 5,3 | 5,3 | < 0,001 | 712 |
| Hemoglobina glikowana A _{1c} (%) | 5,8 | 5,9 | 5,5 | < 0,001 | 139 |



Rycina 4. Efektywność leczenia w ocenie lekarza na 2. i 3. wizycie

Figure 4. Effectiveness of treatment during 2 and 3 visit evaluated by doctors



Rycina 5. Współpraca pacjentów w ocenie lekarza na 2. i 3. wizycie

Figure 5. Compliance of patients during 2 and 3 visit evaluated by doctors

(2,5 mg) w porównaniu z monoterapią każdym z tych leków i placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był obrzęk kończyn dolnych, jednak w terapii skojarzonej zdarzał się on rzadziej niż w przypadku monoterapii amlodipiną (5,4% v. 8,7%, $p = 0,014$), częściej niż w monoterapii walsartanem (5,4% v. 2,1%, $p < 0,01$) i nieistotnie częściej niż w grupie przyjmującej placebo (5,4% v. 3,0%) [21]. W innym badaniu, do którego włączono pacjentów z nadciśnieniem łagodnym lub umiarkowanym porównano monoterapię 10 mg amlodipiny lub 160 mg walsartanu z terapią skojarzoną z 10 mg amlodipiny i 160 mg walsartanu. Po 6 tygodniach zaobserwowano, istotne obniżenie SBP i DBP odpowiednio o $-19,9/-12,9$ mm Hg ($p < 0,01$) w grupie antagonisty wapnia i o $-14,5/-10,2$ mm Hg ($p < 0,01$) w grupie sartanu. Jednak największy spadek ciśnienia uzyskano, stosując terapię skojarzoną z obu badanych leków: $-22,9/-16,8$ mm Hg [22]. Skutecz-

ność hipotensyjna połączenia amlodipiny i walsartanu została potwierdzona również w konfrontacji z innymi lekami hipotensyjnymi. W badaniu Poldermansa i wsp. porównano działanie walsartanu w dawce 160 mg w połączeniu z amlodipiną 5–10 mg, do leczenia złożonego lisinopilem w dawce 10–20 mg z hydrochlorotiazidem w dawce 12,5 mg przyjmowanych jeden raz dziennie. Po 6 tygodniach leczenia uzyskano spadek SBP o $-35,8 \pm 11,8$ mm Hg i o $-31,8 \pm 14,7$ mm Hg ($p < 0,001$) oraz DBP o $-28,6 \pm 7,7$ mm Hg i o $-27,6 \pm 8,6$ mm Hg ($p < 0,001$) odpowiednio dla grupy walsartan/amlodipina i lisinopril/hydrochlorotiazyd [23]. Wynik badania *Exforge in patients not controlled by other antihypertensives — Combination therapy with ACE inhibitor plus CCB* (ExPress-C) wykazał większą skuteczność hipotensyjną leczenia kombinacją amlodipina/walsartan w dawce 10/160 mg niż ramipril/felodipina w dawce 5/5 mg [24]. Przez 5 tygodni podawano pacjentom ramipril w dawce 5 mg z felodipiną w dawce 5 mg, po tym czasie oceniano kontrolę BP. Chorym, którzy nie uzyskali redukcji SBP poniżej 140 mm Hg odstawiono dotychczasowe leki i włączono amlodipinę w dawce 10 mg oraz walsartan w dawce 160 mg. W grupie przyjmującej amlodipinę/walsartan 10/160 mg uzyskano redukcję SBP o 31 mm Hg, podczas gdy w grupie leczonej ramipilem/felodipiną 5/5 mg jedynie 15 mm Hg ($p < 0,0001$). Jak dowodzą między innymi wyniki powyższych badań terapia skojarzona nasila efekt hipotensyjny dzięki różnym mechanizmom działania preparatów składowych, przez to pozwala na zmniejszenie dawek leków, w stosunku do monoterapii, przy zachowaniu a nawet zwiększeniu efektu hipotensyjnego. Przyjmowanie mniejszych dawek leków redukuje liczbę działań niepożądanych, a tym samym poprawia współpracę z pacjentem i stosowanie się chorych do zaleceń terapeutycznych.

W przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy badaniu ponad 20% pacjentów przyjmowało już terapię skojarzoną amlodipiny i walsartanu, a mimo to odniosło korzyść z zamiany leczenia skojarzonego na lek złożony. Liczne doniesienia z piśmiennictwa wykazują wyższą skuteczność preparatów złożonych od polipragmazji. Na stosowanie się do zaleceń terapeutycznych ma wpływ częstość dawkowania leków i liczba przyjmowanych tabletek. 73% pacjentów przyjmujących lek raz dziennie stosuje się do zaleceń lekarskich; 70% — gdy preparat podawany jest dwa razy dziennie, 52% i 42% — przy przyjmowaniu leku odpowiednio trzy i cztery razy dziennie [17]. Pośrednim dowodem poprawy skuteczności leczenia preparatami złożonymi są wyniki badania *Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patient Living with Systolic*

Hypertension (ACCOMPLISH) [25]. Niemal wszyscy uczestnicy badania (97%) przed włączeniem przyjmowali leki hipotensyjne, 74% chorych poddanych było terapii wielolekowej (między innymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami wapnia i diuretykami tiazydowymi), a jedynie 37,2% miało dobrą kontrolę BP. Po włączeniu do badania odstawiono pacjentom dotychczasowe leki i rozpoczęto terapię preparatami złożonymi (benzelapril + HCTZ lub benzelapril + amlodipina) w pierwszej fazie badania zaobserwowano znaczną poprawę kontroli BP, która wyniosła aż 50%. Na poprawę współpracy lekarz–pacjent wynikającą ze stosowania dwóch leków hipotensyjnych nakłada się dodatkowy efekt związany ze zmniejszeniem liczby tabletek przyjmowanych przez pacjenta. To zwiększa prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia u znacznej liczby chorych w krótszym czasie.

Ponadto składowe preparatu amlodipina/walsartan zostały przebadane nie tylko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, ale również między innymi w grupach z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym — badanie *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation* (VALUE) [26], czy w grupie z izolowanym nadciśnieniem skurczowym u osób starszych *Valsartan and Amlodipine in the Treatment of Isolated Systolic Hypertension in Elderly Patients* (Val-Syst) [27].

Zarówno walsartan, jak i amlodipina nie pogarszają kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą, a w wielu publikacjach dowodzi się ich pozytywnego wpływu na profil metaboliczny. W obserwacji przeprowadzonej przez Fogariego i wsp. walsartan i amlodipina stosowane w monoterapii i terapii skojarzonej zwiększały prędkość dożylnego wlewu glukozy w teście kłamry euglikemicznej, co dowodzi ich pozytywnego wpływu na zmniejszenie insulinooporności [28]. W badaniu VALUE walsartan istotnie zmniejszył względne ryzyko wystąpienia cukrzycy *de novo* o 23% w porównaniu z amlodipiną (częstość wystąpienia 13,1% *v.* 16,4; $p < 0,0001$) [26], a w badaniu *Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research* (NAVIGATOR) istotnie zredukował skumulowaną częstość wystąpienia cukrzycy w stosunku do placebo (33,1% *v.* 36,8%, $p < 0,001$) [29]. Powyższe publikacje mogą w części tłumaczyć pozytywny wpływ terapii preparatem złożonym amlodipina/walsartan na profil metaboliczny pacjentów, a przez to zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Na podstawie dużych badań klinicznych *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (RENAAL), *Irbesartan in Pa-*

tients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA-2) i *Irbesartan Type 2 Diabetic Nephropathy Trial* (IDNT) [30–32] dowiedziono, że sartany korzystnie wpływają na funkcję nerek i zaleca się je w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią. Amlodipina dzięki swoim właściwościom rozszerzającym naczynia zwiększa przesączanie kłębuszkowe, co przynosi korzystny efekt zwłaszcza w przypadku nefropatii kontrastowej i ostrej niewydolności nerek po przeszczepieniu związanej z nefrotoksycznym działaniem cyklosporyny. Nefroprotektoryjne działanie obu składowych preparatu amlodipina/walsartan zapewne wpłynęło na niewielką, aczkolwiek istotną poprawę parametrów nerkowych w badanej populacji.

Wnioski

1. Preparat złożony amlodipina/walsartan zastosowany w dawce 10 mg/160 mg istotnie zwiększa skuteczność leczenia hipotensyjnego i osiaganie celu terapeutycznego przez pacjentów leczonych dotychczas w monoterapii lub w terapii skojarzonej w osobnych tabletkach lekami stanowiącymi składowe tego preparatu.

2. Zmiana dotychczasowej terapii hipotensyjnej na preparat złożony amlodipina/walsartan znacząco poprawia współpracę pacjent/lekarz.

3. Leczenie preparatem złożonym amlodipina/walsartan 10 mg/160 mg cechuje niski odsetek działań niepożądanych oraz korzystny wpływ na parametry metaboliczne i nerkowe.

Streszczenie

Wstęp Nadciśnienie tętnicze jest uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Mimo dostępności wielu skutecznych leków hipotensyjnych ponad 70% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie osiąga docelowych wartości ciśnienia tętniczego. U wielu chorych terapia nadciśnienia tętniczego pojedynczym lekiem jest często nieskuteczna. Jednoczesne zastosowanie leków hipotensyjnych o różnym mechanizmie działania daje większą szansę uzyskania zadowalającego efektu hipotensyjnego oraz wpływa korzystnie na stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza. Ponadto uproszczenie terapii hipotensyjnej do jednej tabletki przyjmowanej raz na dobę poprawia współpracę oraz wytrwałość w przestrzeganiu zaleceń. Przeprowadzone badanie miało na celu ocenę stopnia osiaganie celu terapeutycznego przez pacjentów stosujących prepa-

rat złożony z walsartanu 160 mg i amlodipiny 10 mg. **Materiał i metody** Do badania włączono 3228 pacjentów leczonych z powodu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Pacjenci byli obserwowani w jednej grupie przyjmującej preparat złożony amlodipiny i walsartanu w dawce dziennej 10 mg/160 mg przez około 12 tygodni.

Wyniki Cel terapeutyczny (średnie SBP < 140 mm Hg oraz średnie DBP < 90 mm Hg lub odpowiednio < 130 mm Hg i < 80 mm Hg u pacjentów z cukrzycą) zanotowano u 92,3% pacjentów. W czasie kolejnych wizyt średnie SBP obniżyło się o 28 mm Hg, średnie DBP o 13 mm Hg, a częstość akcji serca o 4,3 uderzenia/minutę.

Wnioski Wyniki jednoznacznie pokazują korzyści płynące ze stosowania preparatu złożonego amlodipina/walsartan 10/160 mg u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Istotnie zwiększa on skuteczność leczenia hipotensyjnego i osiągnięcie celu terapeutycznego przez pacjentów leczonych dotychczas w monoterapii lub w terapii skojarzonej w osobnych tabletkach lekami stanowiącymi składowe tego preparatu. Zmiana dotychczasowej terapii hipotensyjnej na preparat złożony amlodipina/walsartan znacząco poprawia współpracę pacjent–lekarz.

słowa kluczowe: terapia złożona, efekt hipotensyjny, bezpieczeństwo, amlodipina, walsartan
Nadciśnienie Tętnicze 2010, tom 14, nr 4, strony 267–277.

Piśmiennictwo

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton P.K., He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22: 11–19.
- Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R. i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press.* 2005; 2 (supl.): 10–16.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765–774.
- Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. i wsp. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245–1249.
- Suh D.C., Kim C.M., Choi I.S., Plauschinat C.A., Barone J.A. Trends in blood pressure control and treatment among type 2 diabetes with comorbid hypertension in the United States: 1988–2004. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1908–1916.
- Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. i wsp. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans

Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 914–921.

8. Kaplan N.M. Implications for cost-effectiveness. Combination therapy for systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 595–597.

9. Sica D.A. Clinical Management/Principles of Management. 1998; 119: 342–344.

10. Destro M., Luckow A., Samson M., Kandra A., Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2008; 2: 294–302.

11. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.

12. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp.; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.

13. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2008 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: supl. C.

14. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

15. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

16. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp.; INVEST Investigators. A calcium antagonist *v.* a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.

17. Greenberg R.N. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther.* 1984; 6: 592–599.

18. Dezii C.M. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy *v.* concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag. Care* 2000; 9: 2–6.

19. Charakterystyka produktu leczniczego Exforge. Novartis 2010.

20. Weir M.R. Calcium channel blockers: their pharmacologic and therapeutic role in hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2007; 7 (supl. 1): 5–15.

21. Philipp T., Smith T.R., Glazer R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 2007; 29: 563–580.

22. Fogari R., Zoppi A., Derosa G. i wsp. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous

- tissue pressure in hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2007; 21: 220–224.
23. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. i wsp. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther.* 2007; 29: 279–289.
24. Trenkwalder P., Schaetzl R., Borbas E., Handrock R., Klebs S. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Press. Suppl.* 2008; 2: 13–21.
25. Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B. i wsp. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press.* 2007; 16: 13–19.
26. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
27. Malacco E., Varu N., Capuano V., Spagnuolo V., Borgnino C., Palatini P.; Val-Syst study. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in elderly patients: the Val-Syst study. *Clin. Ther.* 2003; 25: 2765–2780.
28. Fogari R., Preti P., Zoppi A. Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. *Intern. Med.* 2008; 47: 1851–1857.
29. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1477–1490.
30. Zhang Z., Shahinfar S., Keane W.F. i wsp. Importance of baseline distribution of proteinuria in renal outcomes trials: lessons from the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1775–1780.
31. Parving H.H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P.; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 870–878.
32. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. i wsp.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 851–860.