

# Połączenie telmisartanu z amlodipiną — miejsce w terapii hipotensyjnej

## Telmisartan/amlodipine. Single-pill combination — role in antihypertensive therapy

### Summary

Available data suggest that around 80% of patients will require combination therapy to achieve contemporary blood pressure targets, and increasing emphasis is being placed on the practical tasks involved in consistently achieving and maintaining goal BP in clinical practice. Telmisartan/amlodipine is a single-pill combination of agents that has previously proven its efficacy in major clinical trials in subjects with hypertension, high cardiovascular risk and coronary heart disease.

In double blind, randomized trials administration of telmisartan/amlodipine fixed-dose combination (Twynsta) resulted in blood pressure control in 80% of subjects with stage 1 and 2 and 50% of patients with severe stage 3 hypertension. The combination provides rapid reduction in blood pressure achieving 80% of its effect within 2 weeks. Side effects are mild, with very low frequency, with discontinuation rate around 2%. Incidence of peripheral edema was lower with combination therapy than with amlodipine monotherapy.

Combination of telmisartan/amlodipine can be used as an initial therapy in subjects with stage 2 or 3 hypertension as well as in patients not controlled on monotherapy.

**key words:** guidelines, goal blood pressure, combination therapy, telmisartan, amlodipine

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 3, pages 188–200.*

Obniżenie ciśnienia tętniczego jest podstawowym warunkiem zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Dane z badań klinicznych dowodzą, że ponad 80% pacjentów dla skutecznej redukcji ciśnienia tętniczego wymaga równoczesnego podawania co najmniej 2 leków hipotensyjnych. Należy podkreślić, że w badaniach klinicznych nie tylko wybiera się odpowiednich pacjentów gwarantujących współpracę i wolnych od niektórych obciążeń, jak patologiczna otyłość czy niewydolność nerek, ale również selekcjonuje się lekarzy pod względem wiedzy i doświadczenia. Można zatem przyjąć, że odsetek pacjentów „w prawdziwym życiu”, którzy będą wymagali politerapii nadciśnienia tętniczego, jest jeszcze większy.

Nie ma natomiast wątpliwości, że znaczenie odgrywa czas, w jakim kontrola ciśnienia tętniczego została osiągnięta w trakcie pierwszych miesięcy prowadzenia terapii. Chorzy, którzy zostali włączeni do badania *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (VALUE)*, mieli zapewnioną lepszą ochronę przed powikłaniami sercowo-naczyniowymi, jeśli uzyskali zakładaną redukcję ciśnienia w trakcie pierwszych 6 miesięcy terapii, bez względu na rodzaj stosowanego schematu leczenia hipotensyjnego [1]. W kontrolowanych badaniach klinicznych [STRATHE (*STRATegies of Treatment in Hypertension: Evaluation*), STITCH (*Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension*)] udowodniono, że terapia oparta na gotowych połączeniach lekowych pozwala na szybsze osiągnięcie wartości docelowych ciśnienia tętniczego oraz powoduje większą bezwzględną redukcję ciśnienia [2, 3].

Wobec powszechnego wymogu stosowania wielu leków dla zapewnienia sukcesu leczenia nadciśnienia tętniczego, warunek odpowiedniej współpracy pacjenta staje się podstawowym wyzwaniem terapii hipotensyjnej. Liczne badania dokumentują, że stopień współpracy (*compliance, adherence*) mierzony odsetkiem leków przyjmowanych zgodnie z zaleceniem lekarza pozostaje w bezpośrednim związku

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii WUM  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (22) 599-28-28, faks: (22) 599-18-28  
e-mail: zgaciong@hotmail.com



Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428-5851

z liczbą przepisanych leków. Zmniejszenie liczby koniecznych do przyjęcia codziennie tabletek nawet o jedną pozycję znacząco poprawia wskaźniki współpracy [4].

### Zasady kojarzenia leków hipotensyjnych — korzyści z połączenia leku blokującego RAS z antagonistą wapnia

Podstawowym kryterium doboru leków w tej terapii winno być zwiększenie efektu terapeutycznego przy niezmienionej tolerancji. Połączenie 2 różnych preparatów powinno mieć większy efekt niż sumaryczne działanie każdego z leków osobno (działanie synergistyczne), przy mniejszym ryzyku ujawnienia się działań niepożądanych. Powyższy warunek spełniają połączenia leków o uzupełniającym się mechanizmie działania obniżającego ciśnienie tętnicze. Metaanaliza wyników 42 kontrolowanych badań przeprowadzonych z udziałem 11 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dowodzi, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup jest prawie 5-krotnie większy niż podwojenie dawki pojedynczego leku [5]!

Połączenie leku blokującego układ renina–angiotensyna (RAS, *renin–angiotensin system*) — antagonisty receptora dla angiotensyny (sartanu) lub inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE-I, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) z antagonistą wapnia z grupy dihydropirydynowych uzupełnia się w mechanizmach działania hipotensyjnego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych. Blokada RAS powoduje zahamowanie aktywności adrenergicznej i w ten sposób zmniejsza odruchowe pobudzenie układu współczulnego, które pojawia się u chorych otrzymujących dihydropirydynowe pochodne z grupy antagonistów wapnia (DH-CaCB, *dihydropyridine calcium channel blocker*) [6].

Do jednych z najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem DH-CaCB należą obrzęki kończyn. Metaanaliza badań, w których wzięło udział 99 469 pacjentów przyjmujących leki hipotensyjne dłużej niż 4 tygodnie, wykazała, że obrzęki pojawiają się u 10,7% chorych przyjmujących DH-CaCB, znacząco częściej niż w grupie kontrolnej stosującej placebo (3,2%,  $p < 0,0001$ ). U ponad 5% chorych obrzęki były powodem odstawienia stosowanego preparatu [7].

Mechanizm powstawania obrzęków tłumaczy się rozszerzeniem zwieraczy przedwłośniczkowych, co powoduje przeniesienie zwiększonego ciśnienia na mikrokrążenie, napędzając przechodzenie płynu do

przestrzeni pozanaczyniowej. Dołączenie leku hamującego RAS powoduje także rozkurcz zwieraczy pozawłośniczkowych, przez co ulega obniżeniu ciśnienie hydrostatyczne w naczyniach włosowatych, a przez to także siła wymuszająca filtrację przez ścianę kapilarów. Fogari i wsp. [8] mierzyli objętość podudzi przy użyciu pletyzmografii oraz ciśnienie tkance podskórnej okolicy goleni w trakcie 10 tygodni terapii hipotensyjnej. Po podaniu 10 mg amlodipiny objętość podudzi uległa zwiększeniu o 23%, a ciśnienie w tkance podskórnej o 75,5% w porównaniu z wartościami początkowymi. Natomiast stosowanie kombinacji amlodipiny z walsartanem wiązało się z istotnie mniejszym wzrostem obu mierzonych parametrów, jedynie o 6,8% oraz 23,2% ( $p < 0,001$  w porównaniu z terapią samą amlodipiną). Ryzyko powstawania obrzęków podudzi w trakcie stosowania DH-CaCB maleje także przy zahamowaniu układu RAS podawaniem ACE-I czy aliskirenu — leku blokującego aktywność reniny [9].

### Połączenie leków blokujących RAS z CaCB w badaniach klinicznych

W większości dotychczas prowadzonych badań klinicznych porównujących skuteczność leków hipotensyjnych protokół zakładał rozpoczęcie leczenia od monoterapii i, przy braku kontroli ciśnienia, dołączenie kolejnego preparatu — zwykle leku moczopędnego. Pierwszym badaniem, w którym chorzy otrzymywali terapię opartą na skojarzeniu CaCB (werapamilu) z ACE-I (trandolaprem) było badanie *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST), do którego włączono ponad 22 000 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową [10]. Nie stwierdzono różnicy częstości kolejnych powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą  $\beta$ -adrenolityk w połączeniu z diuretykiem tiazydowym, jednak kombinacja CaCB/ACE-I wiązała się z mniejszym ryzykiem rozwoju nowych przypadków cukrzycy niż połączenie diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk. Również dane z badania *Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance* (STAR) dowodzą, że łączne stosowanie leku blokującego RAS z CaCB zmniejsza ryzyko cukrzycy w większym stopniu niż połączenie diuretyku z sartanem [11]. Co więcej, u części chorych, przyjmujących kombinację sartan/diuretyk zamiana na połączenie ACEI/antagonista wapnia (badanie STAR-LET [*STAR — Long-Term Extension Trial*]) wiązała się z poprawą zaburzeń gospodarki węglowodanowej [12].

Wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm* (ASCOT-BPLA) obejmującego 19 257 chorych z nadciśnieniem i współistniejącymi czynnikami ryzyka wskazują, że połączenie DH-CaCB z ACE-I może skuteczniej zapobiegać powikłaniom nadciśnienia tętniczego niż kombinacja diuretyk/ $\beta$ -adrenolityk [13]. Powyższe wyniki sugerują dodatkowy efekt narządowo-protেকcyjny takiego skojarzenia, co potwierdzają opublikowane niedawno wyniki analizy danych z badania *EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease* (EUROPA). Upřednio wykazano, że stosowanie perindoprilu u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową zmniejszało o 20% ryzyko względne powikłań sercowo-naczyniowych. W chwili włączenia do badania 32% pacjentów z badania EUROPA przyjmowało preparaty z grupy CaCB, jeśli zostali przydzieleni do grupy leczonej ACE-I, osiągnęli znaczną większą korzyść, wyrażoną między innymi redukcją ryzyka zgonu o 46% niż pacjenci, którzy nie otrzymywali ani CaCB, ani ACE-I [14].

Bezpośredniego dowodu na istnienie „wartości dodanej” wyrażonej bardziej skuteczną ochroną przed powikłaniami ze strony układu krążenia dostarczyły wyniki badania *Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH), w którym pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym otrzymywali gotowe połączenie ACE-I z diuretykiem lub amlodipiną. Stosowanie kombinacji CaCB/ACE-I zmniejszało o 19,6% ryzyko względne wszystkich analizowanych powikłań sercowo-naczyniowych [15].

W badaniu *The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease* (HIJ-CREATE) u 2049 pacjentów z udokumentowaną w koronarografii chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym terapię hipotensyjną prowadzono z wykorzystaniem kandesartanu lub innych grup leków (włączając ACE-I), tak, aby wartość ciśnienia tętniczego nie przekraczała 130/85 mm Hg [16]. Ryzyko poważnych powikłań sercowo-naczyniowych było nieznacznie mniejsze (o 11%) u pacjentów przyjmujących kandesartan. W obu grupach kilkanaście procent chorych jako kolejny lek (w połączeniu z kandesartanem lub innym preparatem hipotensyjnym) przyjmowało amlodipinę. Pacjenci, którzy otrzymywali skojarzenie sartanu z amlodipiną, mieli o 39% mniejsze ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą przyjmującą amlodipinę bez sartanu ( $p < 0,015$ ).

## Połączenie telmisartan/amlodipina — uzasadnienie w wynikach badań klinicznych

### Najważniejsze badania kliniczne nad amlodipiną

Przedstawione wcześniej dane z badań klinicznych (INVEST, STAR, STAR-LET, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH, EUROPA) wskazują na znaczące korzyści wynikające z połączenia leku hamującego układ RAS z CaCB. We wszystkich wymienionych próbach podstawowym CaCB z grupy pochodnych niedyhydropirydynowych była amlodipina. Spośród przedstawicieli tej klasy preparatów hipotensyjnych amlodipiny dotyczy najczęściej danych dowodzących skuteczności opartej na wynikach dużych badań klinicznych. Poza wymienionymi (ASCOT, ACCOMPLISH) amlodipina znajdowała się w jednym z wyborów terapeutycznych w badaniach VALUE i ALLHAT obejmujących pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Do badania VALUE włączono 15 245 pacjentów powyżej 50. roku życia z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymali leczenie hipotensyjne oparte na walsartanie lub amlodipinie. Po 4,2 roku obserwacji częstość wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych była zbliżona w obu grupach, jednak chorzy włączeni do ramienia amlodipiny szybciej osiągnęli docelowe ciśnienie tętnicze, co wiązało się z mniejszym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych w początkowym okresie badania [1].

W badaniu *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), największej zakończonej dotychczas próbie klinicznej dotyczącej nadciśnienia tętniczego, uczestniczyło prawie 45 000 chorych obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy byli losowo przydzieleni do terapii diuretykiem tiazydo-podobnym — chlortalidonem lub lisinoprilem, amlodipiną czy doksazosyną. Po wcześniejszym zamknięciu ramienia z doksazosyną na skutek obserwowanego wzrostu ryzyka niewydolności serca, ostateczne wyniki badania wskazują, że wszystkie 3 sposoby terapii charakteryzowała podobna skuteczność zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym. W porównaniu z diuretykiem, pacjenci przyjmujący amlodipinę mieli częściej rozpoznawaną niewydolność serca, co nie pociągało jednak za sobą zwiększonego ryzyka zgonu. Jednocześnie leczenie CaCB wiązało się z mniejszą częstością nowych przypadków cukrzycy w porównaniu ze stosowaniem chlortalidonu [17].

Wyniki innych badań wskazują, że amlodipina wpływa na zmiany narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym. Neutel i wsp. u 106 chorych

z nadciśnieniem tętniczym przydzielonych losowo do terapii amlodipiną (10 mg), benazeprilem (40 mg) lub kombinacją amlodipiny i benazeprilu (odpowiednio 5 mg/20 mg) monitorowali masę lewej komory przez 22 tygodnie prowadzenia terapii [18]. Największą regresję przerostu lewej komory stwierdzono u pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną, ale także u osób otrzymujących amlodipinę masa lewej komory uległa istotnemu zmniejszeniu ( $0,28 \pm 4$  g w porównaniu z wartością początkową). Istotne zmniejszenie masy lewej komory w trakcie terapii amlodipiną obserwowano także u osób w podeszłym wieku [19]. Podobny efekt redukcji masy lewej komory stwierdzono w grupie chorych z nadciśnieniem leczonym amlodipiną lub ACE-I poddanych co najmniej rocznej obserwacji [20].

Amlodipina odwraca dysfunkcję śródbłonna u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [21], poprawia właściwości elastyczne dużych tętnic [18]. W badaniu ASCOT-BPLA chorzy przyjmujący amlodipinę mieli niższe wartości ciśnienia centralnego, co wynikało z mniejszego stopnia wzmocnienia wywołanego odbitą falą tętna wracającą do aorty [22].

Liczne prace wskazują na bezpośrednie przeciwmiażdżycowe działanie amlodipiny. W badaniu *Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* (PREVENT) podawanie amlodipiny pacjentom z potwierdzoną w koronarografii chorobą wieńcową wiązało się zahamowaniem progresji zmian miażdżycowych w krążeniu wieńcowym i tętnicach szyjnych w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [23]. W badaniu uczestniczyli także chorzy bez wcześniejszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego. W badaniu *Coronary Angioplasty Amlodipine REStenosis Study* (CAPARES) pacjenci z chorobą wieńcową otrzymywali amlodipinę lub placebo bezpośrednio po wykonaniu angioplastyki. Kontrola po 4 miesiącach nie wykazała różnicy światła naczynia poddanego angioplastyce, ale w grupie aktywnie leczonej liczba kolejnych powikłań wieńcowych była znacząco mniejsza [24]. W kolejnym badaniu (CAMELOT, *Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) pacjenci z chorobą wieńcową, lecz bez nadciśnienia tętniczego, otrzymywali amlodipinę, enalapril lub placebo, a postęp miażdżycy monitorowano przy użyciu echokardiografii wewnątrznaczyniowej. W trakcie 24-miesięcznej obserwacji incydenty sercowo-naczyniowe występowały najrzadziej wśród pacjentów przyjmujących amlodipinę, w tej grupie obserwowano także brak progresji miażdżycy w naczyniach wieńcowych [25]. Podobnie terapia amlodipiną powodowała regresję grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej w tętnicach szyjnych

(ELVERA, *effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function*) [26].

Istnieje kilka hipotez, które tłumaczą potencjalne przeciwmiażdżycowe działanie amlodipiny. Lipofilna struktura cząsteczki pozwala na penetrację do ściany naczynia, gdzie lek może wiązać wolne rodniki tlenowe. Amlodipina wbudowuje się w warstwę lipidową błon komórkowych i w ten sposób utrudnia przechodzenie do cytoplazmy cząsteczek cholesterolu. Tym samym amlodipina wykazuje właściwości podobne do statyny i może blokować istotny mechanizm powstawania blaszki miażdżycowej [27]. W hodowlach komórek śródbłonna amlodipina, podobnie jak atorwastatyna, odwraca dysfunkcję endotelium wywołaną obecnością cząsteczek cholesterolu frakcji LDL [28]. Działanie ochronne wobec śródbłonna może wynikać z wykazanej *in vitro* aktywacji syntazy tlenu azotu (eNOS) i stymulacji transportu cząsteczki enzymu na powierzchnię komórek endotelium [29]. W hodowli miocytów obecność amlodipiny zmniejsza odpowiedź na stymulację mitogenami, takimi jak pochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), czego nie wykazują pozostałe leki z grupy CaCB. Inne doświadczenia wskazują, że amlodipina może hamować proces zmiany fenotypu komórek mięśni gładkich ściany naczynia, który powoduje nabycie zdolności migracji, wydzielania substancji aktywnych i gromadzenia cząsteczek cholesterolu — podstawowe procesy na drodze do powstania blaszki miażdżycowej.

Na możliwą korzystną interakcję pomiędzy statynami a amlodipiną wskazują także wyniki badania *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA), gdzie chorzy do leków hipotensyjnych otrzymywali losowo atorwastatinę lub placebo. Część lipidową badania ASCOT przerwano przedwcześnie, ponieważ zaobserwowano znaczącą redukcję ryzyka zgonu wśród chorych stosujących statynę. Jeśli chorzy przyjmujący statynę otrzymywali także terapię amlodipiną/perindoprilem, ryzyko względne powikłań sercowo-naczyniowych było procentowo mniejsze w porównaniu z grupą otrzymującą atenolol/diuretyk (tab. I) [30].

### Najważniejsze badania kliniczne z telmisartanem

Telmisartan jest antagonistą receptora dla angiotensyny II typu 1, charakteryzującym się długotrwałym czasem działania wynikającym z wolnej dysocjacji kompleksu lek–receptor. Ten typ antagonizmu przyjęto określać mianem „niepokonywalnego” (*insurmountable*), ponieważ nawet nadmiar ligandu (angiotensyny) nie zmniejsza zdolności do hamowania aktywności receptora przez lek. Powyższe

**Tabela I.** Najważniejsze badania kliniczne z amlodipiną i telmisartanem**Table I.** Major clinical trials with amlodipine and telmisartan

Akronim	Cel badania
<b>Amlodipina</b>	
ALLHAT	Redukcja ryzyka powikłań u pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym
ACCOMPLISH	Redukcja ryzyka powikłań u pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym
ASCOT-BPLA	Redukcja ryzyka powikłań u pacjentów wysokiego ryzyka z nadciśnieniem tętniczym
CAMELOT	Wpływ na progresję zmian w tętnicach wieńcowych (koronarografia/IVUS) oraz powikłania kliniczne u pacjentów z chorobą wieńcową
ELVERA	Ocena zmian naczyniowych w tętnicy szyjnej (USG)
PREVENT	Wpływ na progresję zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych w ocenie koronarograficznej u pacjentów z chorobą wieńcową
<b>Telmisartan</b>	
DETAIL	Ocena efektu nefroprotektoryjnego w grupie pacjentów z nefropatią cukrzycową
ONTARGET	Wpływ na powikłania sercowo-naczyniowe w grupie chorych wysokiego ryzyka
ProFESS	Wtórna prewencja udaru
TRENDY	Wpływ na markery miażdżycy u pacjentów z cukrzycą typu 2
TRANSCEND	Wpływ na powikłania sercowo-naczyniowego w grupie chorych wysokiego ryzyka i nietolerancją ACE-I

właściwości zapewniają najdłuższy w grupie sartanów czas utrzymywania się efektu hipotensyjnego, z okresem półtrwania leku w surowicy około 24 godziny. Dzięki tym właściwościom telmisartan należy do najdłużej działających leków hipotensyjnych, który najlepiej zapobiega porannym wzrostom ciśnienia tętniczego [31].

Ponadto telmisartan charakteryzuje zdolność do pobudzania i modulowania czynności białek jądrowych z grupy PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferation activation receptor gamma*), które pełnią rolę czynnika transkrypcyjnego w procesie metabolizmu tłuszczów i glukozy. W przeciwieństwie do tiazolidinodionów (glitazonów), które są całkowitymi agonistami PPAR $\gamma$ , telmisartan wiąże się z innymi cząsteczkami tej grupy i dlatego nie powoduje typowych dla tej grupy działań niepożądanych, takich jak wzrost masy ciała i retencja płynów [32].

Poprzez aktywację PPAR $\gamma$  telmisartan stymuluje różnicowanie adipocytów, które gromadzą kwasy tłuszczowe, chroniąc w ten sposób pozostałe tkanki przed skutkami nadmiaru lipidów. Wykazano, że podanie telmisartanu redukuje zawartość triglicerydów w hepatocytach i zmniejsza objawy niealkoholowego stłuszczenia wątroby [33]. Wzrost wrażliwości na insulinę związany z aktywacją PPAR $\gamma$  uważa się za mechanizm leżący u podłoża stymulacji uwalniania adiponektyny — białka o właściwościach przeciwmiażdżycowych — przez komórki tłuszczowe. Podobnego zjawiska nie obserwowano przy po-

dawaniu innych sartanów, pozbawionych zdolności aktywacji białek jądrowych. Istnieją również dane doświadczalne, które wskazują, że telmisartan może się wiązać z białkami PPAR $\gamma$ , które uczestniczą w procesie lipolizy i wytwarzania energii [34].

Korzystne metaboliczne efekty w trakcie podawania telmisartanu wynikają także z blokady receptora AT1. Wskazuje się na kilka potencjalnych mechanizmów [35]:

- blokowanie różnicowanie adipocytów pod wpływem angiotensyny II;
- poprawa transportu glukozy do tkanek insulinozależnych w wyniku rozszerzenia naczyń;
- antydiabetogenne działanie związane z zapobieganiem utraty potasu.

W badaniach z użyciem placebo [36] u chorych z zespołem metabolicznym wykazano poprawę tolerancji glukozy w trakcie podawania telmisartanu. W porównaniu z ramiprilem (TRENDY, *Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelium DYsfunction*) tylko terapia telmisartanem wiązała się ze znaczącym wzrostem stężenia adiponektyny po 9 miesiącach obserwacji [37]. Bezpośrednie porównanie w kontrolowanych badaniach z losartanem i irbesartanem czy eprosartanem wskazuje na większe korzyści metaboliczne w trakcie podawania telmisartanu [38]. W dużych badaniach klinicznych [TRANSCEND (*Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease*), ProFESS (*Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second*

*Strokes*]) stosowanie telmisartanu wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka nowych przypadków cukrzycy (ryzyko względne 0,84; 95-procentowy przedział ufności: 0,72–0,97) [39].

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym telmisartan znacząco zmniejsza masę lewej komory. Bezpośrednie porównanie w badaniach prowadzonych metodą podwójnej ślepej próby wskazuje na większy wpływ na masę lewej komory telmisartanu niż karwedilolu, ramiprilu czy hydrochlorotiazynu [40].

Spośród wszystkich antagonistów receptora dla angiotensyny II telmisartan był stosowany w kontrolowanych badaniach klinicznych obejmujących największą grupę chorych. Telmisartan jest również jedynym sartanem, który był bezpośrednio porównywany z ACE-I nie tylko pod względem siły działania hipotensyjnego, ale — co ważniejsze — wpływu na istotne powikłania ze strony układu krążenia.

Najważniejsze badania z telmisartanem prowadzono w ramach programu o akronimie PROTECTION (*Programme of Research to show Telmisartan End-organ proteCTION*), w którym uczestniczyło prawie 52 000 chorych. Do badania *Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial* (ONTARGET) włączono 25 620 pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym osoby z rozpoznaną wcześniej chorobą naczyń czy cukrzycą. Należy podkreślić, że spośród pacjentów biorących udział w badaniu, 74% miało rozpoznaną wcześniej chorobę wieńcową. Pacjenci otrzymywali telmisartan, ramipril lub oba leki jednocześnie. Po ponad 4 latach obserwacji (mediana 56 mies.) częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów i udarów niezakończonych zgonem czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca były zbliżone we wszystkich grupach, bez względu na rodzaj terapii. Chorzy przyjmujący telmisartan mieli mniej epizodów kaszlu czy obrzęku naczynioruchowego, wymagających odstawienia leku, natomiast łączne stosowanie sartanu i ACE-I wiązało się z większym ryzykiem postępującej niewydolności nerek [41].

W podobnym badaniu TRANSCEND telmisartan był stosowany w grupie 5926 pacjentów z nietolerancją ACE-I i współistniejącym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym serca [42]. Do badania PROFESS włączono 20 332 pacjentów z przebytym epizodem naczyniowo-mózgowym, a głównym punktem końcowym był nawrót udaru [43]. Skuteczność telmisartanu w zapobieganiu nawrotom migotania przedsionków badano w grupie 391 chorych z zespołem metabolicznym i nadciśnieniem tętniczym, którzy losowo otrzymywali leczenie sartanem, ramipilem lub amlodipiną. W trakcie 12-miesięcznej obserwacji nawroty arytmii wykryto u 49%

chorych otrzymujących amlodipinę, 25,5% leczonych ramipilem i 12,9% pacjentów, którzy otrzymywali telmisartan [44].

Wyniki innych zakończonych badań dowodzą, że u chorych zagrożonych niewydolnością nerek telmisartan posiada właściwości nefroprotektoryjne podobne do ACE-I. W badaniu *Diabetes Exposed to Telmisartan and Enalapril* (DETAIL) 250 pacjentów z cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i GFR powyżej 70 ml/min, przez 5 lat było leczonych telmisartanem lub enalapilem [45]. Telmisartan, w podobnym stopniu jak ACE-I wpływał na tempo progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Obserwowany stopień redukcji GFR był podobny w obu grupach i wynosił 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok wartość znacząco mniejsza niż występująca u nieleczonych pacjentów z nefropatią cukrzycową (10–12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok).

Bezpośrednie porównanie telmisartanu z losartanem w grupie 860 chorych z nefropatią cukrzycową wykazało, że po roku leczenia redukcja wydalania albumin z moczem była większa wśród osób, które otrzymały telmisartan, przy podobnym wpływie na wartość ciśnienia tętniczego. Podobnie skojarzenie telmisartanu z amlodipiną było bardziej skuteczne u pacjentów z mikroalbuminurią i cukrzycą niż połączenie amlodipiny z losartanem [46].

We wcześniejszej pracy wykazano, że telmisartan stymuluje wytwarzanie tlenku azotu przez śródbłonek naczyń wewnątrznerkowych [47]. Po podaniu inhibitora wytwarzania endogennego tlenku azotu obserwowano większy spadek przepływu nerkowego w trakcie terapii telmisartanem niż w okresie przed włączeniem leku. Podobny efekt stwierdzono u chorych, którzy otrzymywali ramipril. Wzrost przepływu nerkowego obserwowano bezpośrednio po włączeniu telmisartanu, co może wynikać ze stwierdzonego w innym doświadczeniu klinicznym zmniejszenia stężenia asymetrycznej metyloargininy — endogennego inhibitora śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (eNOS) [48].

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych (tab. I) jednoznacznie wykazują korzyści płynące z łącznego stosowania telmisartanu i amlodipiny, wynikające nie tylko z samej redukcji ciśnienia tętniczego, ale także dodatkowych aktywności. W przypadku amlodipiny istnieją dane doświadczalne i kliniczne dokumentujące hamowanie progresji miażdżycy i efekty podobne do statyny.

Telmisartan, lek o udokumentowanej redukcji powikłań narządowych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jak również wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, posiada najbardziej korzystny profil

metaboliczny spośród grupy leków pierwszego wyboru w terapii hipotensyjnej.

### Gotowe skojarzenie telmisartan/amlodipina — dowody na skuteczność hipotensyjną

Istnieją zatem liczne przesłanki przemawiające za stosowaniem połączenia telmisartan/amlodipina w postaci gotowego preparatu złożonego. W badaniach przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że łączne podanie takiej kombinacji leków nie wpływa na wartości farmako-

kinetyczne każdego z nich (przedstawione w tab. II). Poniżej zostaną omówione wyniki badań oceniających skuteczność hipotensyjną leku złożonego zawierającego gotowe połączenie telmisartan/amlodipina (preparat Twynsta). Program badań klinicznych kombinacji telmisartan/amlodipina obejmuje 9 badań, z których część została już zakończona (tab. III).

W największym badaniu oceniającym skuteczność hipotensyjną kombinacji telmisartan/amlodipina wzięło udział 1461 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. i 2. stopnia (ciśnienie rozkurczowe 96–

**Tabela II.** Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne amlodipiny i telmisartanu

**Table II.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of telmisartan and amlodipine

	Telmisartan	Amlodipina
Biodostępność	42–58%	64–90%
Czas do osiągnięcia najwyższego stężenia w surowicy ( $T_{max}$ ) [h]	0,5–1	6–12
Średni półokres eliminacji [h]	24	30–50 (zwiększa się w niewydolności wątroby)
Wiązanie z białkami	> 99,5% głównie z albuminą i kwaśną $\alpha$ 1-glikoproteina	93–98%
Metabolizm	W wątrobie poprzez sprzężanie do nieczynnych pochodnych, niemetalizowany przez enzymy cytochromalne (CYP)	W wątrobie do nieaktywnych metabolitów
Droga eliminacji	Stolec (97%)	Wydalanie z moczem w postaci metabolitów (głównie przez CYP3A4), 10% w postaci niezmienionej
Czas utrzymywania się efektu hipotensyjnego [h]	24	24

**Tabela III.** Zestawienie zakończonych i toczących się badań z gotowym połączeniem amlodipina/telmisartan

**Table III.** Completed and ongoing clinical trials with fixed-dose combination of telmisartan/amlodipine

Badanie	Cel
	<b>Faza III</b>
Z układem czynnikowym 4 × 4 ( <i>factorial design</i> )	Połączenia T20–80 mg i A2,5–10 mg v. odpowiednie monoterapie u pacjentów z nadciśnieniem stopnia 1. lub 2.
TEAMSTA-5	Preparaty złożone T40–80/A5 v. monoterapia A5–A10 u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem na A5 (DBP $\geq$ 90 mm Hg)
TEAMSTA-5 obserwacja	6-miesięczna obserwacja pacjentów z badania TEAMSTA-5 (długofalowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności)
TEAMSTA-10	Preparaty złożone T40–80/A10 v. monoterapia A10 u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem na A10 (DBP $\geq$ 90 mm Hg)
TEAMSTA-10 obserwacja	6-miesięczna obserwacja pacjentów z badania TEAMSTA-10 (długofalowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności)
	<b>Faza IIIb/IV</b>
TEAMSTA <i>Severe</i> HTN (Ciężkie nadciśnienie)	Preparaty złożone T80/A10 v. monoterapia T80 lub A10 u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (SBP $\geq$ 180 mm Hg i DBP $\geq$ 95 mm Hg)
TEAMSTA <i>Diabetes</i> (Cukrzyca)	Preparaty złożone T80/A10 v. monoterapia A10 u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą
TEAMSTA <i>Switch</i> * (Przestawienie)	Przestawienie pacjentów nieodpowiadających na RAS-I na preparaty złożone telmisartan/amlodipina
TEAMSTA <i>Protect</i> * (Ochrona)	Porównanie wpływu telmisartan/amlodipina v. olmesartan/hydrochlorotiazyd na dysfunkcję śródbłonna poza efektem hipotensyjnym

\*Badania niezakończone

–119 mm Hg). Większość włączonych chorych (śr. wiek 53,1 roku) miała postawione rozpoznanie nadciśnienia tętniczego przed 5 laty i jedynie 36,3% z nich przyjmowało wcześniej wyłącznie jeden lek hipotensyjny [49].

Z próby wyłączono chorych z uszkodzeniem wątroby, przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca, istotnymi zaburzeniami rytmu, ciężką chorobą wieńcową czy złą kontrolą cukrzycy. Również stwierdzany w przeszłości epizod obrzęku naczynioruchowego wykluczał chorego z badania, a w jego trakcie nie podawano dodatkowych leków hipotensyjnych. Główny punkt końcowy stanowiła zmiana wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości początkowej mierzonego u pacjenta w pozycji siedzącej w klinice przed przyjęciem kolejnej dawki leku. Dodatkowo badanie miało na celu określenie optymalnej dawki połączenia telmisartan/amlodipina. Po 3–4-tygodniowym okresie „wypłukania” (*wash out*), w którym odstawiano dotychczas stosowane leki, zastępując je placebo, chorzy byli losowo przydzielani do grupy aktywnie leczonej. Wszyscy otrzymywali preparaty w jednej tabletkie, pacjenci, którzy trafili do grupy monoterapii przyjmowali preparat zawierający odpowiednio placebo amlodipiny lub telmisartanu.

Łącznie w badaniu stworzono 16 grup pacjentów otrzymujących odmienne schematy terapii: telmisartan 20, 40 lub 80 mg lub placebo telmisartanu, który łączono z amlodipiną w dawce 2,5, 5 lub 10 mg lub placebo amlodipiny.

Po 8 tygodniach terapii w grupie chorych przyjmujących największe dawki leków w gotowym połączeniu redukcja ciśnienia tętniczego w stosunku do wartości początkowych wynosiła –26,4/–20,1 mm Hg — odpowiednio dla wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Gotowa kombinacja powodowała znacząco większy spadek ciśnienia niż każdy z leków stosowany w monoterapii. Kontrolę ciśnienia tętniczego uzyskano u 81% pacjentów, którzy otrzymali połączenie telmisartan/amlodipina w dawkach 80/10 mg.

W podgrupie 1050 chorych z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie rozkurczowe  $\geq 100$  mm Hg), którzy uczestniczyli w badaniu, stosowanie kombinacji telmisartan/amlodipina umożliwiło uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego u 77% z nich. Skuteczność kombinacji była podobna w grupach pacjentów w podeszłym wieku ( $> 65$ . rż.), z cukrzycą czy otyłych. Efekty terapii nie zależały od rasy czy miejsca zamieszkania chorych (Europa, Ameryka Północna, Azja) ani wcześniejszego przyjmowania leków hipotensyjnych. Pacjenci z ciśnieniem skurczowym powyżej

160 mm Hg wykazywali większą redukcję ciśnienia tętniczego w wartościach bezwzględnych w porównaniu z ciśnieniem początkowym niż osoby z wyjściowym ciśnieniem skurczowym poniżej 160 mm Hg (–34,7 v. –28,0 mm Hg przy stosowaniu dawek 80/10 mg).

U prawie połowy pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu, wykonano 24-godzinny rejestrację wartości ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Po 8 tygodniach terapii 83% osób otrzymujących połączenie telmisartan/amlodipina w dawce 10/80 mg uzyskało kontrolę ciśnienia tętniczego definiowaną jako średnia dobowa wartość ciśnienia skurczowego poniżej 130 mm Hg i rozkurczowego poniżej 80 mm Hg. Analiza średnich wartości ciśnienia wykazała brak związku efektu terapii przy użyciu kombinacji od wieku chorych, ich rasy, miejsca zamieszkania, obecności otyłości, cukrzycy czy wcześniejszej terapii hipotensyjnej [50].

W badaniu TEAMSTA *severe* HTN wzięło udział 858 pacjentów z ciśnieniem tętniczym  $\geq 180/95$  mm Hg [51]. Po 8 tygodniach terapii średnia redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego wynosiła 47,5/18,7 mm Hg i 50% chorych w grupie terapii skojarzonej osiągnęło docelową wartość ciśnienia tętniczego. U niemal wszystkich chorych podanie gotowego połączenia powodowało spadek ciśnienia skurczowego o więcej niż 10 mm Hg.

W badaniu TEAMSTA-5 udział wzięli pacjenci, którzy nie uzyskali kontroli ciśnienia tętniczego przy stosowaniu monoterapii amlodipiną w dawce 5 mg [52]. Brak kontroli definiowano jako wartość ciśnienia rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg w pomiarach gabinetowych. Chorych przydzielano w sposób losowy do terapii jedną tabletką zawierającą 5 mg amlodipiny lub skojarzeniem telmisartan/amlodipina w dawkach 40/5 i 80/5 mg. W podobnie prowadzonym badaniu TEAMSTA-10 włączano chorych, którzy spełniali podobne kryteria braku kontroli przy terapii 10 mg amlodipiny, natomiast losowo przydzielano chorych do leczenia amlodipiną w dawce 10 mg lub skojarzeniem telmisartan/amlodipina w dawkach 40/10 i 80/10 mg. Terapia skojarzona znacząco zwiększyła skuteczność leczenia hipotensyjnego. Przykładowo, stosowanie kombinacji telmisartan/amlodipina w dawce 80/5 mg umożliwiło uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego, zarówno wartości skurczowej, jak i rozkurczowej, u ponad 20% więcej chorych. Szczegółowe wyniki badań TEAMSTA-5 i -10 zawiera tabela IV.

Oba badania (TEAMSTA-5 i -10) były kontynuowane przez kolejne 36 tygodni w sposób otwarty celem odległej oceny skuteczności i tolerancji terapii. Pod koniec obserwacji ciśnienie tętnicze pozo-



**Tabela IV.** Skuteczność 8-tygodniowej terapii preparatem złożonym amlodipina/telmisartan u pacjentów z niedostatecznie kontrolowanym monoterapią nadciśnieniem tętniczym. Na podstawie kontrolowanych badań z podwójną ślepą próbą (zmodyfikowane na podstawie [54])

**Table IV.** Efficacy of 8-week treatment with fixed-dose telmisartan/amlodipine combination in patients with hypertension not adequately controlled with monotherapy. Summary of results from double-blind, controlled clinical trials (based on ref. 54, modified)

Badanie (akronim)	Dawki [mg/dobę]	Liczba chorych	Średnia zmiana ciśnienia do wartości początkowych [mm Hg]		Chorzy uzyskujący kontrolę ciśnienia tętniczego* (%)		Chorzy odpowiadających na terapię** (%)	
			DBP <sup>e</sup>	SBP	DBP	SBP	DBP	SBP
Chorzy, u których nie uzyskano kontroli ciśnienia tętniczego amlodipiną w dawce 5 mg/dobę								
Neldam i wsp.	TEL/AML 40/5	270	-9,4 (96,9)	-13,6 (149,7)	56,7	60,0	65,6	69,3
TEAMSTA-5	TEL/AML 80/5	271	-10,6 (96,5)	-15,0* (148,7)	63,8	65,7*	69,0	73,8
	AML 5	255	-5,7 (96,4)	-6,2 (150,5)	42,0	39,2	45,5	46,3
	AML 10	261	-8,0 (96,5)	-11,1 (149,0)	56,7	54,4	62,5	63,6
Ogihara	TEL/AML 40/5	263	-9,56	-13,04	68,1 <sup>e</sup>	b.d.	b.d.	b.d.
	AML 5	257	-4,45	-5,77	47,1	b.d.	b.d.	b.d.
Chorzy, u których nie uzyskano kontroli ciśnienia tętniczego amlodipiną w dawce 10 mg/dobę								
Neldam i wsp.	TEL/AML 40/10	306	-9,2 (95,5)	-11,1 (148,1)	63,7 <sup>-</sup>	58,8 <sup>-</sup>	66,0 <sup>-</sup>	64,7 <sup>-</sup>
TEAMSTA-10	TEL/AML 80/10	310	-9,3 (95,6)	-11,3 (147,4)	66,5 <sup>-t</sup>	60,3 <sup>-</sup>	68,7 <sup>-</sup>	65,8 <sup>-</sup>
	AML 10	305	-6,5 (95,6)	-7,4 (146,8)	50,2	53,4	54,1	
TEAMSTA Diabetes Study	TEL/AML 80/10	352	b.d. (90,5)	-29,0 (160,7)	b.d.	71,2 (otyli) 76,1 (nieotyli)	b.d.	92,9 (otyli) 93,3 (nieotyli)
	AML 10	352	b.d. (91,4)	-22,9 [160,8]	b.d.	51,4 (otyli) 63,7 (nieotyli)	b.d.	86,9 (otyli) 88,4 (nieotyli)
Chorzy, u których nie uzyskano kontroli ciśnienia tętniczego telmisartanem w dawce 40 mg/dobę								
Ogihara	TEL/AML 40/5	153	-13,49	-17,86	78,4	b.d.	b.d.	b.d.
	TEL 40	158	-5,47	-6,51	46,8	b.d.	b.d.	b.d.

\*Kontrola ciśnienia tętniczego: DBP < 90 mm Hg i SBP < 140 mm Hg

\*\*Odpowiedź na terapię: DBP pod kontrolą lub spadek o > 10 mm Hg w porównaniu z wartościami początkowymi; SBP pod kontrolą lub spadek o > 10 mm Hg lub > 15 mm Hg w porównaniu z wartościami początkowymi

b.d. — brak danych

stawało pod kontrolą u 79,5% chorych z badania TEAMSTA-5, którzy otrzymywali terapię skojarzoną i u 89,2% pacjentów z badania TEAMSTA-10. Ogółem, w fazie przedłużonej obu badań wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mm Hg utrzymywały się u 63% (TEAMSTA-5) i 77% (TEAMSTA-10) biorących udział w każdym z tych badań. Po zakończeniu zaślepionej fazy badania obserwowano dalszy spadek ciśnienia tętniczego, który wynosił -5,0/-4,4 mm Hg oraz -5,7/-4,9 mm Hg (odpowiednio TEAMSTA-5 i -10), dzięki czemu wartości ciśnienia tętniczego uzyskane pod koniec obserwacji wynosiły 132,9/83,7 mm Hg (TEAMSTA-5) i 132,5/82,5 mm Hg (TEAMSTA-10) [51].

Projekt TEAMSTA Diabetes Study objął grupę 706 pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadciśnieniem tętniczym 1. lub 2. stopnia. Kryterium włączenia do badania była wartość skurczowego ciśnienia tętniczego między 150 i 180 mm Hg. Po 2–3 tygodniach

bez leków hipotensyjnych chorzy byli losowo przydzielani do terapii amlodipiną 10 mg lub kombinacją telmisartan/amlodipina 80/10 mg. Terapia gotowym połączeniem leków prowadziła do znacząco większego spadku ciśnienia skurczowego niż monoterapia (29,0 mm Hg *v.* 22,9 mm Hg,  $p < 0,0001$ ). Stopień redukcji ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami początkowymi, był podobny w grupie osób otyłych i bez otyłości. Odsetek chorych bez otyłości, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego (< 140/90 mm Hg) przy zastosowaniu gotowego połączenia telmisartan/amlodipina był znacząco większy niż w grupie otyłych (76,1% *v.* 68,2%). Natomiast w grupie chorych, którzy otrzymywali monoterapię amlodipiną, stwierdzono większą różnicę między odsetkiem chorych z dobrą kontrolą ciśnienia tętniczego, w zależności od ich masy ciała (odpowiednio: otyli i bez otyłości: 48,1% i 61,0%) [53]. Powyższe obserwacje wskazują, że gotowe połączenie

czenie telmisartan/amlodipina może być szczególnie skuteczne u pacjentów otyłych. Analiza kolejnych podgrup chorych, którzy uczestniczyli w badaniach TEAMSTA dowodzi podobnej skuteczności kombinacji także u osób z zespołem metabolicznym, w podeszłym wieku (> 65. rż.) czy rasy czarnej. Wyniki badań oceniających skuteczność hipotensyjną kombinacji telmisartan/amlodipina prowadzonych w sposób kontrolowany zostały zestawione w tabeli IV.

Badania będące obecnie w toku obejmują ocenę skuteczności i tolerancji preparatu telmisartan/amlodipina 80/10 mg u pacjentów nieosiągających wartości docelowych ciśnienia tętniczego mimo przyjmowania ACE-I lub ARB (TEAMSTA *Switch*). Kolejny projekt kliniczny porównuje wpływ preparatów złożonych zawierających telmisartan/amlodipinę oraz olmesartan/hydrochlorotiazyd na poprawę czynności śródbłonna (TEAMSTA *Protection*).

### Tolerancja preparatu złożonego telmisartan/amlodipina

Dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem telmisartanu wskazują na dobrą tolerancję preparatu, z częstością występowania działań niepożądanych zbliżoną do placebo. Z dostępnych opracowań wynika, że jedyne powikłania, które występowały częściej w grupie otrzymującej telmisartan niż placebo to infekcje górnych dróg oddechowych (7 v. 6%), bóle krzyża (3 v. 1%), zapalenie zatok (3 v. 2%) i biegunka (3 v. 2%) — (Micardis, charakterystyka lecznicza produktu). Podobnie amlodipina należy do leków dobrze tolerowanych, a częstość działań niepożądanych wzrasta ze stosowaną dawką. Do najczęściej występujących powikłań należą obrzęki obwodowe, które pojawiają się u 3% pacjentów przyjmujących dawkę 5 mg i 10,8% chorych leczonych 10 mg amlodipiny, przy zgłaszaniu tego powikłania przez 0,6% osób przyjmujących placebo. Do innych powikłań zależnych od dawki należą: zaczerwienienie twarzy (1,4 i 2,6% v. 0%) oraz kołatanie (1,4 i 4,5% v. 0,6%) — odpowiednio, dawka 5 i 10 mg amlodipiny v. placebo.

Obrzęki pojawiające się w trakcie terapii lekami z grupy CaCB należą do najczęściej występujących działań niepożądanych. Szacuje się, że w trakcie długotrwałej terapii występują nawet u 24% chorych i stanowią podstawową przyczynę odstawienia preparatu u 5% pacjentów [7].

W zakończonych badaniach z gotową kombinacją telmisartan/amlodipina konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych pojawiała się

rzadko. W badaniu Neldam i wsp. [52] miało to miejsce u 2,2% chorych przyjmujących leki w kombinacji i 4,3% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Obrzęki obwodowe były najczęściej występującym zgłaszanym powikłaniem i ich częstość zależała od stosowanej dawki amlodipiny. Jednak w porównaniu z grupą chorych w monoterapii stosowanie gotowej kombinacji znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia obrzęków. Littlejohn i wsp. [49] opisali występowanie obrzęków u 17,2% chorych przyjmujących amlodipinę w dawce 10 mg, natomiast przy stosowaniu gotowego połączenia częstość ta wynosiła odpowiednio: 7% (telmisartan 40 mg/amlodipina 10 mg) i 9,5% (80/10 mg).

W badaniach prowadzonych z gotowym skojarzeniem telmisartan/amlodipina v. placebo, inne działania niepożądane występowały rzadko i ich łączna częstość wynosiła około 2%.

### Miejsce gotowego połączenia amlodipina/telmisartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego — podsumowanie

Podstawowym celem terapii nadciśnienia tętniczego jest trwała, skuteczna i bezpieczna redukcja ciśnienia tętniczego, uzyskana w możliwie jak najkrótszym czasie. W ostatnich wytycznych *European Society of Hypertension* (ESH 2009) [55] oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT 2011) [56] zaleca się stosowanie gotowego połączenia dwóch leków hipotensyjnych już od początku terapii u chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia. Podobnie, w wydanym niedawno stanowisku *American Society of Hypertension* (ASH) zaleca się rutynowe stosowanie kombinacji lekowych [57] w sytuacji, gdy zakładana redukcja ciśnienia tętniczego przekracza 20/10 mm Hg. Wszystkie wytyczne podkreślają, że zastąpienie 2 tabletek połączeniem tych samych preparatów w pojedynczej tabletkie poprawia stopień współpracy z chorym. Do skojarzeń preferowanych w wytycznych należy połączenie leku blokującego antagonistę receptora dla angiotensyny II z CaCB. Za takim połączeniem przemawia zarówno synergizm w działaniu hipotensyjnym wynikający z uzupełniających się mechanizmów działania, jaki i dodatkowe korzyści niezwiązane bezpośrednio z redukcją ciśnienia tętniczego.

Gotowe skojarzenie telmisartan/amlodipina charakteryzuje duża skuteczność hipotensyjna, którą osiąga się szybko po rozpoczęciu terapii. Kontrolę ciśnienia tętniczego udaje się uzyskać u ponad 80% pacjentów z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia oraz 50% chorych z nadciśnieniem 3. stopnia. W trakcie

pierwszego tygodnia od podania kombinacji telmisartan/amlodipina ciśnienie tętnicze obniża się średnio o 30 mm Hg, a w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia terapii uzyskuje się 80% całkowitego efektu hipotensyjnego.

Gotowe połączenie telmisartan/amlodipina jest dobrze tolerowane, charakteryzuje się mniejszą częstością występowania obrzęków obwodowych niż przy stosowaniu monoterapii amlodipiną, a konieczność odstawienia leku występuje rzadko. W badaniach klinicznych udowodniono skuteczność zarówno telmisartanu, jak i amlodipiny w redukcji częstości powikłań sercowo-naczyniowego wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz osób obciążonych wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia bez nadciśnienia tętniczego, z cukrzycą czy istniejącymi chorobami naczyń na tle miażdżycy. Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Evaluation Agency*) jako wskazanie dla telmisartanu wymienia, poza nadciśnieniem tętniczym, klinicznie jawną chorobę wywołaną miażdżycą (choroba wieńcowa, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub cukrzycę z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych. Telmisartan ma udokumentowane działanie nefroprotektoryjne (badanie DETAIL) oraz korzystne działanie metaboliczne związane z aktywacją białek z grupy PPAR.

Gotowe połączenie telmisartan/amlodipina może być stosowane u chorych, którzy nie osiągnęli kontroli ciśnienia tętniczego w monoterapii, u osób przyjmujących oddzielnie oba składniki kombinacji oraz w początkowej terapii nadciśnienia umiarkowanego i ciężkiego.

## Streszczenie

Liczne dane dowodzą, że uzyskanie docelowych wartości ciśnienia tętniczego wymaga stosowania kilku leków hipotensyjnych u około 80% wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze, stąd w praktyce klinicznej kładzie się nacisk na praktyczne metody pozwalające na skuteczną, długotrwałą kontrolę ciśnienia.

Gotowe skojarzenie telmisartanu z amlodipiną zawiera składniki, w przypadku których już wcześniej udowodniono skuteczność w dużych badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym czy potwierdzoną koronarograficznie chorobą wieńcową.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem gotowego połączenia telmisartanu z amlodipiną (preparat Twynsta) docelową wartość ciś-

nienia tętniczego udało się uzyskać u 80% pacjentów z nadciśnieniem 1. lub 2. stopnia i 50% chorych z nadciśnieniem 3. stopnia. Kombinacja umożliwia szybką kontrolę ciśnienia, 80% efektu hipotensyjnego uzyskuje się już po 2 tygodniach terapii. Działania niepożądane występują rzadko, mają łagodny charakter i zwykle nie wymagają przerwania leczenia. Obrzęki obwodowe w trakcie stosowania połączenia telmisartan/amlodipina pojawiają się rzadziej niż przy monoterapii amlodipiną.

Gotowe skojarzenie telmisartanu z amlodipiną może być stosowane w terapii początkowej u chorych z nadciśnieniem stopnia 2. i 3. oraz u pacjentów, którzy nie osiągnęli kontroli ciśnienia tętniczego w monoterapii.

**słowa kluczowe:** wytyczne, ciśnienie docelowe, terapia złożona, telmisartan, amlodipina

*Naciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 3, strony 188–200.*

## Piśmiennictwo

1. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. i wsp. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2005; 363: 2049–2051
2. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F.M. i wsp. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a lowdose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J. Hypertens.* 2004; 22: 2379–2386.
3. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. i wsp. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension. A Cluster Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
4. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messeri F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 713–719.
5. Wald D.S., Law M., Morris J.K. i wsp. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
6. Chrysant S.G. The role of angiotensin receptor blocker and calcium channel blocker combination therapy in treating hypertension: focus on recent studies. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2010; 10: 315–320.
7. Makani H., Bangalore S., Romero J. i wsp. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate — a meta-analysis of randomized trials. *J. Hypertens.* 2011; 29: 1270–1280.
8. 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: 220–249.
9. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. i wsp. Effect of aliskiren addition to amlodipine on ankle edema in hypertensive patients: a three-way crossover study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12: 1351–1358.
10. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. i wsp. A calcium antagonist vs 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.

11. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. i wsp. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592–2597.

12. Bakris G., Molitch M., Zhou Q. i wsp. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *J. Cardiometab. Syndr.* 2008; 3: 18–25.

13. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R.H. i wsp. 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.

14. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. i wsp. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in the prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am. Heart J.* 2010; 159: 795–802.

15. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.

16. Yamaguchi J., Hagiwara N., Ogawa H. i wsp. HIJ-CREATE Investigators. Effect of amlodipine + candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ-CREATE] Study). *Am. J. Cardiol.* 2010; 106: 819–824.

17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.

18. Neutel J.M., Smith D.H., Weber M.A. Effect of antihypertensive monotherapy and combination therapy on arterial distensibility and left ventricular mass. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 37–42.

19. Singh N.K., Gupta S.K., Agrawal B.V. Left ventricular mass regression with amlodipine in elderly hypertensives. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 113–119.

20. Beltman F., Heesen W., Smit A. i wsp. Two-year follow-up study to evaluate the reduction of left ventricular mass and diastolic function in mild to moderate diastolic hypertensive patients. *J. Hypertens. Suppl.* 1998; 16: S15–19.

21. Ohtsuka S., Yamazaki A., Oyake Y., Yamaguchi I. Amlodipine improves vascular function in patients with moderate to severe hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 42: 296–303.

22. Manisty C.H., Zambanini A., Parker K.H. i wsp. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine — versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54: 724–730.

23. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. i wsp. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*

2000; 102: 1503–1510.

24. Jørgensen B., Simonsen S., Endresen K. i wsp. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary AngioPlasty Amlodipine REStenosis Study (CAPARES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 592–599.

25. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. i wsp. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.

26. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J. i wsp. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J. Hypertens.* 2004; 22: 1309–1316.

27. Mason R.P. Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. *Cerebrovasc. Dis.* 2003; 16 (supl. 3): 11–17.

28. Mason R.P., Kubant R., Heeba G. i wsp. Synergistic effect of amlodipine and atorvastatin in reversing LDL-induced endothelial dysfunction. *Pharm. Res.* 2008; 25: 1798–1806.

29. Mayer B. Translocation of endothelial nitric oxide synthase: another feat of amlodipine, a cardiovascular jack-of-all-trades. *Cardiovasc. Res.* 2006; 71: 411–413.

30. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. i wsp. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2982–2988.

31. Battershill A.J., Scott L.J. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66: 51–83.

32. Tagami T., Yamamoto H., Moriyama K. i wsp. A selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma modulator, telmisartan, binds to the receptor in a different fashion from thiazolidinediones. *Endocrinology* 2009; 150: 862–870.

33. Georgescu E.F., Ionescu R., Niculescu M. i wsp. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 942–954.

34. He H., Yang D., Ma L. i wsp. Telmisartan prevents weight gain and obesity through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-delta-dependent pathways. *Hypertension* 2010; 55: 869–879.

35. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.

36. Nagel J.M., Tietz A.B., Göke B., Parhofer K.G. The effect of telmisartan on glucose and lipid metabolism in nondiabetic, insulin-resistant subjects. *Metabolism* 2006; 55: 1149–1154.

37. Delles C., Raff U., Mimran A. i wsp. Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2008; 21: 1330–1336.

38. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. i wsp. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabet.* 2005; 4: 6.

39. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am. J. Cardiol.* 2007; 99: 1006–1012.

40. Galzerano D., Tammara P., del Visco L. i wsp. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (12 Pt 1): 1563–1569.

41. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547.
42. TRANSCEND Investigators, Yusuf S., Teo K. i wsp. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183.
43. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. i wsp. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
44. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Effect of Telmisartan and Ramipril on Atrial Fibrillation Recurrence and Severity in Hypertensive Patients With Metabolic Syndrome and Recurrent Symptomatic Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011 Feb 18.
45. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group: angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1952–1961.
46. Fogari R., Preti P., Lazari P. i wsp. Antiproteinuric effect of telmisartan/amlodipine versus losartan/amlodipine in microalbuminuric hypertensive patients with type 2 diabetes. *J. Hypertens.* 2009; 27 (supl. 3): S71.
47. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. i wsp. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1351–1356.
48. Ono Y., Nakaya Y., Bando S. i wsp. Telmisartan decreases plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine and improves lipid and glucose metabolism and vascular function. *Int. Heart J.* 2009; 50: 73–83.
49. Littlejohn T.W. III, Majul C.R., Olvera R. i wsp. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens.* 2009; 11: 207–213.
50. Littlejohn T.W. III, Majul C.R., Olvera R. i wsp. Telmisartan plus amlodipine in patients with moderate or severe hypertension: results from a post-hoc subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, parallel-group, 4 × 4 factorial study. *Postgrad. Med.* 2009; 121: 5–14.
51. Neutel J.M. i wsp. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood pressure reductions in patients with severe hypertension: TEAMSTA Severe HTN Study. *J. Clin. Hypertens (w druku)*.
52. Neldam S., Lang M., Jones R. Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study. *J. Clin. Hypertens.* 2011; 13: 459–466.
53. Sharma A.M., Bakris G., Neutel J.M. i wsp. Single-pill combination of telmisartan 80 mg/amlodipine 10 mg provides superior blood pressure reduction to amlodipine in added-risk hypertensive subjects: sub analysis of the obese patients in TEAMSTA Diabetes Study. *J. Hypertens.* 2011 (Abstract P-1048).
54. Moen M.D. Telmisartan/amlodipine: single-pill combination in hypertension. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2010; 10: 401–412.
55. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–83.
56. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertens.* 2009; 27: 2121–2158.
57. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L. i wsp. Combination therapy in hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.* 2010; 4: 90–98.