

Czy możliwe jest wybranie „najlepszego” hipotensyjnego połączenia lekowego?

Is it possible to chose „the best” combination of hypotensive drugs?

Karolina Semczuk-Kaczmarek¹, Anna Ryś¹, Anna E. Płatek^{1, 2}, Filip M. Szymański¹

¹Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Zakład Patologii Ogólnej i Doświadczalnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Około 1/3 dorosłych Polaków choruje na nadciśnienie tętnicze (HT). Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny związany z redukcją wartości ciśnienia tętniczego w zakresie znacznie mniejszym niż 20/10 mm Hg. U wielu pacjentów redukcja ta nie jest wystarczająca. Dlatego też coraz częściej lekarze skłaniają się ku stosowaniu preparatów wieloskładnikowych, które dzięki wzajemnie uzupełniającemu się działaniu zawartych w nich substancji oraz pozytywnym wpływie na współpracę między lekarzem i pacjentem zwiększają skuteczność leczenia hipotensyjnego. W artykule przedstawiono kliniczne aspekty stosowania preparatu złożonego z telmisartanu — można powiedzieć: „najlepszego” z sartanów — z amlodipiną, powszechnie stosowanym antagonistą wapnia.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4), 177–184

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, telmisartan, amlodipina

ABSTRACT

Currently, approximately one third of adult Poles suffers from hypertension (HT). Most of current hypotensive drugs in monotherapy lowers blood pressure values of less than 20/10 mm Hg. In most of the patients, this reduction is not sufficient. That is way, more and more is said about the use of hypotensive drugs consisting of several components, because due to their complimentary actions, the effectiveness of antihypertensive treatment is increased and better doctor-patient collaboration and treatment adherence is assured. The article presents clinical aspects of the use of telmisartan (“the best” angiotensin receptor blocker) with amlodipine, widely used calcium channel antagonist.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4), 177–184

Key words: arterial hypertension, telmisartan, amlodipine

WPROWADZENIE

Nadciśnienie tętnicze (HT, *hypertension*) jest powszechnie znanym czynnikiem ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Skuteczna terapia hipotensyjna umożliwia redukcję związanej z występowaniem nadciśnienia tętniczego chorobowo-

ci i umieralności [1]. Na podstawie wyników badań NATPOL 2011 oraz POLSENIOR stwierdzono, że liczba dorosłych Polaków w wieku 18–79 lat chorych na nadciśnienie tętnicze wynosi 9,8 mln (32% populacji; mężczyźni — 36,8%, kobiety — 29,4%), natomiast jeśli do analizy włączy się osoby

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel. 22 599 19 58, faks 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

powyżej 80. roku życia (ok. 1 mln), wartość ta osiąga 34% [2, 3].

Dzięki kampaniom informacyjnym, badaniom skriningowym, a także działaniom lekarzy, prowadzącym do zwiększonej świadomości szkodliwego wpływu HT, systematycznie rośnie odsetek leczonych osób. Niestety 3,1 mln osób wciąż nie wie, że choruje na nadciśnienie tętnicze, co może wynikać z tego, że 40% Polaków nie zna wartości swojego ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*). W 2011 roku w Polsce częstość występowania HT była o 4,5% wyższa niż w Stanach Zjednoczonych, a odsetek chorych skutecznie leczonych był 2-krotnie niższy [2]. W opisywanych badaniach pojawiają się jednak również optymistyczne dane. Oceniono, że w Polsce na przestrzeni ostatnich 10 lat odsetek osób skutecznie leczonych wzrósł z 12% (NATPOL PLUS 2002) do 26% w 2011 roku (NATPOL 2011). W dużej mierze osiągnięto taki wynik również dzięki poprawie skuteczności farmakoterapii.

Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny przejawiający się redukcją wartości BP mniejszą niż 20/10 mm Hg. Znaczny odsetek pacjentów z HT do osiągnięcia dobrej kontroli BP wymaga 2 leków hipotensyjnych. Dotyczy to połowy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia oraz większości pacjentów z wyższymi stopniami HT. Dlatego Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) rekomenduje w obowiązujących obecnie wytycznych, aby w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczynać od 2 leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia dawki jednego lub obu leków do dawki maksymalnej. Zaleca się również, aby tego typu leczenie rozpoczynać od preparatów wielo-

składnikowych (SPC, *single pill combination*) ze względu na jego przewidywaną większą skuteczność. Ponadto leczenie preparatem wieloskładnikowym jest lepiej tolerowane przez pacjentów, co wpływa na pozytywny efekt współpracy między lekarzem i pacjentem oraz znaczną skuteczność leczenia hipotensyjnego [1].

TELMISARTAN

— NAJLEPSZY Z SARTANÓW

Według wytycznych PTNT sartany, leki blokujące receptor AT₁ dla angiotensyny II, są preferowane u chorych z HT i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy) i po przebytych udarze mózgu [1]. Wśród sartanów telmisartan cechuje się bardzo korzystnym profilem farmakokinetycznym — ma najdłuższy okres półtrwania, nieznaczny klirens nerkowy i korzystniejszą objętość dystrybucji niż inne sartany. W dużym stopniu przenika do tkanek, zapewniając skuteczną blokadę układu renina–angiotensyna–aldosteron zarówno na poziomie lokalnym, jak i ogólnoustrojowym [4]. Wykazano, że telmisartan ma wyższe powinowactwo i dłuższy czas blokady receptorów AT₁ niż inne sartany [5]. Bardzo powolna dysocjacja do receptora AT₁ prowadzi do większej i dłuższej redukcji BP, zapobiegając niekorzystnym porannym wzrostom ciśnienia krwi, związanym z efektem końca dawki [6]. Blokowanie receptora AT₁ wiąże się również z korzystnymi efektami metabolicznymi: blokowaniem różnicowania adipocytów pod wpływem angiotensyny II, poprawą transportu glukozy do tkanek insulinozależnych w wyniku rozszerzenia naczyń oraz antydiabetogennym działaniem związanym z zapobieganiem utracie potasu [7, 8].

Zaobserwowano, że poza aktywnością blokującą receptor AT₁ niektóre sartany charakteryzuje zdolność do pobudzania i modulowania czynności białek jądrowych z grupy receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów alfa (PPAR- α , *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*), będących wewnątrzkomórkowymi regulatorami metabolizmu lipidów i glukozy. Udowodniono, że aktywatory PPAR- γ wywierają przeciwzapalne, przeciwutleniające i antyproliferacyjne działanie na ściany naczyń krwionośnych, zmniejszając tym samym postęp i rozwój miażdżycy. Wydaje się, że wśród sartanów telmisartan jest najsilniejszym stymulatorem PPAR- γ [9]. Z kolei inne sartany mają mały lub żaden wpływ na aktywność PPAR- γ . W związku z tym dostępne dane kliniczne potwierdzają, że telmisartan powoduje korzystne zmiany metaboliczne — zmniejszenie stężenia glukozy i triglicerydów w surowicy oraz zwiększenie wrażliwości na insulinę [10]. W badaniach przeprowadzonych przez Miura i wsp. [11] jednoznacznie wykazano, że zamiana walsartanu lub kandesartanu na telmisartan powodowała znaczne obniżenie stężenia insuliny i triglicerydów w osoczu. Terapia przeciwnadciśnieniowa oparta na telmisartanie — ze względu na bardzo długi czas działania, dobrą penetrację do tkanek, wyjątkowe korzystne efekty metaboliczne — wydaje się bardzo skuteczną strategią w profilaktyce sercowo-naczyniowej.

Kolejnym potwierdzeniem zasadności terapii telmisartanem jest ogromna liczba badań dotyczących tego leku, która jednoznacznie potwierdza jego skuteczność kliniczną. Prawdopodobnie najważniejszym z nich jest wielośrodkowe badanie ONTARGET (*The Ongoing Telmisartan*

Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial), do którego włączono 25 620 pacjentów z 733 ośrodków badawczych z 40 krajów. Autorzy badania oceniali skuteczność telmisartanu w dobowej dawce 80 mg w porównaniu z ramipilem 10 mg, jak również skojarzoną terapię obydwoma tymi lekami. Badanie przeprowadzono u chorych wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych, z dobrze kontrolowanymi wartościami BP i bez niewydolności serca. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy stanowiły: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar mózgu (niezakończone zgonem), hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Przed wstępnym leczeniem średnie wartości BP wynosiły 141,8/82,1 mm Hg, po 6 tygodniach terapii zaś w grupie ramiprilu spadły o 6,4/4,3 mm Hg, a w grupie telmisartanu — o 7,4/5,0 mm Hg. Leczenie ramipilem, w porównaniu z telmisartanem, częściej było przerywane przez chorych z powodu kaszlu (odpowiednio: 4,2 v. 1,1%) lub obrzęku naczyniopochodnego (odpowiednio: 0,3 v. 0,1%) [12]. W wynikach uzyskanych w grupie leczenia skojarzonego wykazano, że łączne stosowanie ramiprilu i telmisartanu nie zapewnia dodatkowej ochrony w badanej populacji pacjentów cechujących się wysokim ryzykiem chorób układu krążenia, wiąże się natomiast ze znacznym wzrostem liczby działań niepożądanych terapii [13]. Telmisartan okazał się nie gorszy od ramiprilu w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym (ryzyko względne 1,01; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,94–1,09). Wyniki te należy oczywiście analizować w kontekście danych pochodzących z badania HOPE (*Heart Outcomes The Prevention Evaluation*),

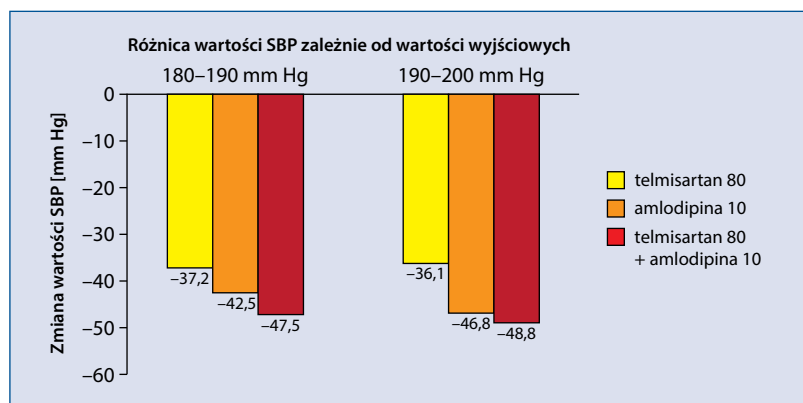
w którym stwierdzono, że stosowanie ramiprilu przyczynia się do istotnej poprawy rokowania pacjentów wysokiego ryzyka. Na tej podstawie można wnioskować, że również telmisartan będzie wykazywał tego typu właściwości. Zaowocowało to wyszczególnieniem telmisartanu w wytycznych PTNT jako jedynego sartanu polecanego jako lek pierwszego wyboru w leczeniu HT u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

TELMISARTAN I AMLODIPINA — INTELIGENTNE OBNIŻANIE WARTOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO

W badaniach STRATHE (*STRategies of Treatment in Hypertension: Evaluation*) i STITCH (*Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension*) udowodniono, że terapia oparta na połączeniach lekowych pozwala na szybsze osiągnięcie wartości docelowych BP oraz powoduje większą bezwzględną redukcję jego wartości [14, 15]. Połączenia lekowe powinny być oparte na uzupełniającym się mechanizmie działania obniżającego ciśnienie tętnicze. Wald i wsp. [16] w przeprowadzonej metaanalizie udowodnili, że dodatkowy efekt hipotensyjny wynikający z podwojenia dawki pojedynczego leku daje 5-krotnie mniejszy efekt hipotensyjny niż wynikający z połączenia leków z dwóch różnych grup. Warto przytoczyć wyniki analizy randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań o akronimie TEAMSTA-5/-10 (*TElmisartan plus Amlodipine Study—Amlodipine 5 mg/10 mg*), trwających 3 lata (ryc. 1). Włączeni do badań pacjenci zostali poddani 6-tygodniowej monoterapii amlodipiną 5 mg (TEAMSTA-5) lub 10 mg (TEAMSTA-10), a osoby, u których nie osiągnięto docelowych wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) co

najmniej 90 mm Hg po tym etapie, poddano randomizacji do monoterapii amlodipiną 5/10 mg lub terapii skojarzonej telmisartan 40/80 mg i amlodipiną 5/10 mg przez kolejnych 8 tygodni. Terapia skojarzona wiązała się z istotnym statystycznie obniżeniem DBP i skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) oraz osiągnięciem docelowych wartości BP (< 140/90 mm Hg) w porównaniu z monoterapią amlodipiną [17]. Oba badania (TEAMSTA-5 i -10) kontynuowano przez kolejne 36 tygodni w celu odległej oceny skuteczności i tolerancji terapii. Ogółem w przedłużonej fazie obu badań wartości BP poniżej 140/90 mm Hg utrzymywały się u 63% (TEAMSTA-5) i 77% (TEAMSTA-10) osób biorących udział w każdym z tych badań [18]. Wyniki te można tłumaczyć uzupełniającym się działaniem obu leków. Leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia powodują rozkurcz naczyń tętniczych, co aktywuje układ renina–angiotensyna–aldosteron i układ współczulny, a w konsekwencji prowadzi do skurczu naczyń i tachykardii oraz retencji sodu i wody. Mechanizmy kompensacyjne osłabiają więc działanie hipotensyjne pochodnych dihydropirydyny. Jednoczesna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron powoduje zahamowanie aktywności adrenergicznej, zmniejsza odruchowe pobudzenie układu współczulnego, czyli redukuje niekorzystne działania, które pojawiają się u chorych otrzymujących dihydropirydynowe pochodne z grupy antagonistów wapnia.

Warto przytoczyć wyniki badania przeprowadzonego przez Fogariego i wsp. [19], którzy mierzyli objętość podudzi oraz ciśnienie w tkance podskórnej w okolicy goleni w trakcie 10 tygodni terapii hipotensyjnej.



Rycina 1. Skuteczność hipotensyjna połączenia telmisartanu i amlodipiny u pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym — badanie TEAMSTA (*TElmisartan plus AMlodipineStudy–Amlodipine*) (opracowano na podstawie [17]); SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

Po podaniu 10 mg amlodipiny objętość podudzi zwiększyła się o 23%, a ciśnienie w tkance podskórnej o 75,5%. Natomiast stosowanie kombinacji amlodipiny z telmisartanem 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) [19]. Mechanizm powstawania obrzęków w trakcie przyjmowania antagonistów wapnia tłumaczy się rozszerzeniem zwieraczy przedwłośniczkowych, co powoduje przeniesienie zwiększonego ciśnienia na mikrokrążenie oraz napędza przechodzenie płynu do przestrzeni pozanaczyniowej. Dołączenie leku hamującego układ renina–angiotensyna–aldosteron prowadzi także do rozkurczu zwieraczy pozawłośniczkowych, a w konsekwencji do obniżenia ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach włosowatych oraz zmniejszenia ryzyka powstawania obrzęków.

Mówiąc o telmisartanie, nie sposób nie wspomnieć o tak zwanym „inteligentnym” obniżaniu wartości BP — połączenie telmisartanu z amlodipiną obniża ciśnienie adekwatnie do wyjściowych jego wartości. Littlejohn i wsp. [20] przeprowadzili badanie na grupie 1461 pacjentów z HT.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z 16 grup leczonych telmisartanem 0, 20, 40, 80 mg i amlodipiną 0, 2,5, 5, 10 mg przez 8 tygodni. Zaobserwowano, że zarówno telmisartan, jak i amlodipina znacząco ($p < 0,001$) obniżały DBP. Jednocześnie stwierdzono, że stosowanie amlodipiny w dawce 10 mg wiązało się z wysoką częstością występowania obrzęków obwodowych, dołączenie jednak do terapii telmisartanu (w każdej dawce) obniżało częstość występowania tych obrzęków. Wyniki badania jednoznacznie wskazują, że połączenie amlodipiny 10 mg z telmisartanem 40/80 mg obniża wartości BP o co najmniej 20–30 mm Hg, przy wartościach wyjściowych powyżej 160/110 mm Hg. W poszczególnych grupach zmiana wartości BP zależała nie tylko od dawki poszczególnych leków, lecz również od wyjściowych wartości ciśnienia [20].

DLACZEGO POŁĄCZENIA LEKOWE ZAWIERAJĄCE AMLODIPINĘ NALEŻĄ DO JEDNYCH Z NAJKORZYSTNIEJSZYCH?

Ostatnio ukazało się kilka badań przedstawiających przewagę połączenia leków blokujących układ

renina–angiotensyna–aldosteron z amlodipiną nad ich skojarzeniem z hydrochlorotiazylem (HCTZ). Badanie ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*), duże, wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie zaślepioną próbą, miało za zadanie porównanie skuteczności połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) — benazeprilu — z antagonistą kanału wapniowego — amlodipiną, oraz połączenia ACEI z diuretykiem tiazydowym (HCTZ). Do badania włączono chorych z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w wieku 60 lat i starszych. Pierwotnym złożonym punktem końcowym były: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, interwencja na naczyniach wieńcowych, niewydolność serca), zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, rewaskularyzacja wieńcowa oraz nagłe zatrzymanie krążenia zakończone udaną resuscytacją. Do drugorzędowego punktu końcowego zaliczono: śmiertelność sercowo-naczyniową, postępującą chorobę nerek, nowe przypadki cukrzycy, hospitalizację z powodu niewydolności serca. Do badania włączono 11 463 pacjentów (5741 przydzielono do grupy otrzymującej skojarzenia ACEI/amlodipina, 5721 zaś do grupy ACEI/HCTZ). Po 30 miesiącach średnie wartości SBP były o 0,7 mm Hg niższe w grupie ACEI/amlodipina (129,3 mm Hg) niż w grupie ACEI/HCTZ (130 mm Hg; $p < 0,05$), z kolei wartości DBP w grupie ACEI/amlodipina wyniosły 71,1 mm Hg, w grupie ACEI/HCTZ zaś

72,8 mm Hg ($p < 0,01$). W obu grupach kontrola BP się poprawiła. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe wartości ciśnienia, był istotnie wyższy w grupie ACEI/amlodipina ($p < 0,001$). Ponadto w grupie otrzymującej ACEI/amlodipinę wystąpiło 526 incydentów sercowo-naczyniowych, w grupie ACEI/HCTZ zaś 650. Mimo że badanie ACCOMPLISH potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo obu schematów leczenia, w grupie ACEI/amlodipina jednak stwierdzono 20-procentowy spadek ryzyka śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych, co było powodem wcześniejszego zakończenia badania. Jednocześnie podkreślono, że wyniki te mogą się przyczynić do ustalenia nowych wytycznych leczenia hipotensyjnego, zwłaszcza u starszych pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Skojarzona terapia hipotensyjna lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron z diuretykiem tiazydowym jest skuteczna w zakresie redukcji ryzyka śmiertelności/zachorowalności sercowo-naczyniowej u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [21]. Również w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) wykazano, że u osób w średnim lub podeszłym wieku, z nadciśnieniem tętniczym i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej zastosowanie amlodipiny lub lisinoprilu, w porównaniu z chlortalidonem, miało podobny wpływ na ryzyko zgonu i incydentów wieńcowych [22].

Ostatnio prowadzi się także działania w kierunku skutecznej terapii hipotensyjnej w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Antagoniści

wapnia zajmują ważne miejsce w leczeniu osób starszych ze względu na fakt, że wapń jest jednym z mediatorów odpowiedzialnych za wzrost oporu naczyń, powodującym rosnącą z wiekiem sztywność dużych naczyń, prowadzącą do podwyższonego ryzyka niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych [23]. Ponadto długo działające pochodne dihidropirydynowe, do których zaliczana jest amlodipina, wykazały skuteczność w redukcji śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z kolei sartany wywierają korzystny efekt w populacji pacjentów z przerostem lewej komory serca, niewydolnością nerek czy chorych na cukrzycę, zwłaszcza długo działający telmisartan, zapewniający całodobową kontrolę BP. Skojarzone leczenie telmisartanem i amlodipiną zmniejsza także albuminurię wśród pacjentów chorujących na cukrzycę [24]. W licznych badaniach donoszono również o prewencyjnym wpływie sartanów na wystąpienie epizodu migotania przedsionków [25]. Wydaje się zatem, że połączenie dwóch leków długo działających, jakimi są telmisartan i amlodipina, przy niewielkiej częstotliwości występowania działań niepożądanych, może być korzystną opcją terapeutyczną także dla pacjentów w podeszłym wieku [26].

Bardzo często osiągnięcie celu terapeutycznego możliwe jest dopiero dzięki zastosowaniu dwóch lub większej liczby leków hipotensyjnych. Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że u około 2/3 populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym do uzyskania wartości ciśnienia DBP poniżej 90 mm Hg potrzebna jest terapia skojarzona [27]. Należy wspomnieć w tym miejscu o badaniu HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), w którym stwierdzono, że tylko u 33% chorych

osiągnięto docelowe wartości ciśnienia za pomocą monoterapii, 45% wymagało podawania 2 leków, a 22% — 3 lub więcej [28]. Najważniejszym celem leczenia skojarzonego są poprawa kontroli BP i tolerancji leczenia.

W badaniu ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) wykazano poprawę profilu metabolicznego chorych stosujących połączenie amlodipiny z lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron w porównaniu z grupą przyjmującą atenolol i diuretyk tiazydowy. Po leczeniu w grupie leczonej połączeniem z amlodipiną zaobserwowano znacznie niższy wskaźnik masy ciała, stężenie triglicerydów, kreatyniny, glukozy, natomiast wyższe stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) i zwiększoną częstość akcji serca. Stwierdzono również, że terapia antagonistą wapnia i lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron redukowała o 10% częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (zawał serca niezakończony zgonem), o 11% zmniejszała śmiertelność całkowitą, o 24% zaś śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, w porównaniu z pacjentami stosującymi atenolol w połączeniu z diuretykiem tiazydowym. Ważnym czynnikiem była także redukcja nowych przypadków cukrzycy oraz niewydolności nerek w populacji pacjentów przyjmujących amlodipinę [29].

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na działania niepożądane diuretyków tiazydowych, do których zalicza się: zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperkalcemia), hiperurykemię, hiperglikemię, insulinooporność, cukrzycę, hipotonię, nefrotoksyczność, zaburzenia gospodarki

lipidowej, leukopenię, małopłytkowość, ostre zapalenie trzustki, tocząc polekowy czy reakcje alergiczne [30]. W badaniach ALLHAT i SHEP (*Systemic Hypertension in the Elderly Program*) oceniono częstość występowania hipokaliemii w trakcie leczenia diuretykami na 7,2–8,8% [22, 31]. Ponadto autorzy badania SHEP donosili o niekorzystnym wpływie hipokaliemii na ryzyko sercowo-naczyniowe i skuteczność leczenia hipotensyjnego. Hipokaliemia sprzyjała również występowaniu zaburzeń metabolicznych i rozwojowi cukrzycy typu 2 [31]. W piśmiennictwie opisywano także hiponatremię indukowaną tiazydami (TIH, *thiazide-induced hyponatremia*), która dotyczyła 4,1% pacjentów hospitalizowanych w podeszłym wieku leczonych chlortalidonem [32]. Ponadto w badaniu ALLHAT oceniono, że częstość rozwoju cukrzycy w czasie długotrwałego stosowania chlortalidonu wynosi około 11% [22].

Kolejnym problemem związanym ze stosowaniem diuretyków tiazydowych są dysfunkcje seksualne. Tiazidy obniżają bowiem stężenie cynku niezbędnego do syntezy testosteronu. Należy więc unikać stosowania tej grupy leków u mężczyzn z dysfunkcją seksualną w wywiadzie, u osób z cukrzycą, palaczy tytoniu i przyjmujących leki przeciwdepresyjne [30]. Tego typu problemów nie obserwuje się w przypadku zastosowania antagonistów wapnia, w tym amlodipiny — upoważnia to do określenia antagonistów wapnia jako leków o neutralnym profilu metabolicznym. Tym samym istnieją dwa powody przewagi amlodipiny nad HCTZ — naczynioprotekcyjne działanie amlodipiny oraz liczne działania niepożądane diuretyku tiazydowego, niewystępujące w przypadku zastosowania amlodipiny.

PODSUMOWANIE

Większość pacjentów z HT do osiągnięcia dobrej kontroli wartości BP wymaga stosowania 2 leków hipotensyjnych. Terapia przeciwnadciśnieniowa oparta na telmisartanie — ze względu na skuteczność hipotensyjną, bardzo długi czas działania, wyjątkowe korzystne efekty metaboliczne — wydaje się bardzo skuteczną strategią w profilaktyce sercowo-naczyniowej. Bardzo często osiągnięcie celu terapeutycznego możliwe jest dopiero przy zastosowaniu dwóch lub większej liczby leków hipotensyjnych. Terapia skojarzona: telmisartan i amlodipina wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem DBP i SBP oraz mniejszym odsetkiem działań niepożądanych. Tym samym świadczy to o istotnej użyteczności klinicznej tego typu połączenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z, et al. Guidelines for the management of hypertension. *Arterial Hypertens.* 2015; 19: 53–83.
2. Zdrojewski T, Bandosz P, Rutkowski M, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki badania NATPOL 2011. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2014; 18: 116–117.
3. Zdrojewski T, Wizner B, Więcek A, et al. Rozpowszechnienie, wykrywanie i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób w wieku od 65 do 100 lat w Polsce — wyniki badania POLSENIOR. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2014; 18: 117–118.
4. Costa V. Telmisartan: Standing Out in a Crowded Contest. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2006; 13: 85–9.
5. Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, et al. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2005; 25(1): 41–46, indexed in Pubmed: [15864875](#).
6. Maillard MP, Perregaux C, Ceneten C, et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: an insurmountable angiotensin II receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(3): 1089–1095, doi: [10.1124/jpet.102.036772](#), indexed in Pubmed: [12183667](#).
7. Gaciong Z. Połączenie telmisartanu z amlodipiną — miejsce w terapii hipotensyjnej. *Arterial Hypertens.* 2011; 15: 188–200.

8. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369(9557): 201–207, doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)60108-1](#), indexed in Pubmed: [17240286](#).
9. Yamagishi S, Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartin due to its unique PPAR-gamma-inducing property. *Med Hypotheses.* 2005; 64(3): 476–478, doi: [10.1016/j.mehy.2004.09.015](#), indexed in Pubmed: [15617852](#).
10. Sugimoto K, Qi NR, Kazdova L, et al. Telmisartan but not valsartan increase caloric expenditure and protects against weight gain and hepatic steatosis. *Hypertension.* 2006; 47(5): 1003–1009, doi: [10.1161/01.HYP0000215181.60228.f7](#), indexed in Pubmed: [16567593](#).
11. Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences. *Diabetes Care.* 2005; 28(3): 757–758, doi: [10.2337/diacare.28.3.757](#), indexed in Pubmed: [15735228](#).
12. Filipiak KJ. Wyniki badania ONTARGET — implikacje dla kardiologa. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2008; 12: 148–151.
13. Dominiak M. Ramipryl i telmisartan podobnie skutecznie zapobiegają incydentom wieńcowym — wyniki badania ONTARGET. *Kardiologia Pol.* 2008; 66: 705–706.
14. Mourad JJ, Waeyer B, Zannad F, et al. Investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens.* 2004; 22(12): 2379–2386, indexed in Pubmed: [15614033](#).
15. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009; 53(4): 646–653, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123455](#), indexed in Pubmed: [19237683](#).
16. Wald DS, Law M, Morris K, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122: 290–300, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.09.038](#), indexed in Pubmed: [19272490](#).
17. Neldam S, Zhu D, Schumacher H. Efficacy of Telmisartan Plus Amlodipine in Nonresponders to CCB Monotherapy. *Int J Hypertens.* 2013; 2013: 627938, doi: [10.1155/2013/627938](#), indexed in Pubmed: [23844279](#).
18. Billecke SS, Marcovitz PA. Long-term safety and efficacy of telmisartan/amlodipine single pill combination in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9: 95–104, doi: [10.2147/VHRM.S40963](#), indexed in Pubmed: [23662062](#).
19. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oede-

- ma and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007; 21(3): 220–224, doi: [10.1038/sj.jhh.1002140](https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002140), indexed in Pubmed: [17215848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17215848/).
20. Littlejohn TW, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11(4): 207–213, doi: [10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00098.x), indexed in Pubmed: [19614805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614805/).
 21. Rutz-Danielczak A. Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym — założenia, metodyka i wstępne wyniki badania ACCOMPLISH. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2008; 12: 238–244.
 22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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(23): 2981–2997, indexed in Pubmed: [12479763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12479763/).
 23. Grodzicki T. Dihydropirydynowi antagoniści wapnia — stare i nowe wskazania. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2004; 8: 273–277.
 24. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens*. 2007; 20(4): 417–422, doi: [10.1016/j.amjhyper.2006.10.002](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.10.002), indexed in Pubmed: [17386350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17386350/).
 25. Huang G, Xu JB, Liu JX, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41(7): 719–733, doi: [10.1111/j.1365-2362.2010.02460.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02460.x), indexed in Pubmed: [21250983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21250983/).
 26. Grodzicki T. Nowe możliwości terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego u osób starszych — telmisartan i amlodypina. *Gerontologia Polska*. 2011; 19: 127–133.
 27. Widecka K. Badanie ACCOMPLISH — terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego. Które połączenia są najlepsze? *Nadciśnienie Tętnicze*. 2008; 12: 245–251.
 28. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; 351(9118): 1755–1762, indexed in Pubmed: [9635947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9635947/).
 29. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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(9489): 895–906, doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1), indexed in Pubmed: [16154016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16154016/).
 30. Martynowicz H, Szuba A. Najczęstsze działania niepożądane leków hipotensyjnych — jak sobie z nimi radzić? *Medycyna po Dyplomie*. 2011; 9: 29–34.
 31. Kostis J, Wilson A, Freudenberger R, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol*. 2005; 95(1): 29–35, doi: [10.1016/j.amjcard.2004.08.059](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.059), indexed in Pubmed: [15619390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15619390/).
 32. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10(6): 477–484, indexed in Pubmed: [18550938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550938/).