

Jaki chory z nadciśnieniem tętniczym odnosi największe korzyści z zastosowania skojarzenia losartanu z amlodipiną?

Which hypertensive patient benefits the most from treatment
with fixed-dose combination of losartan and amlodipine?

Beata Woźakowska-Kapłon^{1,2}, Paweł Salwa¹

¹ Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach

² Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Terapia skojarzona jest skuteczniejsza od monoterapii w obniżaniu ciśnienia tętniczego, a – stosując ją – można uzyskać zmniejszenie działań niepożądanych leków hipotensyjnych. Antagoniści wapnia oraz inhibitory receptora AT₁ dla angiotensyny II to szeroko stosowane i skuteczne klasy leków hipotensyjnych. Losartan i amlodipinę często stosuje się jako leki pierwszego wyboru w terapii przeciwnadciśnieniowej, zaś ich skojarzenie okazało się bezpiecznym i skutecznym połączeniem w terapii hipotensyjnej. Wczesne zastosowanie leku złożonego z amlodipiny i losartanu w odpowiednio dobranej dawce może być szczególnie korzystne w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z zespołem metabolicznym, cukrzycą, schorzeniami pulmonologicznymi i hiperurykemią.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, terapia skojarzona, losartan, amlodipina

(Folia Cardiologica 2015; 10, 1: 38–44)

Wstęp

Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego jest szacowane na 26,4% populacji światowej. W badaniu NATPOL 2011 stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze dotyczy 32% dorosłej populacji Polaków. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) nadciśnienie tętnicze jest główną przyczyną zgonów na świecie (13% wszystkich zgonów). Uznaje się je za główny, łatwy do zidentyfikowania, czynnik ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru mózgu, niewydolności serca, migotania przedsionków czy rozwarstwienia aorty. Przeprowadzone analizy dowodzą, że podwyższone ciśnienie tętnicze odpowiada za 54% przypadków udarów mózgu oraz 47% przypadków choroby niedokrwiennej serca [1]. Skuteczna terapia hipotensyjna pozwala na obniżenie ryzyka wystąpienia incydentów

sercowo-naczyniowych. Leczenie nadciśnienia tętniczego umożliwia również regresję bezobjawowych powikłań naczyniowych, takich jak przerost mięśnia lewej komory czy białkomocz, co pozwala na dalszą redukcję liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych [2, 3].

Osiągnięcie celu terapeutycznego w leczeniu nadciśnienia tętniczego za pomocą monoterapii, niezależnie od wybranej grupy leków, jest możliwe jedynie w niewielkiej grupie chorych. Brak dostatecznej skuteczności w obniżaniu ciśnienia tętniczego z zastosowaniem pojedynczej substancji może wynikać z faktu oddziaływania leku tylko na jeden mechanizmów prowadzących do wzrostu ciśnienia, co – wobec złożonej patogenezy rozwoju nadciśnienia tętniczego – w większości przypadków okazuje się niewystarczające. Ponadto należy pamiętać, że zwiększenie dawki leku w celu poprawy skuteczności terapii powoduje

wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W większości przypadków konieczne jest więc zastosowanie co najmniej dwóch leków. Terapia złożona z substancji należących do różnych grup, których efekt hipotensyjny wynika z odmiennych mechanizmów działania, może skutkować synergizmem prowadzącym do potencjalizacji efektu hipotensyjnego albo obniżeniem ryzyka wystąpienia lub nasilenia działań niepożądanych jednej substancji przez drugą, co przekłada się na lepszą tolerancję farmakoterapii przez pacjenta. Połączenie dwóch leków hipotensyjnych w jednym preparacie pozwala uzyskać dalsze korzyści. Terapia preparatem złożonym, przez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek (uproszczenie schematu terapeutycznego), skutkuje poprawą stosowania się chorego do zaleceń lekarskich oraz obniża ryzyko odstawienia leku przez pacjenta. Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, że zastosowanie preparatu złożonego często pozwala na redukcję kosztów terapii w porównaniu ze stosowaniem dwóch leków hipotensyjnych w oddzielnych preparatach. W aktualnych wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym zaleca się następujące połączenia leków w terapii przeciwnadciśnieniowej: inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting-enzyme*) z antagonistą wapnia lub z diuretykiem, antagonistą receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) z antagonistą wapnia lub z diuretykiem, antagonistą wapnia z diuretykiem.

Antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II

Antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II, zwani potocznie sartanami, to jedne z podstawowych leków stosowanych w terapii hipotensyjnej. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na wybiórczym blokowaniu przyłączenia angiotensyny II do receptora AT₁, bez wpływu na interakcję z receptorem typu 2. Sartany nie hamują również łączenia się angiotensyny (1-7) z receptorami Mas skutkującego efektem wazodylatacyjnym. Selektywna blokada receptora typu 1 powoduje zmniejszenie oporu obwodowego, co stanowi główny mechanizm hipotensyjny tej grupy leków. Oddziaływanie na receptor AT₁ prowadzi również do zmniejszenia siły skurczu mięśnia sercowego oraz zapotrzebowania na tlen, ograniczenia procesów włóknienia poprzez hamujące działanie na proliferację fibroblastów, zahamowania nieprawidłowej przebudowy mięśnia sercowego, zwiększenia insulinowrażliwości, działania hamującego na współczulny układ nerwowy oraz zmniejszenia sekrecji aldosteronu i wazopresyny. W przeciwieństwie do inhibitorów ACE sartany hamują działanie angiotensyny II powstającej również w alternatywnych szlakach metabolicznych (chymaza). Będąc konsekwencją zablokowania receptorów AT₁ zwiększenie stężenia angiotensyny II w surowicy ułatwia łączenie się jej z receptorem AT₂, czego efektem jest zwiększona synteza tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) oraz mniejsza proliferacja

komórek mięśni gładkich naczyń. Modele doświadczalne oraz wyniki badań klinicznych potwierdzają wpływ działania antagonistów receptora angiotensynowego na wzrost aktywności reninowej osocza. Jednocześnie leki te wykazują działanie przeciwzapalne poprzez zmniejszenie stężenia krążących cytokin prozapalnych (interleukina 6, białko chemotaktyczne monocytów 1 [MCP-1, *monocyte chemotactic protein-1*]) oraz cząsteczek adhezyjnych (naczyniowych cząsteczek adhezyjnych 1 [VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*], międzykomórkowych cząsteczek adhezyjnych 1 [ICAM-1, *intercellular cell adhesion molecule 1*]).

Skuteczność działania hipotensyjnego leków należących do ARB potwierdzono w wielu próbach klinicznych. Leki te wykazują długi efekt hipotensyjny pozwalający na dawkowanie raz na dobę i łagodny początek działania; nie wywołują również odruchowej tachykardii. W przeprowadzonych badaniach dowiedziono, że poza efektem hipotensyjnym stosowanie sartanów prowadzi do redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz hamuje rozwój powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Warte podkreślenia są szeroki profil tolerancji leków z tej grupy oraz niewielka liczba występujących działań niepożądanych, która w wielu badaniach utrzymywała się na poziomie placebo.

Jednym z najlepiej przebadanych ARB pozostaje losartan. W organizmie jest on przekształcany do aktywnego metabolitu – EXP-3174, odznaczającego się większą aktywnością hipotensyjną, dłuższym czasem działania i większą selektywnością w stosunku do receptora AT₁. Losartan zwykle podaje się raz na dobę w dawce 25–100 mg. Okres jego półtrwania wynosi 1,5–2 godziny, a metabolitu EXP-3174 – 3–9 godzin. Maksymalny efekt terapeutyczny losartanu jest osiągnięty po 3–6 tygodniach stosowania. Powinowactwo losartanu i jego głównego metabolitu jest około tysiącrotnie większe w stosunku do receptora AT₁ niż do AT₂. Lek ten jest kompetycyjnym, odwracalnym inhibitorem receptora, natomiast jego główny metabolit jest inhibitorem niekompetycyjnym, lecz także odwracalnym. Losartan wykazuje niespotykaną u żadnego innego przedstawiciela ARB właściwość obniżania stężenia kwasu moczowego w surowicy. Siła działania urykozurycznego losartanu wiąże się z dwoma niezależnymi mechanizmami eliminacji kwasu moczowego. Pierwszy, charakterystyczny również dla innych leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), jest związany ze zwiększonym wydzielaniem kwasu moczowego do kanalików nerkowych, drugi natomiast, specyficzny jedynie dla losartanu, wynika ze szczególnej budowy cząsteczki tego leku i polega na zmniejszeniu resorpcji kwasu moczowego w proksymalnej części kanalików (prawdopodobnie jest to efekt zahamowania wymiennika moczanowo-anionowego w błonie szczytowej kanalików nerkowych). Losartan może zapobiegać występowaniu hiperurykemii spowodowanej stosowaniem diuretyku. Skuteczność działania urykozurycznego losartanu obserwuje się u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

i hiperurykemią, a także z dną moczanową, zespołem metabolicznym czy u chorych stosujących cyklosporynę po przebytej transplantacji nerki. Przyjmuje się, że obniżenie stężenia kwasu moczowego mogło być jedną z przyczyn większej niż w przypadku atenololu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji badania LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction*).

Badania kliniczne z zastosowaniem sartanów dostarczyły dowodów na dodatkowe korzyści płynące z leczenia nadciśnienia tętniczego opartego na tej grupie leków skutkującego redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego w poszczególnych grupach chorych. Zaobserwowano również korzystny wpływ na powikłania narządowe nadciśnienia. Dane te pozwoliły na wyodrębnienie grup pacjentów, które mogą odnieść szczególne korzyści z zastosowania sartanów w terapii hipotensyjnej. Znalazło to odzwierciedlenie zarówno w wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku, jak i w aktualnych zaleceniach postępowania w nadciśnieniu tętniczym Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2013 roku [4]. Według wytycznych ESH/ESC z 2013 roku za zastosowaniem ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego przemawiają następujące sytuacje kliniczne: przerost lewej komory serca, mikroalbuminuria, dysfunkcja nerek, przebyte zawał serca, niewydolność serca, prewencja migotania przedsionków, schyłkowa niewydolność nerek (białkomocz), zespół metaboliczny, cukrzyca.

W świetle wytycznych PTNT z 2011 roku sartany powinny być lekami I rzutu w następujących sytuacjach: przerost lewej komory serca, przebyte udar mózgu, zespół metaboliczny, cukrzyca, dna moczanowa (tylko losartan), albuminuria/białkomocz, przewlekła choroba nerek; cukrzycowa/niecukrzycowa choroba nerek, zaburzenia funkcji seksualnych, astma oskrzelowa/przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*).

Eksperti będący autorami polskiego dokumentu z 2011 roku (kolejna wersja polskich zaleceń ukaże się w bieżącym roku) wyraźnie wskazują na potrzebę indywidualizacji terapii i wyboru nie tylko między grupami leków, ale również w obrębie grupy i, pozycjonując leki hipotensyjne w różnych wskazaniach klinicznych, wskazują losartan jako optymalny wybór u chorego z nadciśnieniem tętniczym i dną moczanową/hiperurykemią.

Antagoniści wapnia

Antagoniści wapnia również są grupą leków szeroko stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Mechanizm ich działania polega na zahamowaniu dokomórkowego napływu wapnia poprzez kanały wapniowe L, co prowadzi do obniżenia stężenia tych jonów wewnątrz komórki. Główny efekt hipotensyjny wynika z działania relaksacyjnego na

mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych. Pochodne dihydropirydynowe antagonistów wapnia, poprzez wspomniane działanie naczyniorozszerzające, mogą prowadzić do aktywacji układu współczulnego skutkującej odruchowym przyspieszeniem czynności serca. Leki z grupy antagonistów wapnia, szczególnie pochodne dihydropirydynowe, wykazują działanie natriuretyczne. Dowiedziono również korzystnego wpływu leków z tej grupy na funkcję śródbłonna naczyniowego, wyrażonego poprzez aktywację syntazy NO oraz hamowanie produkcji endoteliny, co prowadzi do spowolnienia procesu miażdżycowego [5]. Leki z grupy antagonistów wapnia są uważane za obojętne metabolicznie; nie wpływają w istotny sposób na gospodarkę lipidową ani nie prowadzą do pogorszenia tolerancji glukozy. Najbardziej rozpowszechnionym działaniem niepożądanymi tych leków są obrzęki obwodowe powstające wskutek rozszerzenia drobnych naczyń tętniczych kończyn dolnych, zwiększenia aktywności układu RAA oraz wzrostu ciśnienia włośniczkowego. Najczęściej stosowanym lekiem z grupy antagonistów wapnia, charakteryzującym się długim czasem działania, jest amlodipina. Okres jej półtrwania wynosi 30–50 godzin, lek osiąga maksymalne stężenie w surowicy po 6–12 godzinach. Fakt ten pozwala na dawkowanie leku raz w ciągu doby. Przeprowadzono wiele dużych badań klinicznych, w których oceniono działanie amlodipiny. W badaniu ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) porównano leczenie skojarzone za pomocą amlodipiny z perindopilem ze stosowaniem atenololu z bendroflumetiazidem [6]. Do badania włączono ponad 19 tys. chorych. Leczenie rozpoczynano od amlodipiny lub atenololu, a w przypadku braku prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego dołączano odpowiednio perindopril lub bendroflumetiazyd. Po upływie 5,5 roku komisja bioetyczna przerwała badanie z powodu istotnych różnic dotyczących redukcji śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej na korzyść stosowania połączenia amlodipiny z perindopilem. Stwierdzono również mniejszą liczbę udarów mózgu i nowych przypadków cukrzycy. Kolejnym badaniem, w którym wykazano korzyści ze stosowania amlodipiny u chorych z nadciśnieniem tętniczym, było ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy In Patients Living with Systolic Hypertension*) [7]. Badaną populację stanowiło ponad 11 tys. pacjentów. Porównano skuteczność hipotensyjną połączenia benazeprilu z amlodipiną oraz benazeprilu z hydrochlorotiazidem. Po 2,5 roku stosowania terapii złożonej osiągnięcie celu terapii istotnie statystycznie częściej występowało w grupie, w której stosowano połączenie z amlodipiną niż w grupie przyjmującej benazepril z hydrochlorotiazidem (81,7% v. 78,5%; $p < 0,001$). Stosowanie amlodipiny z benazeprilem wiązało się również z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zawału serca zakończonego bądź niezakończonym zgonem oraz zmniejszeniem liczby przeprowadzonych zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W powyższych badaniach potwierdzono nie

tylko dobry efekt hipotensyjny stosowania amlodipiny, ale także redukcję ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania tego leku. Podobnie jak w przypadku stosowania sartanów — zarówno w zaleceniach PTNT, jak i w wytycznych ESH/ESC — wyróżniono grupy chorych, u których leczenie nadciśnienia tętniczego oparte na antagonistach wapnia jest szczególnie zalecane.

Stany wskazujące na korzyści ze stosowania antagonistów wapnia według wytycznych ESH/ESC z 2013 roku są następujące: przerost lewej komory, bezobjawowa miażdżyca, dławica piersiowa, choroba tętnic obwodowych (PAD, *peripheral arterial disease*), izolowane nadciśnienie skurczowe (osoby w podeszłym wieku), zespół metaboliczny, ciąża, nadciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej. W świetle wytycznych PTNT z 2011 roku antagonistów wapnia zaleca się jako leki I rzutu w następujących sytuacjach: nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku, izolowane nadciśnienie skurczowe, astma oskrzelowa/COPD.

Leczenie skojarzone ARB i antagonistą wapnia

Gdy zachodzi konieczność zastosowania dwóch leków hipotensyjnych (brak skuteczności monoterapii, rozpoczęcie terapii u chorych z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, chory z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego) korzystne może się okazać leczenie skojarzone sartanem z antagonistą wapnia. W wytycznych PTNT z 2011 roku podkreślono, że zastosowanie obu tych leków jest jednym z połączeń o dowiedzionej skuteczności hipotensyjnej, a — co więcej — pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści w postaci redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Ponadto leczenie antagonistą wapnia w skojarzeniu z ARB wpływa na zmniejszenie potencjalnych działań niepożądanych wynikających z zastosowania antagonisty wapnia. Sartany, poprzez działanie wazodylatacyjne dotyczące zarówno tętnic, jak i żył, mogą zmniejszać częstość występowania, a także ograniczać nasilenie obręzków obwodowych, których patogeneza jest związana z działaniem naczyniorozszerzającym w obrębie tętnic występującym w przebiegu leczenia antagonistami wapnia. Również częstość występowania tachykardii rozwijającej się w trakcie stosowania antagonisty wapnia jest mniejsza w przypadku jednoczesnego zastosowania ARB. Wśród wielu możliwości połączeń leków z obu tych grup dużą skuteczność hipotensyjną wykazuje połączenie ARB — losartanu z antagonistą wapnia — amlodipiną, co udowodniono w wielu badaniach klinicznych.

W badaniu przeprowadzonym przez Kim i wsp. [8] porównano skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego zawierającego losartan i amlodipinę z monoterapią amlodipiną w grupie 148 chorych na nadciśnienie tętnicze 2. stopnia. W protokole badania założono losowe przypo-

rządkowanie do grupy, w której zastosowano lek złożony z losartanu w dawce 50 mg z 5 mg amlodipiny lub samej amlodipiny w dawce 5 mg. W przypadku nieskuteczności leczenia po 2 tygodniach dawkę amlodipiny zwiększano do 10 mg. Skuteczność hipotensyjną oceniano po kolejnych 6 tygodniach. Skojarzenie losartanu z amlodipiną okazało się bardziej skuteczne w obniżaniu skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*) niż monoterapia. Dowiedziono również, że zastosowanie preparatu złożonego pozwala na szybsze osiągnięcie celu terapeutycznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia niż zastosowanie amlodipiny.

W badaniu Kanga i wsp. [9] porównano skutki leczenia preparatem złożonym z losartanu w dawce 50 mg i amlodipiny w dawce 5 mg z terapią maksymalną zarejestrowaną dawką amlodipiny. Do badania włączono 185 chorych, u których wcześniej nie osiągnięto celu terapeutycznego po leczeniu amlodipiną w dawce 5 mg. Po 8 tygodniach obserwacji stwierdzono porównywalny efekt leczenia w obu grupach. W badaniu LOTHAR porównano terapię hipotensyjną preparatem złożonym z losartanu i amlodipiny z monoterapią losartanem lub amlodipiną [10]. Uczestniczyło w nim 198 osób. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni. Chorych poddano randomizacji do trzech grup: otrzymujących lek złożony z 50 mg losartanu i 2,5 mg amlodipiny (w razie konieczności dawkę zwiększano do 100 mg + 5 mg), druga grupa otrzymywała amlodipinę w dawce 5 mg (zwiększanej do 10 mg), zaś trzecia grupa przyjmowała losartan w dawce 50 mg (zwiększanej do 100 mg). Skuteczność poszczególnych modeli leczenia oceniano zarówno w pomiarach gabinetowych jak i w całodobowym monitorowaniu ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Po 12 tygodniach oceniono skuteczność zastosowanego leczenia. Dowiedziono, że zastosowanie preparatu złożonego wiąże się z większą skutecznością hipotensyjną niż monoterapia losartanem oraz z podobną skutecznością, jak zastosowanie amlodipiny w dawce 2-krotnie większej niż w preparacie złożonym. Efekt hipotensyjny preparatu złożonego utrzymywał się przez całą dobę. W tej grupie chorych obserwowano również istotnie mniejszą częstość występowania obręzków obwodowych niż w grupie leczonej amlodipiną. U chorych, u których uzyskano redukcję rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP, *diastolic blood pressure*) o ponad 10 mm Hg lub poniżej wartości 85 mm Hg, obserwację kontynuowano przez kolejne 40 tygodni. W trwającej rok obserwacji potwierdzono utrzymujące się istotne działanie hipotensyjne skojarzenia losartanu z amlodipiną. Unniachan i wsp. [11] przeprowadzili metaanalizę badań z zastosowaniem preparatu złożonego składającego się z losartanu i amlodipiny w porównaniu z monoterapią amlodipiną w dawce 5 mg lub 10 mg. Cel terapeutyczny stanowiło obniżenie stężenia kinazy kreatyny (CTK, *creatinine kinase*) poniżej 140/90 mm Hg lub redukcja SBP o ponad

20 mm Hg albo DBP o więcej niż 10 mm Hg po 8 tygodniach terapii. Wyniki analizy potwierdziły większą skuteczność leczenia złożonego niż monoterapii. Stwierdzono również, że skuteczność hipotensyjna skojarzenia losartanu z amlodipiną jest tym wyższa, im wyższe były wartości ciśnienia tętniczego na początku terapii.

Szczególne sytuacje kliniczne

Jak wcześniej wspomniano, w terapii nadciśnienia tętniczego, zarówno w przypadku monoterapii, jaki i wtedy, gdy zachodzi konieczność zastosowania leczenia skojarzonego, przy wyborze leku należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz potencjalne dodatkowe korzyści płynące z terapii, wykraczające poza efekt hipotensyjny. Poniżej podano stany, w których odpowiedni dobór grup leków w terapii nadciśnienia tętniczego ma szczególne znaczenie.

Zespół metaboliczny

W przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego u chorego z zespołem metabolicznym przy wyborze leku powinno się kierować jego wpływem na metabolizm lipidów oraz gospodarkę węglowodanową. Ocena wpływu losartanu i atenololu na profil lipidowy była przedmiotem analizy *post hoc* badania LIFE, obejmującej 8611 pacjentów, u których w czasie trwania badania przynajmniej jednokrotnie oceniono lipidogram. Stwierdzono obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w obu grupach, jednak w grupie przyjmującej losartan nastąpiło to wcześniej. Korzystne różnice zaobserwowano również w zakresie stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*). W obu podgrupach obserwowano początkowe zmniejszenie stężenia cholesterolu tej frakcji, a następnie jego wzrost, opisywany spadek był jednak mniej wyraźny w grupie leczonej losartanem niż u chorych przyjmujących atenolol, i utrzymywał się na wyższym poziomie przez cały okres badania. Tożsame różnice obserwowano również w przypadku podziału na podgrupy (chorzy na cukrzycę w momencie włączenia do badania; chorzy, u których cukrzyca rozwinęła się w czasie trwania badania; pacjenci bez cukrzycy). Niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL na początku terapii oraz jego większa redukcja w trakcie trwania badania wiązały się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz poszczególnych jego elementów ocenianych oddzielnie. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego było niższe o 14% w grupie chorych otrzymujących losartan niż w populacji leczonej atenololem. Według autorów mniejsza redukcja stężenia cholesterolu frakcji HDL w trakcie terapii losartanem może częściowo wpływać na mniejszą częstość wystąpienia głównego punktu końcowego. W analizie cytowanego badania LIFE w grupie chorych leczonych

losartanem stwierdzono również 25-procentową redukcję występowania nowych przypadków cukrzycy typu 2 w porównaniu z grupą otrzymującą atenolol ($p = 0,001$) [12]. W opublikowanej w 2007 roku metaanalizie obejmującej 22 badania u 143 153 uczestników oceniono wpływ stosowanego leczenia hipotensyjnego na częstość występowania nowych przypadków cukrzycy. Grupę referencyjną stanowili pacjenci leczeni diuretykami. Stwierdzono istotnie statystycznie mniejszą częstość nowych przypadków cukrzycy zarówno wśród chorych leczonych za pomocą ARB (-43% ; iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,57; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,46–0,72; $p < 0,0001$), jak i antagonistami wapnia (-25% OR 0,75; 95% CI 0,62–0,90; $p = 0,002$) w stosunku do grupy referencyjnej [13].

Choroby płuc

Antagoniści wapnia to leki uważane za najbezpieczniejsze w terapii hipotensyjnej u chorych ze współistniejącą astmą oskrzelową lub COPD. Wpływ tej grupy leków na parametry czynnościowe układu oddechowego jest korzystny lub pozostaje neutralny, co wynika z mechanizmu działania antagonistów wapnia potwierdzonego w badaniach klinicznych. Ponadto leki z tej grupy nie powodują zaostrzenia objawów oskrzelowych podczas przewlekłego stosowania. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono większą skuteczność dihydropirydynowych antagonistów wapnia (na przykładzie nifedipiny) niż pochodnych niedihydropirydynowych (werapamil) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobami płuc. Wykazano podobną skuteczność hipotensyjną nifedipiny dotyczącą SBP i DBP jak leków z grupy inhibitorów ACE i diuretyków w grupie chorych z COPD. Nifedipina zmniejszała również reaktywność oskrzeli oraz łagodziła ich skurcz (wyrażony spadkiem natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*] związany z wysiłkiem fizycznym, ekspozycją na alergeny czy podaniem metacholiny. Stwierdzono ponadto, że zastosowanie nifedipiny istotnie zwiększa stężenie metacholiny powodujące spadek FEV₁ o 20% (PC₂₀) w porównaniu z placebo. Powyższych obserwacji nie potwierdzono w odniesieniu do diltiazemu. U osób z chorobami płuc, u których istnieją wskazania do zastosowania leków blokujących układ RAA (np. przerost lewej komory, cukrzyca, przewlekła niewydolność serca, działanie nefroprotekcyjne), korzystniejsze wydaje się zastosowanie leku z grupy ARB niż inhibitora ACE. W badaniu przeprowadzonym przez Myou i wsp. [14] obserwowano zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli w próbie z metacholiną u chorych z astmą oskrzelową, u których zastosowano losartan. Należy jednak zauważyć, że dotychczas nie zostały przeprowadzone duże badania kliniczne, w których porównano by wpływ zastosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych u pacjentów

z COPD i astmą oskrzelową na odległe rokowanie. Dlatego podstawą pozycjonowania poszczególnych grup leków są wyniki badań, w których oceniono oddziaływanie poszczególnych grup leków na układ oddechowy.

Niebezpieczeństwo wystąpienia działania niepożądanego w postaci suchego kaszlu w przebiegu leczenia hipotensyjnego lekiem blokującym układ RAA jest szczególnie istotna u pacjentów z astmą oskrzelową lub COPD, dlatego stosowanie leków z grupy inhibitorów ACE ma ograniczone znaczenie kliniczne w tej grupie chorych. Sartany, w związku z odmiennym mechanizmem blokady układu RAA, w przeciwieństwie do inhibitorów ACE nie powodują wzrostu stężeń bradykininy i substancji P, skutkującego zwiększeniem produkcji prostaglandyn, a w efekcie indukowania kaszlu. Częstość występowania tego działania niepożądanego w przypadku stosowania sartanów ocenia się na poziomie placebo lub w trakcie leczenia diuretykiem tiazydowym. Przeprowadzono badanie, w którym porównano częstość występowania suchego kaszlu u chorych leczonych losartanem, lisinopilem oraz w grupie przyjmującej placebo [15]. U chorych włączonych do badania wcześniej potwierdzono występowanie kaszlu w związku ze stosowaniem inhibitora ACE. Obserwowano istotnie większą częstość występowania suchego kaszlu w grupie otrzymującej lisinopril niż w grupie leczonej losartanem czy w otrzymującej placebo. Również nasilenie objawów w grupie leczonej lisinopilem było większe.

Hiperurykemia – czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego

W wielu badaniach klinicznych ostatnich dekad wykazano związek hiperurykemii z występowaniem nadciśnienia tętniczego, zdarzeń sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, migotania przedsionków, przewlekłej choroby nerek i zespołu metabolicznego. Na podstawie wyników badania NHANES I (*First National Health and Nutrition Examination Study*) dowiedziano, że każde zwiększenie stężenia kwasu moczowego o 60 $\mu\text{mol/l}$ wiązało się ze wzrostem ryzyka choroby niedokrwiennej serca u kobiet o 48% [16]. Wyższe stężenie kwasu moczowego charakteryzuje chorych bardziej zagrożonych ze względu na obecność subklinicznych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego, przewlekłego stanu zapalnego, zaburzonej czynności nerek oraz licznych cech zespołu metabolicznego. Hiperurykemia często towarzyszy otyłości, hiperinsulinemii, nietolerancji glukozy i hiperlipidemii [17, 18]. W badaniu przeprowadzonym w ośrodku autorów niniejszego opracowania [19] w grupie 2076 chorych hospitalizowanych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego podwyższone stężenie kwasu moczowego wystę-

powało u 31% chorych i wiązało się ze starszym wiekiem chorych, większym zaawansowaniem niewydolności serca, migotaniem przedsionków, upośledzoną funkcją nerek i dyslipidemią mieszaną. Wielu autorów proponuje przyjęcie podwyższonego stężenia kwasu moczowego za składową zespołu metabolicznego [20].

Antagoniści wapnia charakteryzują się działaniem urykozurycznym, jednak obniżenie stężenia kwasu moczowego jest nieznaczne. Niektóre sartany obniżają stężenie kwasu moczowego, a spośród nich najsilniej działa losartan. Dzieje się to w typowym dla leków blokujących układ RAA mechanizmie zwiększenia nerkowego przepływu krwi i sekrecji kwasu moczowego, ale również wskutek konkurencji z moczanami w miejscach reabsorpcji w cewce proksymalnej. Wyjściowe stężenie kwasu moczowego i jego zachowanie pod wpływem stosowanego leczenia zawsze powinno być brane pod uwagę przy wyborze leków i decyzji o kontynuacji ustalonej terapii nadciśnienia tętniczego, a u chorych z nadciśnieniem i hiperurykemią losartan jest lekiem I wyboru.

Chorzy w starszym wieku

Populacja chorych w wieku powyżej 60. roku życia to pacjenci, u których nadciśnienie tętnicze współwystępuje z licznymi schorzeniami, takimi jak zespół metaboliczny, astma oskrzelowa, COPD czy bezobjawowa miażdżyca. W przypadku tych chorych wybór leku złożonego z losartanu i amlodipiny stanowi znakomitą alternatywę terapeutyczną.

Podsumowanie

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga złożonej terapii hipotensyjnej. Zastosowanie leku złożonego z losartanu i amlodipiny jest korzystne w przypadku rozpoczęcia leczenia nadciśnienia u chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. bądź 3. stopnia lub w przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii losartanem albo amlodipiną. Preparat złożony z losartanu i amlodipiny wykazuje długotrwały efekt hipotensyjny, a jego zastosowanie wiąże się z mniejszą liczbą działań niepożądanych niż w przypadku monoterapii amlodipiną. Szczególnie korzystne efekty stosowania terapii skojarzonej bądź zastosowania leku złożonego z losartanu i amlodipiny powoduje terapia nadciśnienia tętniczego współistniejącego z hiperurykemią, chorobami płuc i zespołem metabolicznym.

Konflikt interesów

Brak konfliktu interesów.

Abstract

Combination of antihypertensive agents can better control blood pressure and reduce the number and severity of drugs side effects than a monotherapy. Calcium channel blockers and angiotensin II receptor type-1 blockers are effective antihypertensive drugs. Losartan and amlodipine are frequently used as first-line therapy in hypertensive patients, and combining these two drug has also been shown to be effective and safe in lowering blood pressure. Early initiation of amlodipine/losartan combination followed by subsequent dose escalation in patients who have not achieved recommended blood pressure levels may be particularly beneficial for patients with hypertension and metabolic syndrome, diabetes, pulmonary diseases and hyperuricaemia.

Key words: hypertension, fixed-dose combination, losartan, amlodipine

(Folia Cardiologica 2015; 10, 1: 38–44)

Piśmiennictwo

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiol. Pol.* 2013; 71 (supl. III): 27–118.
2. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E. i wsp. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350–2356.
3. Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. i wsp. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45: 198–202.
4. Widecka K., Grodzick T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 roku. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2011; 15: 55–82.
5. Mason R.P., Marche P., Hintze T.H. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 2155–2163.
6. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. 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.
7. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
8. Kim S.H., Ryu K.H., Lee N.H. i wsp. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: a randomized, double blind, multicenter study. *BMC Res. Notes* 2011; 4: 461.
9. Kang S.M., Youn J.C., Chae S.C. i wsp. Comparative efficacy and safety profile of amlodipine 5 mg/losartan 50 mg fixed-dose combination and amlodipine 10 mg monotherapy in hypertensive patients who respond poorly to amlodipine 5 mg monotherapy: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind phase III noninferiority study. *Clin. Ther.* 2011; 33: 1953–1963.
10. Kohlmann O., Oigman W., Mion D. i wsp. The “LOTHAR” study: evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006; 86: 39–51.
11. Unniachan S., Wu D., Rajagopalan S. i wsp. Evaluation of blood pressure reduction response and responder characteristics to fixed-dose combination treatment of amlodipine and losartan: a post hoc analysis of pooled clinical trials. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2014; 16: 671–677.
12. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. i wsp. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
13. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
14. Myou S., Fujimura M., Kamio Y. i wsp. Effect of losartan, a type 1 angiotensin II receptor antagonist, on bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 40–44.
15. Chan P., Tomlinson B., Huang T.Y. i wsp. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J. Clin. Pharmacol.* 1997; 37: 253–257.
16. Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W. i wsp. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 1995; 141: 637–644.
17. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. i wsp. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–1078.
18. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. i wsp. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 991–996.
19. Dziubek K., Salwa P., Gorczyca-Michta I. i wsp. Znaczenie kliniczne hiperurykemii u hospitalizowanych chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Folia Cardiol.* 2014; 9: 1–7.
20. Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Haffner S.M. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. *Epidemiol. Rev.* 1998; 20: 157–172.