

Tomasz Grodzicki

Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Nowe możliwości terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego u osób starszych — telmisartan i amlodypina

New option in treatment of hypertension in the elderly — fixed combination of telmisartan and amlodipine

Nadciśnienie u osób w starszym wieku — o czym warto pamiętać

W Polsce na nadciśnienie tętnicze choruje co druga osoba w starszym wieku i stanowi ono przyczynę większości epizodów zawałów serca, udarów mózgu, niewydolności nerek i niewydolności serca. Następujące wraz z wiekiem zmiany w wysokości ciśnienia tętniczego są w głównej mierze efektem znacznie zmniejszonej podatności dużych naczyń tętniczych, co prowadzi do zwiększenia szybkości fali tętna w aorcie i wcześniejszego powrotu fal odbitych z obwodu, przyczyniając się do wzrostu ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) [1]. Obniżanie ciśnienia rozkurczowego po 60. roku życia wynika również ze zmniejszenia efektu powietrzni. Uszkodzenie ściany naczyniowej w wyniku jej ekspozycji na znaczne wahania ciśnienia, poprzez pulsacyjny charakter przepływu krwi, prowadzi do dalszego usztywnienia ściany naczyniowej i powstania błędnego koła: wzrost ciśnienia — uszkodzenie dużych naczyń — wzrost ciśnienia. Spośród innych mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia bardzo istotną rolę odgrywają inne zmiany czynnościowe, w postaci postępującej z wiekiem dysfunkcji śródbłonna i narastającej względnej przewagi wazokonstrykcyjnych receptorów alfa nad receptorami beta, dysfunkcji baroreceptorów. Obok nadciśnienia pierwotnego w okresie starości często mamy do czynienia z nadciśnieniem o charakterze wtórnym, pocho-

dzenia nerkowego (niewydolność nerek) lub naczyniowo-nerkowego (miażdżyca tętnic nerkowych), w przebiegu chorób tarczycy (zarówno nadczynność, jak i niedoczynność) lub wynikającym ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

U osoby starszej nadciśnienie tętnicze niezmiernie rzadko istnieje jako izolowana patologia, a spośród najczęściej współistniejących schorzeń należy wspomnieć o chorobie niedokrwiennej serca, chorobie zwyrodnieniowej stawów, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, cukrzycy i demencji [2]. Wielochorobowość obserwowana u ponad połowy pacjentów w podeszłym wieku utrudnia postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne, a równocześnie prowadzi do politerapii. Recepty na poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia upatruje się w stosowaniu preparatów złożonych zawierających leki działające na różne mechanizmy oraz wywierające korzystne efekty pozahipotensyjne.

Główne zasady postępowania terapeutycznego

Leczenie hipotensyjne u pacjentów w podeszłym wieku należy rozpoczynać zgodnie z ogólnymi zaleceniami, tj. jeśli wartości ciśnienia przekraczają 140 lub 90 mm Hg, ale wdrażanie leczenia powinno być szczególnie ostrożne, zwłaszcza u osób słabych (kruchych), wyniszczonych, z wieloma chorobami przewlekłymi oraz zażywających inne leki [3].

Mimo że zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego dopuszczają jako lek pierwszego rzutu preparat należący do każdej z głównych grup, a więc diuretyk, beta-adrenolityk, antagonistę wapnia, inhibitor konwertazy angiotensyny i sartan, to jednak rekomendacje polskie, kanadyjskie oraz brytyjskie stwierdzają, że nie powinno się rozpocząć terapii od beta-adrenolityku z wyjątkiem sytuacji

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Tomasz Grodzicki
Katedra Chorób Wewnętrznych
i Gerontologii UJ CM w Krakowie
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
tel.: (12) 424 88 00, faks: (12) 424 88 54
e-mail: tomekg@su.krakow.pl

szczególnych, jak stan po zawale serca, niewydolność serca, tachyarytmie [4].

W świetle wspomnianych zaleceń, terapię można także rozpoczynać od leczenia skojarzonego, czyli stałej kombinacji dwóch leków. Przy wyborze leku pierwszego rzutu należy się kierować przede wszystkim współistnieniem innych czynników ryzyka oraz schorzeniami towarzyszącymi, a celem terapii powinno być osiągnięcie wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg, pod warunkiem dobrej tolerancji. Wyjątek stanowią osoby najstarsze (tj. powyżej 80. rż.) lub pacjenci bardzo obciążeni innymi schorzeniami, u których rekomenduje się wartości ok. 150–160/70–90 mm Hg.

Miejsce antagonistów wapnia w terapii nadciśnienia u starszych osób

Ważnym elementem w etiopatogenezie nadciśnienia w starszym wieku jest zwiększenie sztywności dużych naczyń oraz oporu obwodowego. Jednym z mediatorów odpowiedzialnych za wzrost oporu jest wapń — odpowiadający między innymi za przekazywanie bodźców pobudzających do skurczu miocytu oraz biorący bezpośrednio udział w skurczu elementów kurczliwych komórki mięśniowej. Z tego powodu od momentu wprowadzenia leki z grupy antagonistów wapnia są szczególnie chętnie stosowane u pacjentów w podeszłym wieku [5].

Można je podzielić na trzy grupy w zależności od względnego wpływu na serce i naczynia krwionośne. Wyróżniamy pochodne papawerynowe (wera-pamil) — o ujemnym działaniu inotropowym na serce oraz szcążtkowym działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, benzodiazepinowe (diltiazem) — o słabym działaniu naczyniorozszerzającym i dihydropirydynowe — o silnym działaniu na naczynia i niewielkim na serce. Ze względu na wysokooporowy charakter nadciśnienia u osób starych, ta ostatnia grupa znalazła największe zastosowanie w leczeniu nadciśnienia chorych w tym wieku. Nowe generacje (II i III) różnią się od pierwszej przede wszystkim czasem działania, który w wypadku amlodypiny i lacydypiny przekracza 24 h, oraz mniejszą odruchową stymulacją układu sympatycznego. Dlatego też długodziałające pochodne dihydropirydynowe okazały się w dużych randomizowanych badaniach bardzo skuteczne w zmniejszaniu śmiertelności sercowo-naczyniowej i liczby udarów, będąc podstawą terapii w programach HOT, SYST-EUR, STONE, INSIGHT, ASCOT. Również w badaniu porównawczym ALLHAT terapia oparta na amlodypinie była podobna do opartej na silnym diuretyku [6]. Długodziałające leki tej

grupy rekomenduje się jako leki pierwszego rzutu, szczególnie wskazane są one u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, chorobą niedokrwinną serca (III generacja), chorobami naczyń obwodowych, u osób stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne lub cyklosporynę, w cukrzycy i niewydolności nerek [7].

Do najpoważniejszych działań niepożądanych należy zaliczyć zwiększenie wahań ciśnienia i stymulację układu adrenergicznego wywoływane przez krótkodziałające pochodne dihydropirydynowe, co sprzyja epizodom niedokrwienia mięśnia sercowego. W związku z tym te formy leku powinny być przeciwwskazane w leczeniu nadciśnienia, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

Antagoniści receptorów dla angiotensyny II

Mimo że aktywność reninowa osocza jest często obniżona u osób starszych, to jednak leki działające na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) znalazły szerokie zastosowanie w terapii pacjentów w podeszłym wieku [8]. Sartany (ARB) to grupa leków hipotensyjnych hamująca działanie angiotensyny II w wyniku selektywnego antagonizmu w stosunku do podtypu 1 receptora angiotensyny II (AT_1). Leki te wywierają podobny efekt hipotensyjny do inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*), nie wywołując przy tym kaszlu, dlatego mogą się okazać cenne w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Skuteczność tych leków została wykazana u chorych z przerostem lewej komory serca, niewydolnością nerek i cukrzycą. Spośród dużych randomizowanych badań warto wyróżnić SCOPE [9], w którym obserwowano mniejszą częstość występowania udarów mózgu niepowikłanych zgonem; MOSES — spadek o 25% ryzyka ponownego udaru mózgu w grupie leczonej eprosartanem przy podobnej kontroli ciśnienia w grupie kontrolnej; Val-Syst, w którym obserwowano znacznie mniej objawów ubocznych przy stosowaniu walsartanu w porównaniu z amlodypiną, przy podobnej kontroli ciśnienia tętniczego [10]. Największe z dotychczas opublikowanych badanie ONTARGET wykazało podobną skuteczność ramiprilu i telmisartanu w prewencji sercowo-naczyniowej. Telmisartan dzięki długiemu okresowi półtrwania (16–24 godzin) zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego osiąga się po 4–8 tygodniach stosowania. Również u osób starszych z nadciśnieniem telmisartan okazał się równie skuteczny i wywołujący znacznie mniej działań niepożądanych niż ACEI [11].

Preparaty złożone

— miejsce w strategii leczenia

Leczenie skojarzone przy zastosowaniu preparatów złożonych, zalecane dawniej jako kolejny etap terapii hipotensyjnej, zyskało w ostatnim czasie na znaczeniu dzięki wprowadzeniu stałych połączeń leków [12]. Ponadto monoterapia, zdefiniowana jako zwiększanie dawki pojedynczego leku aż do dawki maksymalnej w celu oczekiwanej redukcji ciśnienia tętniczego, okazuje się często niewystarczająca, by doprowadzić do normalizacji ciśnienia tętniczego. Trudno jest także przewidzieć, który z możliwych do zastosowania leków pozwoli na najszybsze uzyskanie zamierzonego efektu terapeutycznego. Próby zwiększenia skuteczności terapii na podstawie wartości aktywności reninowej osocza nie znalazły szerszego zastosowania, a metoda stosowania diuretyków u chorych otyłych (ze zwiększoną objętością wewnątrznaczyniową) i wazodylatorów (antagoniści wapnia i ACEI) u szczupłych nie została poparta przekonującymi danymi klinicznymi. W rezultacie w wielu badaniach obserwowano niską skuteczność terapii pierwszego rzutu, co prowadziło do częstych modyfikacji stosowanej farmakoterapii i niekorzystnie wpływało na współpracę z pacjentem. Wyniki metaanalizy Lawa i wsp. [13] wykazały, że zastosowanie pojedynczego preparatu, nawet w największej możliwej do zastosowania dawce, nie prowadziło do redukcji ciśnienia tętniczego większej niż 20% wyjściowej wartości. Średnie obniżenie ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu standardowej dawki leku wyniosło 9,1/5,5 mm Hg, podczas gdy połączenie trzech leków w dawce wynoszącej połowę dawki standardowej prowadziło do obniżenia ciśnienia o 19,9/10,7 mm Hg. Wyniki randomizowanych programów terapeutycznych ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*) [14], INVEST (*International Verapamil SR-Trandolapril Study*) [15] i LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Study*) [16] wykazały, że osiągnięcie zakładanego celu terapeutycznego u większości chorych wymagało zastosowania dwóch, a niekiedy większej liczby leków hipotensyjnych. Badania te dostarczyły argumentów za łączeniem leków o różnym mechanizmie działania, których zastosowanie zapewnia najbardziej skuteczne działanie hipotensyjne, przy jednocześnie korzystnym profilu tolerancji i wpływie na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Za skuteczne i dobrze tolerowane uważa się połączenia:

- ACEI lub antagonistę receptora AT1 i antagonistę wapnia;
- ACEI lub antagonistę receptora AT1 i diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.

Będąca kontynuacją cytowanej uprzednio analizy Lawa metaanaliza Walda i wsp. [17] objęła wyniki uzyskane u 10 968 pacjentów z 42 badań klinicznych opublikowanych w latach 1966–2008, a analizie poddano wpływ najczęściej stosowanych w terapii hipotensyjnej leków (diuretyków tiazydowych, ACEI, antagonistów wapnia oraz beta-adrenolityków) na redukcję ciśnienia, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Na podstawie wielkości redukcji SBP w terapii kombinowanej potwierdzono addycyjny efekt hipotensyjny jej składowych oraz wyliczono, że terapia skojarzona była w przybliżeniu 5-krotnie skuteczniejsza od podwojenia dawki leku w monoterapii.

Wyniki zakończonych badań klinicznych i metaanaliz wykazały, że niektóre z połączeń lekowych mogą być korzystniejsze w porównaniu z innymi. Szczególną uwagę w badaniach klinicznych poświęcono leczeniu skojarzonemu antagonistą wapnia i lekiem hamującym układ RAA (ACEI lub sartan) oraz diuretykiem tiazydowym i lekiem hamującym układ RAA. W badaniu ACCOMPLISH skojarzenie amlodypiny z inhibitorem ACE było znacznie skuteczniejsze (redukcja ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych o 21%), również u osób po 70. roku życia z nadciśnieniem, od kombinacji hydrochlorotiazyd plus ACEI [18].

Leczenie skojarzone może być także uzasadnione z ekonomicznego punktu widzenia. W szacowaniu wydatków na konkretny sposób leczenia, poza ceną leku, należy również uwzględnić liczbę wizyt ambulatoryjnych (koszt zarówno po stronie systemu opieki zdrowotnej, jak i pacjenta oraz jego rodziny — koszty dojazdu, utrata czasu pracy itp.), koszty klinicznego i laboratoryjnego monitorowania i leczenia działań niepożądanych, koszty leczenia powikłań (hospitalizacji, udarów, zawałów, niewydolności serca i nerek) oraz odległych następstw podwyższonego ciśnienia, jak na przykład niesprawności w wyniku wspomnianych powikłań (koszt społeczny). Większa skuteczność i szybsze osiąganie celów terapeutycznych, lepsza współpraca oraz mniejsze ryzyko działań niepożądanych czynią z leczenia skojarzonego uzasadnioną opcję z punktu widzenia analizy kosztów terapii do skuteczności ocenianej przez pryzmat zarówno kontroli ciśnienia, jak i wydłużenia życia.

Dowodem przewagi terapii opartej na gotowych połączeniach mogą być wyniki opublikowanego w 2009 roku w miesięczniku *Hypertension* kanadyjskiego badania *Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension* (STITCH) [19], przeprowadzonego w 45 praktykach lekarzy rodzinnych. Pacjenci zakwalifikowani do badania (2048 osób) byli leczeni na podstawie 2 modeli: wytycznych Kanadyjskiego

Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz schematu stworzonego na użytek badania (model STITCH), zawierającego 4 kolejne kroki: 1) rozpoczęcie leczenia połową tabletki zawierającej gotowe połączenie ACEI i diuretyku bądź sartanu i diuretyku; 2) zwiększenie dawki stosowanego preparatu do możliwie maksymalnej; 3) dołączenie do leczenia antagonisty wapnia i zwiększenie dawki do największej tolerowanej; 4) dodanie do leczenia kolejnego leku hipotensyjnego. Po 6 miesiącach terapii pacjenci w grupie leczonej na podstawie modelu STITCH charakteryzowali się o 12% (64,8% v. 52,7%) lepszą kontrolą ciśnienia w porównaniu z grupą leczoną zgodnie z wytycznymi. Aktualnie panuje powszechna zgodność, że rozpoczęcie terapii gotową kombinacją lekową pozwala na szybkie i bezpieczne osiągnięcie kontroli ciśnienia tętniczego.

Połączenie ARB i antagonisty wapnia w terapii nadciśnienia u osób starszych

Stosunkowo nową kombinacją lekową mającą zastosowanie w terapii hipotensyjnej jest połączenie ARB z antagonistą wapnia. Dotychczas opublikowano wyniki kilku badań klinicznych potwierdzających skuteczność tego połączenia lekowego. W pierwszym z nich, w badaniu *The Combination of Olmesartan Medoxomil and Amlodipine Besylate in Controlling High Blood Pressure* (COACH) [20], analizowano wpływ placebo, monoterapii i leczenia kombinowanego olmesartanem i amlodypiną u pacjentów z umiarkowanym oraz łagodnym nadciśnieniem tętniczym. Po 8 tygodniach leczenia uzyskano zależną od dawki i istotnie wyższą redukcję ciśnienia w grupie leczonej terapią kombinowaną (35,0–53,2 %) v. monoterapia: 20,0–36,3-procentowa redukcja ciśnienia w grupie olmesartanu i 21,1–32,5-procentowa w grupie amlodypiny. Kolejne dane pochodzą z badania *Exforge in Failure after Single Therapy study* (EX-FAST) [21], w którym wykazano, że również terapia kombinacją walsartanu i amlodypiny jest zależna od dawki i skuteczniejsza od efektu hipotensyjnego poszczególnych leków stosowanych w monoterapii.

W związku ze znaczeniem prognostycznym pomiarów ambulatoryjnych ciśnienia tętniczego oraz z różnicami stwierdzanymi w pomiarach domowych i klinicznych oceniono wpływ terapii złożonej amlodypiną i telmisartanem na wysokość ciśnienia tętniczego (pacjenci z nadciśnieniem 1. i 2. stopnia) mierzonego poza gabinetem [22]. Było to badanie w grupie 562 pacjentów z ciśnieniem rozkurczowym 95–119 mm Hg w pomiarach gabinetowych. Chorzy byli przydzieleni do grup otrzymujących telmisartan w dawce 20 mg, 40 mg, 80 mg lub placebo oraz amlodypinę w dawce

2,5 mg, 5 mg, 10 mg lub placebo. Obserwacja trwała 8 tygodni. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego były przeprowadzone wyjściowo oraz po 8 tygodniach leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wartości 24-godzinnych pomiarów ciśnienia tętniczego w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek osób, które odpowiedziały na leczenie (spadek ciśnienia o ≥ 10 mm Hg i/lub $< 130/80$ mm Hg w średniej z 24-godzinnych pomiarów) oraz pacjentów w grupie kontrolnej (130/80 mm Hg w średniej z 24-godzinnych pomiarów). W każdej grupie, w której zastosowano terapię skojarzoną, zaobserwowano większą redukcję wysokości 24-godzinnego ciśnienia tętniczego w stosunku do pacjentów z monoterapią. W przypadku maksymalnych dawek (telmisartan 80 mg i amlodypina 10 mg) średnia redukcja w stosunku do wyjściowego ciśnienia tętniczego wynosiła $-22,4/-14,6$ mm Hg v. $-11,9/-6,9$ mm Hg dla amlodypiny 10 mg i $-11,0/-6,9$ mm Hg dla telmisartanu 80 mg ($p < 0,0001$). W grupie leczonej terapią złożoną kontrola ciśnienia tętniczego (24-godzinne ABPM $< 130/80$ mm Hg) była znamienne lepsza niż w grupie monoterapii.

Badanie wpływu kombinacji telmisartan/amlodypina w różnych dawkach na wydzielenie albumin z moczem przeprowadzono u 300 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i mikroalbuminurią. Przez 4 tygodnie pacjenci byli leczeni telmisartanem w dawce 40 mg i amlodypiną w dawce 2,5 mg, następnie chorzy, u których nie osiągnięto kontroli ciśnienia (RR $> 130/80$ mm Hg) (210 osób) zostali przydzieleni do grupy ze wzrastającą dawką telmisartanu (maksymalnie 160 mg/dobę) i stałą dawką amlodypiny 2,5 mg oraz do grupy ze wzrastającą dawką amlodypiny (maksymalnie 10 mg/dobę) i stałą dawką telmisartanu 40 mg. Po 12 tygodniach pacjenci, którzy nie osiągnęli kontroli nadciśnienia, otrzymali klonidynę 0,1 mg/dobę. Gabinetowe wartości pomiarów ciśnienia, wydzielenie albumin z moczem, kreatynina i stężenie potasu w osoczu, stężenie glukozy na czczo i hemoglobiny glikozylowanej zostały oznaczone w końcowym etapie ramienia telmisartan 40 mg/amlodypina 2,5 mg oraz po 48 tygodniach leczenia. Nie stwierdzono różnic w wielkości redukcji ciśnienia tętniczego w obydwu grupach w stosunku do wyjściowego ciśnienia tętniczego. Redukcja wydzielenia albumin z moczem była znamienne większa w grupie leczonej wzrastającą dawką telmisartanu w stosunku do grupy ze wzrastającą dawką amlodypiny (odpowiednio $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$). Większa dawka obydwu grup leków wiązała się ze znamienne większą redukcją wydzielenia albumin z moczem [odpowiednio 47,5%

($p < 0,01$), 65,3% ($p < 0,001$) i 77% ($p < 0,0001$) dla telmisartanu 80, 120 i 160 mg/amlodypina 2,5 mg dobowo i 34% ($p < 0,03$), 37% ($p < 0,03$) i 33% ($p < 0,03$) dla amlodypiny 5; 7,5 i 10 mg/telmisartan 40 mg na dobę]. Wyniki wskazują na większą redukcję albuminurii przy stosowaniu terapii złożonej i wzrastających dawek telmisartanu przy podobnej redukcji ciśnienia tętniczego [23].

Do badania porównującego kontrolę glikemii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 leczonych telmisartanem i amlodypiną zakwalifikowano 40 osób leczonych metforminą, bez wcześniejszej terapii hipotensyjnej. Pacjenci otrzymali rosiglitazon w dawce 4 mg, ponadto pierwsza grupa otrzymała telmisartan 80 mg, druga grupa amlodypinę 10 mg. Czas obserwacji wynosił 4 miesiące. Stwierdzono znaczącą redukcję ciśnienia w obydwu grupach (w pierwszej –13,5%, w drugiej –13,3%). Niższą glikemię, hemoglobinę glikozylowaną, wskaźnik HOMA oraz wyższą adiponektynę obserwowano w grupie telmisartanu w porównaniu z grupą leczoną amlodypiną. Połączenie telmisartanu z rosiglitazonem wydaje się mieć synergistyczny, korzystny wpływ na leczenie zespołu metabolicznego [24].

Badanie ABC było przeprowadzone w celu oceny działania hipotensyjnego i metabolicznego skojarzonej terapii telmisartanem i amlodypiną u osób starszych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, którzy nie osiągnęli docelowych wartości ciśnienia tętniczego w trakcie przynajmniej 2-miesięcznej terapii amlodypiną w dawce 5 mg z 80 mg walsartanu lub 8 mg kandesartanu. Leczenie dotychczasowym preparatem antagonisty receptora angiotensyny zastąpiono telmisartanem w dawce 40 mg, pacjenci przeprowadzali codzienne domowe pomiary ciśnienia tętniczego krwi. Po obserwacji trwającej 12 tygodni stwierdzono znaczącą redukcję wysokości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w godzinach porannych i wieczornych w pomiarach domowych. Co więcej, zastosowanie telmisartanu wiązało się ze znaczącym wzrostem stężenia adiponektyny w surowicy w porównaniu z sartanami stosowanymi uprzednio. Autorzy sugerują, że terapia złożona w postaci amlodypiny i telmisartanu może mieć bardzo korzystne kardio-metaboliczne działanie u starszych osób [25].

Prewencja migotania przedsionków jako szczególna zaleta terapii złożonej sartan + antagonisty wapnia u starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym

Związek migotania przedsionków z podeszłym wiekiem oraz nadciśnieniem tętniczym został opisany

wiele lat temu [26]. Za klasyczne w zakresie epidemiologii migotania przedsionków należy uznać badanie Framingham, w którym obecność utrwalonego AF stwierdzono u 2% badanych w wieku 60–69 lat, 5% w wieku 70–79 lat i 9% osób w przedziale wiekowym 80–89 lat [27]. W populacji osób starszych Krakowa arytmia ta występowała u 4,3% objętych badaniem [28], a u polskich stulatków (Projekt POL-STU) migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) stwierdzono u 8,6% badanych [29]. Za najistotniejsze czynniki ryzyka uważa się: nadciśnienie tętnicze (występuje u 39% badanych z AF), niewydolność serca (30%) i chorobę niedokrwinną serca (17%).

Wystąpienie AF jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, tak w populacji całkowitej, jak i wśród osób starszych. W analizie Benjamin i wsp. obejmującej pacjentów w średnim wieku 75 lat, nawet po uwzględnieniu poprawki na współistniejące choroby sercowo-naczyniowe, obecność AF zwiększała ryzyko zgonu 1,5-krotnie dla mężczyzn i 1,9-krotnie dla kobiet. W najstarszej grupie badanych (> 85. rż.) wystąpienie AF skracało średni spodziewany czas przeżycia z 4,3 roku dla kobiet i 2,6 roku dla mężczyzn do odpowiednio 1,3 roku i 0,4 roku [30]. Oprócz jawnych klinicznie zawałów mózgu, AF wiąże się z powtarzalnymi epizodami niemego niedokrwienia CSN — uważa się, że mogą one dotyczyć blisko połowy pacjentów z tą arytmia. Oprócz mikrozatorów bierze się też pod uwagę znaczenie chwilowego pogorszenia perfuzji CSN w wyniku spadku rzutu serca. W efekcie AF jest również odpowiedzialne za rozwój otępienia naczyniopochodnego [31]. W licznych badaniach obserwowano prewencyjny wpływ sartanów na wystąpienie epizodów migotania przedsionków. W metaanalizie badań dotyczących wpływu terapii antagonistą receptora angiotensyny lub ACEI na częstość migotania przedsionków (21 badań klinicznych, w których łącznie wzięło udział 91 381 pacjentów) stwierdzono, że ACEI/ARB są skuteczne w pierwotnej i wtórnej prewencji migotania przedsionków. Preparaty z grup ACEI/ARB redukują ryzyko względne migotania przedsionków łącznie o 25%, w prewencji pierwotnej o 24%, w prewencji wtórnej o 27%. Efekt ten był szczególnie widoczny u chorych z nadciśnieniem tętniczym RR: 0,71, 95% CI: 0,54–0,92; przewlekłą niewydolnością serca RR: 0,58, 95% CI: 0,39–0,87; migotaniem przedsionków RR: 0,71, 95% CI: 0,52–0,96 [32]. W badaniu Val-HeFT [33] wykazano zmniejszenie epizodów migotania przedsionków u chorych stosujących sartan, choć wystąpienie AF nie było w nim planowanym

pierwotnie punktem końcowym, a retrospektywne analizy opierały się jedynie na danych z wywiadu i pojedynczych zapisach EKG z wizyt kontrolnych. Badania, w których napad AF był przewidywanym punktem końcowym, przyniosły niejednoznaczne wyniki. W badaniu CHARM [34] dołączenie kandesartanu do rutynowej terapii HF wiązało się z istotną statystycznie redukcją wystąpienia nowych przypadków AF (dane o wystąpieniu arytmii pochodziły z relacji pacjentów). Natomiast w badaniu GISSI-AF [35], w którym w celu obiektywizacji wyników i wykrycia bezobjawowych napadów AF zastosowano system telemonitoringu, nie wykazano wpływu walsartanu na wystąpienie AF, zarówno w całej badanej populacji, jak i w podgrupie chorych z HF. Z kolei kombinacja walsartan/amlodypina okazała się skuteczniejsza w redukcji ryzyka nawrotu migotania przedsionków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i co najmniej dwoma udokumentowanymi epizodami napadowego migotania przedsionków w wywiadzie niż terapia złożona atenolol/amlodypina. W badaniu wzięło udział 296 pacjentów przydzielonych do grupy leczonej walsartanem w dawce 160 mg z amlodypiną w dawce 2,5–10 mg lub atenololem w dawce 100 mg z amlodypiną w dawce 2,5–10 mg w połączeniu z dotychczas stosowaną terapią antyarytmiczną. Po rocznej obserwacji stwierdzono podobną, znamiennej redukcję ciśnienia tętniczego w obydwu grupach. Częstość wystąpienia napadu migotania przedsionków (przynajmniej 1 epizod udokumentowany w EKG) była większa w grupie leczonej atenololem/amlodypiną w porównaniu z grupą leczoną walsartanem/amlodypiną (34,1% v. 20,3%, $p < 0,01$), przy czym efekt był widoczny szczególnie u pacjentów, którzy jako terapię antyarytmiczną stosowali amiodaron lub propafenon [36]. W badaniu VALUE [37] w grupie 15 245 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosowano telmisartan w dawce 80–160 mg lub amlodypinę w dawce 5–10 mg w połączeniu z inną terapią hipotensyjną w celu oceny wpływu leczenia na wystąpienie nowo rozpoznanego migotania przedsionków na podstawie corocznie wykonywanego elektrokardiogramu. W trakcie obserwacji częstość nowo rozpoznanego migotania przedsionków wynosiła 3,67% w grupie telmisartanu i 4,34% w grupie amlodypiny [HR 0,843 (95% CI: 0,713, 0,997), $p = 0,0045$], podczas gdy częstość utrwalonego migotania przedsionków wynosiła odpowiednio 1,35% i 1,97% [HR 0,683 (95% CI: 0,525, 0,889), $p = 0,0046$]. Wyniki badania wskazują na przewagę antagonisty receptora angiotensyny nad antagonistą

wapnia w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowego migotania przedsionków.

Podsumowanie

Skuteczność terapii nadciśnienia tętniczego u osób starszych w Polsce jest ciągle niewystarczająca i jedynie u około 25% udaje się uzyskać wartości rekomendowane. Wydaje się, że jednym z powodów jest niewystarczająca współpraca ze strony pacjentów oraz obawa przed politerapią ze strony lekarzy. Stosowanie leków złożonych ma szansę korzystnie wpłynąć na oba te czynniki i przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia. Kombinacja telmisartanu i amlodypiny, a więc dwóch leków długodziałających, wykazujących wysoką skuteczność i charakteryzujących się niską częstością objawów ubocznych, powinna być przydatna w terapii nadciśnienia u osób w podeszłym wieku.

Piśmiennictwo

- Grodzicki T., Cwynar M. Nadciśnienie tętnicze — poradnik dla lekarzy rodzinnych. Patofizjologia i przebieg kliniczny. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. 2009; 31–55.
- Gryglewska B., Sulicka J., Fornal M., Wizner B., Wilkins A., Grodzicki T. Ryzyko sercowo-naczyniowe chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i jego ocena w lecznictwie otwartym w Polsce. Wyniki ogólnopolskiego programu RAPORT NT. Nadciśnienie Tętnicze 2007; 11: 187–194.
- Gąsowski J., Tikhonoff V., Stolarz-Skrzypek K. i wsp. Treatment of hypertension in the elderly in 2010 a brief review. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11: 2609–2617.
- 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.
- Grodzicki T. Dihydropirydynowi antagoniści wapnia — stare i nowe wskazania. Nadciśnienie Tętnicze 2004; 8: 273–277.
- 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: 2981–2997.
- Grodzicki T. Nadciśnienie Tętnicze. W: Grodzicki T., Gryglewska B., Dubiel J. (red.). Kardiologia u osób w wieku podeszłym. Wyd. Medical Press, Gdańsk 2003.
- Dubiel M., Grodzicki T. Leki hamujące układ renina–angiotensyna–aldosteron w terapii osób w wieku podeszłym. W: Ritz E., Więcek A., Januszewicz A. (red.). Leki hamujące aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron w chorobach serca, naczyń i nerek. wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- Skoog I., Lithell H., Hansson L. i wsp. Effect of Baseline Cognitive Function and Antihypertensive Treatment on Cognitive and Cardiovascular Outcomes: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am. J. Hypertens. 2005; 18: 1052–1059.
- Palatini P., Mugellini A., Spagnuolo V. i wsp. Comparison of the effect on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine, alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study). Blood Press Monit. 2004; 9: 91–97.
- Karlberg B.E., Lins L.E., Hermansson K. i wsp. Efficacy and safety of telmisartan, a selective AT₁ receptor antagonist, compared with enalapril in elderly patients with primary hypertension. J. Hypertens. 1999; 17: 293–302.
- Grodzicki T., Cwynar M. Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego w świetle wytycznych ESH/ESC 2007. Kardiol. Prakt. 2010; 1: 8–17.

13. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. i wsp. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–1434.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. i wsp. for the ACCOMPLISH Trial Investigators: Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2417–2428.
19. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K., Wong C.J., Nelson S.A.E., Feagan B.G. A Simplified Approach to the Treatment of Uncomplicated Hypertension. A Cluster Randomized, Controlled Trial. *Hypertension* 2009; 53: 646–653.
20. Chrysant S.G., Melino M., Karki S., Lee J., Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin. Ther.* 2008; 30: 587–604.
21. Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., Ferber P., Izzo J.L. Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J. Clin. Hypertens.* 2008; 10: 185–194.
22. White W.B., Littlejohn T.W., Majul C.R. i wsp. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension. *Blood Press. Monit.* 2010; 15: 205–212.
23. Fogari R., Derosa G., Zoppi A. i wsp. Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20: 417–422.
24. Negro R., Hassan H.J. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7: 243–246.
25. Bekki H., Yamamoto K., Sone M. i wsp. ABC Trial Group. Beneficial cardiometabolic actions of telmisartan plus amlodipine therapy in elderly patients with poorly controlled hypertension. *Clin. Cardiol.* 2011; 34: 261–265. doi: 10.1002/clc.20855. Epub 2011 Feb 1.
26. Rewiuk K., Grodzicki T. Migotanie przedsionków jako problem ludzi starszych. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 149–156.
27. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 2: 983–988.
28. Potocka-Płazak K., Klich A., Kocemba J. i wsp. Elektrokardiogramy u starszych wiekiem mieszkańców Krakowa. *Folia Medica Cracoviensia* 1990; XXXI: 17–24.
29. Klich-Rączka A., Życzkowska J., Grodzicki T. Elektrokardiogram osób po 100. roku życia. *Kardiol. Pol.* 2003; 58: 279–281.
30. Benjamin E.J., Wolf P.A., D’Agostino R.B., Silbershatz H., Kannel W.B., Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–952.
31. Rewiuk K., Grodzicki T. Migotanie przedsionków jako problem ludzi starszych. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 149–156.
32. Huang G., Xu J.B., Liu J.X. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011; 41: 719–733.
33. Cohn J.N., Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:1667–1675.
34. Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. i wsp.; CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J.* 2006; 152: 86–92.
35. The GISSI-AF Investigators. Valsartan for Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2379.
36. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. i wsp. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolo/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 51: 217–222.
37. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S., McInnes G.T., Zanchetti A., Hua T.A.; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2008; 26: 403–411.