

**Marcin Barylski**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Rola leków złożonych w świetle najnowszych wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym ESC/ESH 2018, ze szczególnym uwzględnieniem preparatów zawierających walsartan

The role of single-pill combination therapy in light of the latest ESC/ESH 2018 guidelines for the management of arterial hypertension, with particular emphasis on preparations containing valsartan

## Streszczenie

Preparaty złożone to przyszłość leczenia hipotensyjnego. Lekarze mają coraz więcej doświadczeń praktycznych w ich stosowaniu, a także są świadkami pojawiania się na rynku farmaceutycznym nowych preparatów złożonych, które poprawiają współpracę z chorym, ułatwiają leczenie i stopniowo zwiększają odsetek osób z prawidłowo kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. W niniejszej pracy omówiono rolę, jaką mogą odgrywać preparaty złożone będące połączeniem dwóch (walsartanu i amlodypiny) lub trzech (walsartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu) leków hipotensyjnych, w świetle nowych wytycznych ESC/ESH 2018.

## Słowa kluczowe

preparat złożony, wytyczne, walsartan, amlodypina, hydrochlorotiazyd

## Abstract

Single-pill combination therapy is the future of antihypertensive treatment. Doctors have more and more practical experience in their use and are witnessing the implementation of new, complex preparations appearing on the pharmaceutical market, which improve cooperation with the patient, facilitate treatment, and gradually increase the proportion of people with properly controlled blood pressure. The present paper discusses the role of a single-pill combination of two (valsartan and amlodipine) or three (valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide) antihypertensive drugs, in light of the latest ESC/ESH 2018 guidelines.

## Key words

single-pill combination, guidelines, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide

## Wstęp

Antagoniści receptora angiotensynowego (sartany) to jedna z podstawowych klas leków hipotensyjnych. W wielu badaniach klinicznych wykazano ich skuteczność, korzystny profil bezpieczeństwa i tolerancji, a także pozytywny wpływ na chorobowość i umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji z nadciśnieniem. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a jego powikłania są przyczyną istotnej chorobowości, przedwczesnej umieralności oraz pogorszenia jakości życia. Ze względu na nadal niedostateczną efektywność terapii nadciśnienia tętniczego spowodowaną charakterem choroby i przewlekłym procesem leczenia istnieje duże zapotrzebowanie na skuteczne i dobrze tolerowane leki hipotensyjne, co ciągle pozostaje dużym wyzwaniem. Wielu pacjentów wymaga leczenia skojarzonego, a jednym z rozwiązań jest stosowanie preparatów złożonych (*single-pill combination* – SPC) zawierających odpowiednio dobrane kombinacje dwóch lub trzech leków hipotensyjnych. Mogą one pomóc w leczeniu zarówno poprzez większą skuteczność osiągania docelowych wartości ciśnienia tętniczego, jak i ułatwienie przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

W niniejszej pracy przedstawiono zalety preparatów złożonych opartych na długo działającym leku z grupy sartanów – walsartanie, który jest łączony z amlodypiną i/lub hydrochlorotiazidem (HCTZ), szczególnie w kontekście najnowszych wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2018 r.

## Monoterapia a terapia skojarzona

Skuteczność monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest bardzo ograniczona. Wyniki dużych prób klinicznych sugerują, że maksymalnie 50% pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia osiąga docelowe wartości ciśnienia, stosując jeden lek hipotensyjny. Odsetek ten jest jeszcze niższy u chorych z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, zwłaszcza w przypadku występowania powikłań narządowych. Według Morgana i wsp. docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiąga 17–27% pacjentów poddanych monoterapii zależnie od stosowanej grupy leków hipotensyjnych, przy czym 12% pacjentów otrzymujących placebo również osiągnęło docelowe ciśnienie tętnicze [1]. Liczba preparatów niezbędnych do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego zwiększa się wraz z wysokością ciśnienia i wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego. Wyniki dużych badań klinicznych u pacjentów

obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wskazują na częstą konieczność stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych [2–4].

W przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych bardziej skuteczne jest skojarzenie dwóch leków z różnych grup niż zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii. Podwojenie dawki leku, niestety, nie podwaja jego efektu hipotensyjnego, często natomiast nasila działania niepożądane. Dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego uzyskiwane dzięki zastosowaniu kombinacji dwóch leków z różnych klas powodowało ok. 5-krotnie większy efekt hipotensyjny niż podwojenie dawki leku stosowanego w monoterapii [5]. Dlatego naturalną alternatywą dla monoterapii jest zastosowanie od początku terapii skojarzonej dwoma preparatami w mniejszych dawkach.

Trudności w uzyskaniu zadowalających wyników za pomocą pojedynczego preparatu wynikają w pewnej mierze z różnorodności mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia tętniczego. Lek w monoterapii powoduje zwykle zahamowanie jednego z kilku mechanizmów presyjnych. Wzajemne powiązanie mechanizmów regulujących układ krążenia sprawia, że zahamowanie jednego z nich wywołuje wtórne zmiany kompensacyjne, które przeciwdziałają długookresowemu obniżeniu ciśnienia tętniczego. Korzyści z optymalnego skojarzenia leków hipotensyjnych uwzględniają wykorzystanie różnych mechanizmów działania, co prowadzi do wystąpienia efektu addycyjnego bądź synergistycznego. Ponadto w przypadku prawidłowego skojarzonego leczenia hipotensyjnego rzadziej występują działania niepożądane, ponieważ stosowane są mniejsze dawki poszczególnych preparatów, a bardziej zaznaczone jest działanie kardio- i nefroprotektoryjne.

## Zalety stosowania złożonych leków hipotensyjnych

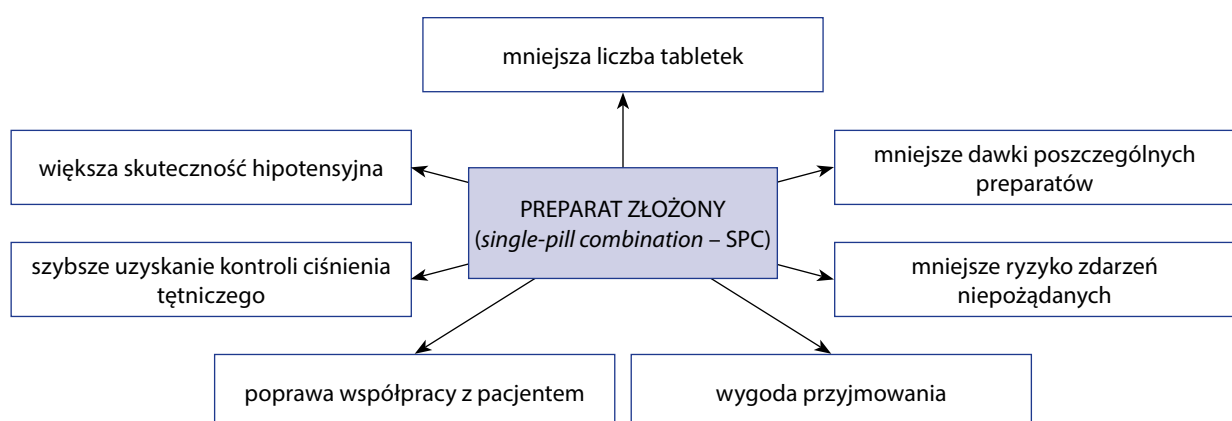
Głównym celem terapii nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu incydentów sercowo-naczyniowych, a także wydłużenie czasu życia chorych. Istotnym elementem terapii hipotensyjnej jest także zapobieganie powstawaniu i hamowanie rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego, mimo obserwowanej w ostatnich latach poprawy, nadal jest niezadowalająca. Głównym problemem długoterminowej terapii nadciśnienia tętniczego jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjen-

tów. Brak świadomości przewlekłego charakteru schorzenia i jego następstw powoduje, że pacjenci wielokrotnie przerywają terapię hipotensyjną po normalizacji ciśnienia. Ponadto zaobserwowano, że systematyczność stosowania zaleconych leków ściśle wiąże się z liczbą przyjmowanych tabletek [6]. Miarą przyjmowania leków jest *compliance*, czyli stopień, w jakim pacjent przestrzega zaleceń lekarskich. *Compliance* opisuje się jako stosunek przyjętych dawek leku do dawek zaleconych. Złoty standard to *compliance* na poziomie 80–100%. *Persistence* natomiast to stopień przestrzegania zaleceń w określonym czasie. Połowa pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zaprzestaje przyjmowania leków po roku. Uważa się, że aż w 50% nieskuteczność leczenia nadciśnienia może być spowodowana niskim poziomem współpracy lekarz – pacjent [7]. Do czynników warunkujących stopień współpracy należą liczba przyjmowanych tabletek oraz działania niepożądane leków. Z tego powodu należy dążyć do zmniejszenia liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek. W wielu badaniach i metaanalizach uproszczenie schematu dawkowania leków wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich niezależnie od grupy stosowanych leków [6]. Szczególnie wyraźne różnice były widoczne między pacjentami stosującymi leki raz dziennie w porównaniu ze stosującymi je 3 lub 4 razy na dobę [8]. Zaobserwowano, że mniejsza liczba tabletek przyjmowanych przez pacjentów w ciągu dnia wiązała się nie tylko z poprawą współpracy, lecz także ze zwiększeniem skuteczności leczenia [9]. Obserwowany wyższy stopień przestrzegania reżimów terapeutycznych wpływał bezpośrednio na zmniejszenie kosztów terapii oraz częstości hospitalizacji z powodu powikłań choroby [10]. W opublikowanej w 2007 r. metaanalizie Bangalore i wsp. potwierdzili wcześniejsze doniesienia wskazujące, że

stosowanie preparatów łączonych w terapii chorób przewlekłych wiąże się z poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich, a także ze zwiększeniem efektu terapeutycznego [11]. Okazuje się, że leki podane w preparacie złożonym mają silniejsze działanie hipotensyjne niż ich odpowiedniki podane w osobnych tabletkach. W badaniu Egan i wsp. zaobserwowano, że terapia oparta na preparacie złożonym była znacznie skuteczniejsza niż analogiczna terapia kilkoma tabletkami [12]. Sugeruje to, że można stosować mniejsze dawki leków, aby osiągnąć podobny efekt hipotensyjny, a to z reguły wiąże się z lepszą tolerancją leczenia. Przykładem mogą być tak zwane dawkozależne działania niepożądane, takie jak obrzęki kostek po antagonistach wapnia czy hipokaliemia po diuretykach – niezależnie od faktu, że leki wchodzące w skład jednego preparatu złożonego powinny wzajemnie znosić lub zmniejszać swoje działania niepożądane. Istnieją również doniesienia wskazujące, że pacjenci przyjmujący kilka leków zarówno na nadciśnienie, jak i inne choroby najrzadziej odstawiają tabletkę preparatu złożonego [13]. Zalety leczenia skojarzonego i SPC (ryc. 1) w zakresie skuteczności terapii można obecnie znacznie lepiej wykorzystać ze względu na istotne rozszerzenie wskazań do ich stosowania w najnowszych zaleceniach europejskich [14].

### Miejsce leków złożonych w wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym ESC/ESH 2018

9 czerwca 2018 r. podczas kongresu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension – ESH*) w Barcelonie zaprezentowano najważniejsze elementy nowych wytycznych postępowania w nadciśnieniu tętniczym, opracowanych wraz z Europejskim Towarzystwem



Rycina 1. Zalety stosowania gotowych połączeń leków hipotensyjnych

Kardiologicznym (*European Society of Cardiology – ESC*). Pełen tekst wytycznych ogłoszono podczas odbywającego się 25–29 sierpnia 2018 r. kongresu ESC w Monachium [14].

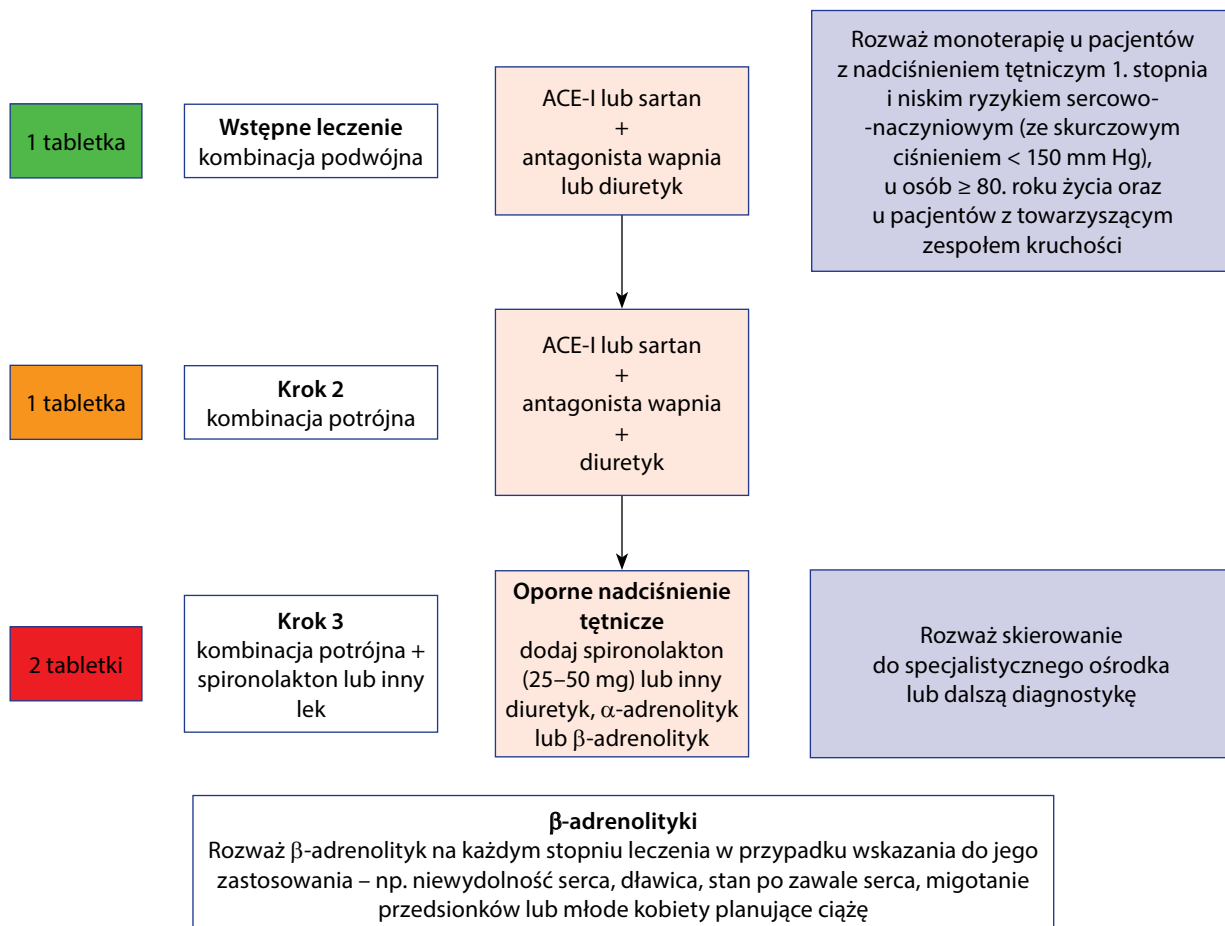
Bardzo dużej zmianie uległy rekomendacje dotyczące terapii farmakologicznej:

- u większości pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii od skojarzenia dwóch leków (ACE-I lub sartan + antagonistę wapnia lub diuretyk), najlepiej w jednotabletkowym preparacie złożonym,
- gdy cel nie zostaje osiągnięty, zaleca się terapię trójskładnikową (ACE-I lub sartan + antagonistę wapnia + diuretyk), również z preferencją dla preparatu złożonego,
- jeśli w dalszym ciągu ciśnienie nie jest kontrolowane, kolejnym krokiem jest dodanie spironolaktonu, innego diuretyku,  $\beta$ -adrenolityku lub  $\alpha$ -adrenolityku,
- monoterapia jest rekomendowana w zasadzie tylko u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym (ze skurczowym ciśnieniem < 150 mm Hg), u osób  $\geq$  80. roku życia oraz u pacjentów z towarzyszącym zespołem kruchości [14].

W poprzedniej wersji wytycznych ESC/ESH z 2013 r. rozpoczęcie terapii hipotensyjnej od połączenia leków było zalecane tylko w przypadku bardzo wysokich wartości ciśnienia i/lub dużego albo bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. W innych sytuacjach preferowane było rozpoczęcie leczenia od monoterapii [15]. Szczegółowe zalecenia dotyczące strategii leczenia niepowikłanego nadciśnienia tętniczego według wytycznych ESC/ESH 2018 przedstawiono na rycinie 2 oraz w tabeli 1 [14].

### Walsartan w preparatach złożonych dwu- i trójlekowych – próba pozycjonowania

Walsartan jest jednym z najlepiej przebadanych molekuł należących do antagonistów receptora AT1 dla angiotensyny II, z największą liczbą chorych (> 50 tys.) w badaniach nad sartanami. Odnacza się długim okresem działania, łagodnym jego początkiem oraz brakiem odruchowej tachykardii. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego. Charakteryzuje się bardzo dużym powinowactwem do receptora AT1 (blokada receptora AT1 jest ok. 30 tys. razy silniejsza od blokady receptora AT2). Okres półtrwania wynosi 5–9 godzin, ale wysoki



Rycina 2. Wytyczne ESC/ESH 2018 – strategie leczenia niepowikłanego nadciśnienia tętniczego [14]

Tabela 1. Wytyczne ESC/ESH 2018 – strategie leczenia nadciśnienia tętniczego [14]

Zalecenie	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Wśród leków hipotensyjnych ACE-I, sartany, $\beta$ -adrenolityki, antagoniści wapnia i diuretyki (tiazydowe i tiazydopodobne, np. chlortalidon i indapamid) wykazały skuteczną redukcję ciśnienia tętniczego i incydentów sercowo-naczyniowych w randomizowanych badaniach kontrolnych i są podstawą leczenia	I	A
Leczenie preparatami złożonymi jest zalecane u większości pacjentów przy rozpoczynaniu terapii. Preferowane kombinacje obejmują lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron (ACE-I lub sartan) z antagonistą wapnia lub diuretykiem. Mogą być stosowane także inne kombinacje pięciu głównych klas leków	I	A
Zaleca się, aby $\beta$ -adrenolityk był łączony z innym lekiem z głównych klas w szczególnych sytuacjach klinicznych, np. dławica, stan po zawale serca, niewydolność serca lub kontrola rytmu serca	I	A
Zaleca się rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego połączeniem dwulekowym, najlepiej w formie złożonego leku hipotensyjnego ( <i>single-pill combination</i> – SPC). Wyjątek stanowią pacjenci w wieku podeszłym z zespołem kruchości i pacjenci niskiego ryzyka z nadciśnieniem 1. stopnia (szczególnie gdy skurczowe ciśnienie wynosi < 150 mm Hg)	I	B
W przypadku braku kontroli ciśnienia przy stosowaniu dwulekowej SPC zaleca się zmianę na kombinację trójlekową, zwykle zawierającą lek blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron z antagonistą wapnia i diuretykiem, najlepiej w formie SPC	I	A
W przypadku nieskuteczności połączenia trójlekowego zaleca się dołączenie spironolaktonu, a jeśli nie jest on tolerowany, zastosowanie innych diuretyków, takich jak amilorid, lub wyższych dawek diuretyków, $\beta$ -adrenolityku lub $\alpha$ -adrenolityku	I	B
Połączenie dwóch leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron nie jest zalecane	III	A

wskaźnik T/P (76%) zapewnia ponad 24-godzinny efekt hipotensyjny i umożliwia stosowanie walsartanu w terapii nadciśnienia tętniczego raz dziennie. Początek działania występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalny efekt terapeutyczny jest osiągnięty po 4–6 godzinach. Do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego dochodzi zazwyczaj w ciągu 2–4 tygodni i utrzymuje się ono w czasie długotrwałego leczenia. Walsartan nie wchodzi w istotne interakcje lekowe (nie jest metabolizowany przez cytochrom P450), a u osób w podeszłym wieku i pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek obniżenie dawki nie jest konieczne [16, 17].

W aktualnych rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 r. stosowanie sartanów (w tym walsartanu) wskazane jest u chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz: przerostem lewej komory, po przebytych udarze mózgu, z zespołem metabolicznym, cukrzycą, dną moczanową, albuminurią/białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek (zarówno na podłożu cukrzycowym, jak i niecukrzycowym), niewydolnością nerek, zaburzeniami potencji oraz astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP). Według wytycznych w przypadku nietolerancji ACE-I walsartan jest jednym z dwóch sartanów

(obok telmisartanu) zalecanych w chorobie niedokrwiennej serca oraz jednym z dwóch sartanów (obok kandesartanu) zalecanych w niewydolności serca (tab. 2) [18].

#### Preparat dwulekowy – walsartan/amlodypina

Amlodypina jest najlepiej przebadanym antagonistą wapnia i zajmuje istotne miejsce we współczesnej farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Cechuje ją potwierdzona w wielu dużych, randomizowanych badaniach klinicznych skuteczność hipotensyjna w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Amlodypina charakteryzuje się korzystnym wpływem na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, a łagodny początek działania oraz długotrwały efekt hipotensyjny, przekraczający 24 godziny, zapewnia bezpieczeństwo stosowania oraz całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego. Cechuje się również wysoką selektywnością względem naczyń obwodowych, korzystnym oddziaływaniem na krążenie wieńcowe, śródbłonek naczyniowy oraz przerost i funkcję mięśnia lewej komory. Udowodniono również jej działanie przeciwmiażdżycowe i nefroprotektoryjne. Duże znaczenie ma też możliwość stosowania amlodypiny w niewydolności

**Tabela 2.** Grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wskazane jest stosowanie sartanów, diuretyków oraz dihydropirydynowych antagonistów wapnia (zmodyfikowano na podstawie [18])

Stan kliniczny	Diuretyk	Dihydropirydynowy antagonistą wapnia	Sartan
przerost lewej komory serca			I
choroba niedokrwienna serca		II	II*
niewydolność serca	II		II**
przebyty udar	I		I
zespół metaboliczny		II	I
cukrzyca	II	II	I
dna moczanowa		II	I
nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	I	I	II
izolowane nadciśnienie skurczowe	I	I	II
albuminuria/białkomocz		II	I
przewlekła choroba nerek – cukrzycowa lub niecukrzycowa			I
niewydolność nerek			I
zaburzenia potencji		II	I
astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc		I	I

I – lek pierwszego wyboru, II – lek drugiego wyboru w terapii skojarzonej

\*przy nietolerancji ACE-I (preferowany telmisartan i walsartan), \*\*przy nietolerancji ACE-I (preferowany kandesartan i walsartan)

serca oraz jej neutralny profil metaboliczny, co jest istotne zwłaszcza u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z otyłością, zaburzoną przemianą lipidową lub węglowodanową [19].

Połączenie walsartanu z amlodypiną spełnia wiele warunków stawianych optymalnym połączeniom leków hipotensyjnych, takich jak różne i uzupełniające się mechanizmy działania, udowodniony większy efekt hipotensyjny kombinacji niż każdego z jej składników w monoterapii, a także korzystny profil tolerancji. Ponadto, co ważne szczególnie w początkowym okresie leczenia – przed uzyskaniem stężenia stacjonarnego, maksymalne stężenie osiągnęte w osoczu, a więc maksymalne działanie hipotensyjne, w przypadku tych dwóch leków występuje w różnym czasie, co minimalizuje ryzyko hipotonii. Walsartan osiąga je po ok. 3 godzinach, natomiast amlodypina po 6–12 godzinach. Jeśli chodzi o działania niepożądane prezentowanego połączenia leków, wyższym potencjalnym ryzykiem ich wystąpienia cechuje się amlodypina. Najczęstsze związane z nią działania niepożądane, nierzadko prowadzące do przerwania leczenia, to obrzęki podudzi, jednak wyniki badań wskazują, że łączne stosowanie walsartanu z amlodypiną pozwala zmniejszyć objętość podudzi nawet o 70% [20].

Według wytycznych PTNT 2015 leki z grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia (w tym amlodypina) są preferowane u osób w podeszłym wieku, z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, astmą oskrzelową lub POChP, a także z chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami metabolicznymi, białkomoczem czy zaburzeniami potencji (tab. 2) [18]. Na podstawie powyższej listy można łatwo wywnioskować, że preparat złożony zawierający kombinację podwójną walsartanu z amlodypiną będzie lekiem bardzo uniwersalnym, odpowiednim dla szerokiego grona pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, który zgodnie z wytycznymi ESC/ESH 2018 powinien być stosowany u większości chorych na wstępnym etapie leczenia. Szczególne grupy pacjentów, u których warto to połączenie rozważyć, przedstawiono w tabeli 3.

#### **Preparat dwulekowy – walsartan/ hydrochlorotiazyd**

Hydrochlorotiazyd pobudza cewkowe mechanizmy reabsorpcji elektrolitów i tym samym zwiększa wydalanie sodu i chlorków oraz wody, a także wydalanie jonów wodorowych i wodorowęglanowych, potasu, magnezu oraz fosforanów. Zmniejsza też objętość osocza, przez co prowadzi do wzrostu jego aktywności reninowej. Skutkuje to zwiększonym

**Tabela 3.** Grupy pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których wskazane jest stosowanie leków złożonych: walsartan/amlodypina, walsartan/hydrochlorotiazyd, walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Stan kliniczny	Walsartan + amlodypina	Walsartan + hydrochlorotiazyd	Walsartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd
przerost lewej komory serca	✓	✓	✓
choroba niedokrwienna serca	✓*		✓*
niewydolność serca	✓*	✓*	✓*
przebyty udar		✓	✓
zespół metaboliczny	✓		✓
cukrzyca	✓	✓	✓
dna moczanowa	✓		✓
nadciśnienie u osób w podeszłym wieku	✓	✓	✓
izolowane nadciśnienie skurczowe	✓	✓	✓
albuminuria/białkomocz	✓		✓
przewlekła choroba nerek – cukrzycowa lub niecukrzycowa	✓		✓
niewydolność nerek	✓		
zaburzenia potencji	✓		✓
astma oskrzelowa lub przewlekła obturacyjna choroba płuc	✓		✓

\*przy nietolerancji ACE-I

wydzielaniem aldosteronu i utratą potasu z moczem. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie walsartanu powoduje – za sprawą blokady układu renina–angiotensyna–aldosteron – zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po ok. 4 godzinach [21]. Przekonanie lekarzy o działaniach niepożądanych HCTZ wiąże się z tym, że w przeszłości stosowano go w wysokich dawkach. Tymczasem korzyści z podawania tego leku w małej dawce obejmują:

- zmniejszenie chorobowości i śmiertelności,
- redukcję ciśnienia tętniczego (szczególnie u osób spożywających duże ilości soli),
- zwiększenie efektywności hipotensyjnej,
- zmniejszenie utraty wapnia (efekt przeciwosteoporotyczny) [22].

Szczególne grupy pacjentów, u których warto rozważyć to połączenie, przedstawiono w tabeli 3.

#### **Preparat trójlekowy – walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd**

Według aktualnych wytycznych ESC/ESH 2018 preparat złożony zawierający trzy leki hipotensyjne (walsartan/amlodypina/HCTZ) powinien stanowić drugi krok w terapii hipotensyjnej, w przypadku gdy nie osiągnięto normotensji za pomocą terapii dwulekowej walsartan/amlodypina lub walsartan/

HCTZ (ryc. 2). Wzajemnie uzupełniające się mechanizmy działania tych trzech substancji pozwalają na uzyskanie znacznie większej skuteczności hipotensyjnej przy jednocześnie obniżonym ryzyku działań niepożądanych. Stosowanie preparatu trójskładnikowego walsartan/amlodypina/HCTZ zapewnia choremu nowoczesne, skuteczne i bezpieczne leczenie nadciśnienia z uwzględnieniem współistniejących obciążeń zdrowotnych (indywidualizacja terapii) (tab. 3).

#### **Podsumowanie**

Walsartan jest skutecznym, bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym, który może być z powodzeniem stosowany u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od ich dodatkowej charakterystyki klinicznej, profilu metabolicznego, czynników ryzyka, powikłań nadciśnienia oraz chorób współistniejących. Skuteczność walsartanu może zostać dodatkowo zwiększona, kiedy lek ten stosuje się w ramach terapii skojarzonej w postaci SPC, szczególnie zalecanej w najnowszych wytycznych ESC/ESH 2018. Zastosowanie preparatu złożonego będącego połączeniem walsartanu z amlodypiną lub HCTZ bądź też preparatu obejmującego wszystkie trzy substancje umożliwia skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane skojarzone leczenie hipotensyjne, które dzięki uproszczeniu schematu leczenia i zmniejszeniu licz-

by tabletek przyjmowanych przez chorego stwarza szansę lepszego, długoterminowego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów oraz zwiększenia odsetka osób z prawidłowo kontrolowanym ciśnieniem tętniczym w Polsce.

#### Piśmiennictwo

- Morgan TO, Anderson AIO, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 241-247.
- Wright JT Jr, Bakris G, Greene T i wsp. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-2431.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB i wsp. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-2179.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR 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.
- Wald DS, Law M, Morris JK 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.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C i wsp. A systemic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310.
- Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failures". *JAMA* 1999; 282: 313-314.
- Gatley MS. To be taken as directed. *JR Coll Gen Pract* 1968; 16: 39-44.
- Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009; 15: e22-e33.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-530.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-719.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR i wsp. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012; 59: 1124-1131.
- Wanovich R, Kerrish P, Gerbino BP i wsp. Compliance patterns of patients treated with 2 separate antihypertensive agents versus fixed-dose combination therapy. *Am J Hypertens* 2004; 17: 223A.
- Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i wsp. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
- Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Wojciechowska W. Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny II. *Nadciśnienie Tętnicze* 2005; supl. A: A1-A15.
- Markham A, Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54(2): 299-311.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. *Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1-70.
- Barylski M. Dwanaście powodów, dla których warto stosować amlodipinę. *Medycyna Faktów* 2014; 7: 41-47.
- Fogari R, Zoppi A, Derosa G i wsp. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 220-224.
- Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 297-303.
- Prejbisz A, Januszewicz A. Antagoniści receptora angiotensyny II w terapii nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2014.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC  
 Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej,  
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
 Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii  
 Medycznej – Centralny Szpital Weteranów  
 pl. Hallera 1  
 90-647 Łódź  
 tel.: +48 42 639 30 80  
 e-mail: mbarylski3@wp.pl

Artykułu powstał we współpracy z Sandoz.