

Antagoniści receptora angiotensyny II w terapii nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym

Angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension in elderly patients

Marcin Barylski¹, Maciej Banach², Iwona Szadkowska¹, Jan Kowalski¹

¹ Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej UM w Łodzi

² Klinika Kardiologii I Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii UM w Łodzi

Streszczenie

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) – antagoniści receptora angiotensyny II należą do głównych grup leków wykorzystywanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Liczne prace kliniczne wykazały, że efekt hipotensyjny omawianej grupy leków w monoterapii u chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze jest porównywalne z działaniem innych grup leków hipotensyjnych, zwłaszcza diuretyków, beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia. Rozpoczynając leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym, trzeba pamiętać o pewnych odrębnościach tej grupy wiekowej. U chorych tych często współistnieje przebyty zawał serca, niewydolność serca, niewydolność nerek, przebyty udar mózgu oraz cukrzyca. Rozpoczynając leczenie hipotensyjne u osób w wieku podeszłym, należy uwzględnić częste występowanie demencji oraz hipotonii ortostatycznej. Dotychczasowe badania kliniczne dostarczają przekonujących dowodów na możliwość stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w terapii hipotensyjnej w tej grupie wiekowej. *Geriatrics 2008; 2: 45-54.*

Słowa kluczowe: antagoniści receptora angiotensyny II, nadciśnienie tętnicze, pacjenci w starszym wieku

Summary

According to the guidelines of the European Society of Hypertension, the European Society of Cardiology and the Polish Society of Hypertension - angiotensin II receptor antagonists belong to the main groups of medicines indicated for the treatment of hypertension. Numerous clinical studies showed that the hypotensive effect of sartans in monotherapy in patients with mild to moderate hypertension is comparable to other hypotensive drugs, especially: diuretics, beta-adrenolitics, inhibitors of angiotensin-converting enzyme and calcium antagonists. Beginning the treatment of hypertension in elderly patients we should remember about this age group distinctions. In this group of patients hypertension often coexists with survived myocardial infarction, heart failure, renal failure, survived brain stroke and type 2 diabetes mellitus. We also should take into consideration frequent occurrence of dementia and orthostatic hypotonia. The results of clinical trials obtained hitherto provide convincing evidence for the use of angiotensin II receptor antagonists in the hypotensive therapy in this age group. *Geriatrics 2008; 2: 45-54.*

Keywords: angiotensin II receptor antagonists, arterial hypertension, elderly patients

Wstęp

Wprowadzenie i mechanizm działania

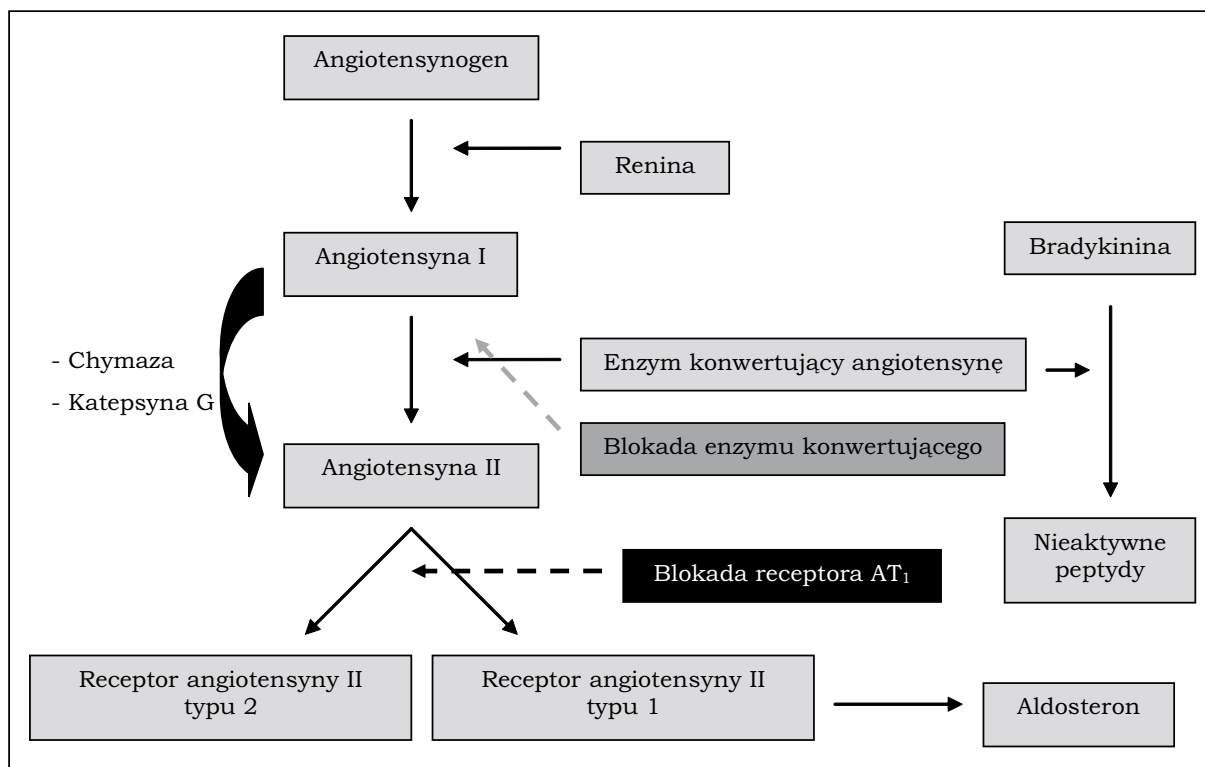
Na początku lat 90. ubiegłego wieku, do leczenia nadciśnienia tętniczego wprowadzono preparaty o działaniu antagonistycznym wobec receptora AT_1 angiotensyny II, potocznie określane sartanami [1]. Poza losartanem – pierwszym wysoce selektywnym antagonistą receptora AT_1 – w praktyce klinicznej wykorzystuje się inne leki z grupy selektywnych antagonistów receptora angiotensyny II, m.in. eprosartan, irbesartan, kandesartan, olmesartan, telmisartan i walsartan.

Zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) – antagoniści receptora angiotensyny II należą do głównych grup leków wykorzystywanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Podkreśla się, że leczenie sartanami

związane jest z niewielką częstością występowania objawów ubocznych, zdaniem niektórych autorów porównywalną z placebo. Stanowi to niewątpliwą postępowanie w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, który w wydatnym stopniu przyczynia się do zwiększenia skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego [2]. Efekt hipotensyjny sartanów jest wynikiem selektywnej blokady receptora AT_1 (Rycina 1.), co prowadzi do zmniejszenia oporu obwodowego; zazwyczaj nie dochodzi do zmian częstotliwości rytmu serca [3].

Sartany zapewniają pełniejszą blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) niż inhibitory konwertazy angiotensyny. Wynika to z faktu, że podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny angiotensyna II może powstawać na drodze innych szlaków enzymatycznych, m.in. poprzez działanie chymazy.

Badania doświadczalne i kliniczne wskazują, że w toku podawania sartanów zwiększa się aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II oraz zmniejsza



Rycina 1. Układ renina-angiotensyna-aldosteron i selektywna blokada receptora AT_1 . (Zmodyfikowano na podstawie: Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. Am J Med 2004; 116: 263-72).

sza się stężenie aldosteronu w osoczu. Zwiększenie stężenia angiotensyny II w osoczu prowadzi do pobudzenia receptorów AT₂. Wyniki niektórych badań wskazują, że pobudzenie receptorów AT₂ hamuje proliferację komórek, zwiększa sekrecję tlenu azotu i wpływa na apoptozę; prowadzi również do uwolnienia śródbłonkowej bradykininy [2]. Wpływ antagonistów receptora angiotensyny II na układ renina-angiotensyna-aldosteron przedstawiono w Tabeli 1.

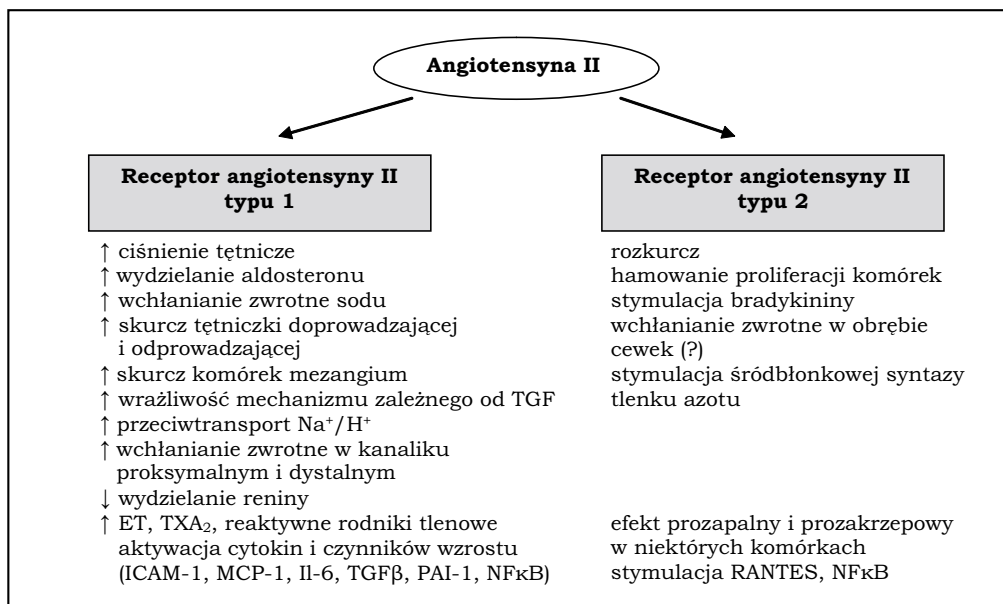
Tabela 1 Wpływ antagonistów receptora angiotensyny II na układ renina-angiotensyna-aldosteron

	antagonista receptora AT ₁
receptor AT ₁	↓↓
receptor AT ₂	↑
stężenie angiotensyny II	↑
aktywność reninowa osocza	↑
stężenie aldosteronu	↓
stężenie bradykininy (osocze)	↔

Godne odnotowania są wyniki badań, które wskazują, że antagoniści receptora angiotensyny II korzystnie modyfikują czynność śródbłonka i korygują zmienioną strukturę tętniczek u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Badania kliniczne wykazały, że sartany działają przeciwzapalnie, co wyraża się zmniejszeniem stężenia cytokin o działaniu prozapalnym (IL-6), chemokin (MCP-1) oraz cząsteczek adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1). Stwierdzono także, że niektóre leki z tej grupy powodują zmniejszenie stężenia PAI-1 w osoczu, co może świadczyć o ich korzystnym wpływie na hemostazę.

Na szczególną uwagę zasługują wyniki ostatnich – głównie eksperymentalnych badań, które wskazują na agonistyczny wpływ niektórych antagonistów receptora angiotensyny II na receptory PPAR- γ , co powoduje zwiększenie insulinowrażliwości. Obserwacje te dotyczą głównie telmisartanu oraz (w mniejszym stopniu) irbesartanu [2].



Rycina 2. Podtypy receptora angiotensyny II oraz główne efekty wynikające z aktywacji receptorów AT₁ i AT₂ w obrębie nerek. TGF (*tubular glomerular feedback*) – cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne; ET (*endothelin*) – endotelina; TxA₂ (*Thromboxane A₂*) – tromboksan A₂; ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule 1*); MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*); IL-6 – interleukina 6; TGF β – transformujący czynnik wzrostu β ; PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu; NF κ B (*nuclear factor kappaB*) – czynnik jądrowy kappaB; RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and excreted). (Zmodyfikowano na podstawie: Navar LG. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. *Kidney Int* 2004; 65: 1522-32).

Aktywacja receptorów PPAR- γ prowadzi do ekspresji genów odgrywających ważną rolę w efektach wywieranych przez insulinę, w tym zależnej od insuliny aktywacji lipazy lipoproteinowej oraz syntezy białek wiążących i transportujących kwasy tłuszczowe oraz glukozę. Wynikiem pobudzenia receptorów PPAR- γ przez telmisartan lub irbesartan może być zatem: zwiększenie insulinowrażliwości oraz obwodowego zużycia glukozy, hamowanie uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych z adipocytów, zmniejszanie zawartości tłuszczu w tkance mięśniowej i wątrobie, zwiększanie stężenia HDL-cholesterolu oraz korzystny wpływ na morfologię i czynność komórek beta trzustki. Podkreśla się, że sartany nie działają jak klasyczni agoniści receptorów PPAR- γ , ale raczej jak ich modulatory [2].

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że telmisartan zmniejszał stężenie glukozy, insuliny i triglicerydów u szczurów pozostających na diecie bogatej w tłuszcze i węglowodany. Pojawia się więc interesująca perspektywa korzystnego wpływu sartanów u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzeniami metabolicznymi, a zwłaszcza z cukrzycą [2].

Na Rycinie 2. przedstawiono podtypy receptora angiotensyny II oraz główne efekty wynikające z aktywacji receptorów AT₁ i AT₂ w obrębie nerek.

Antagoniści receptora angiotensyny II w świetle najnowszych wytycznych ESH/ESC leczenia nadciśnienia tętniczego

17 czerwca 2007 r., podczas Zjazdu Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w Mediolanie, ogłoszono nowe zalecenia Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) dotyczące postępowania z chorymi na nadciśnienie tętnicze [4].

Według zaleceń ESH/ESC z 2007 r. do preparatów stosowanych w monoterapii nadciśnienia tętniczego należą:

- leki moczopędne,
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne,
- antagoniści wapnia,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- antagoniści receptora angiotensyny II.

Na podstawie obowiązujących wytycznych zaleca się, aby docelowe wartości ciśnienia tętniczego były poniżej 140/90 mmHg lub najniższe, dobrze tolerowane. Zasady postępowania terapeutycznego

u pacjentów w wieku podeszłym nie różnią się w istotny sposób od tych stosowanych w młodszych grupach wiekowych.

Wyniki dużych programów klinicznych jednoznacznie wskazują na konieczność stosowania 2 i więcej leków hipotensyjnych u większości chorych na nadciśnienie tętnicze. Obowiązujące obecnie zalecenia podkreślają znaczenie właściwego kojarzenia leków hipotensyjnych w sytuacji, gdy zawodzi monoterapia nadciśnienia, a także możliwość rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego od zastosowania dwóch leków w małych dawkach [4].

Na Rycinie 3. przedstawiono możliwości połączenia dwóch leków hipotensyjnych w obrębie pięciu grup stosowanych jako leki pierwszego rzutu, wg zaleceń ESH/ESC z 2007 r.:

- diuretyk tiazydowy + inhibitor konwertazy angiotensyny
- diuretyk tiazydowy + antagonist receptoru angiotensyny II
- antagonist wapnia + inhibitor konwertazy angiotensyny
- antagonist wapnia + antagonist receptoru angiotensyny II
- antagonist wapnia + diuretyk tiazydowy
- antagonist wapnia (dihydropirydynowy) + beta-adrenolityk.

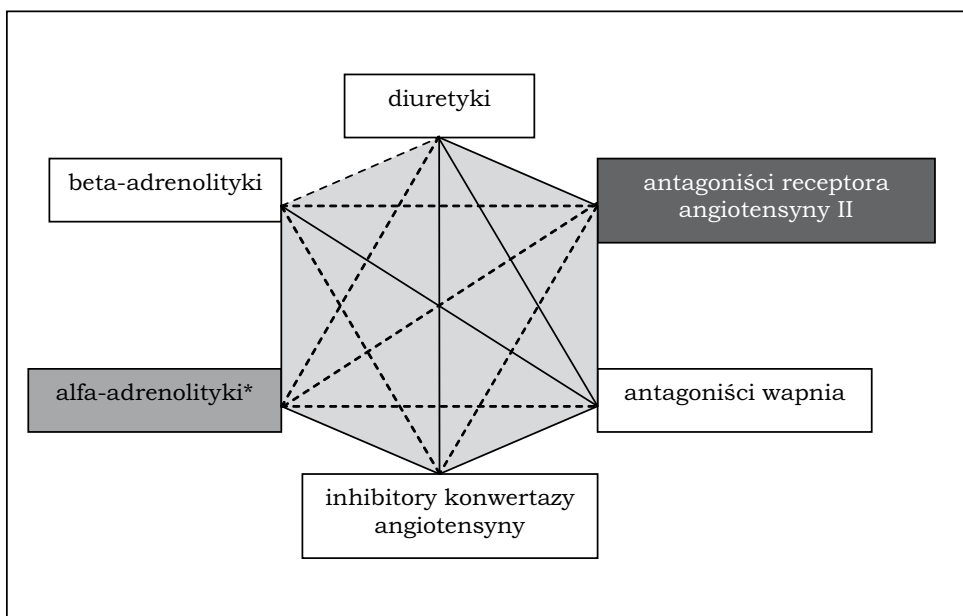
W zaleceniach omówiono również szczegółowo wskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych oraz postępowanie w szczególnych grupach chorych, wyodrębniając także chorych w wieku podeszłym.

W odniesieniu do kojarzenia antagonistów receptora angiotensyny II z innymi grupami leków hipotensyjnych, preferowanym drugim lekiem jest diuretyk.

Inne korzystne połączenia obejmują: antagonistę wapnia (długo działającego), beta-adrenolityk, alfa-adrenolityk oraz inhibitor konwertazy angiotensyny (w wybranych sytuacjach klinicznych – możliwość pełniejszej blokady układu RAA).

Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II zalecane jest u chorych na nadciśnienie tętnicze oraz u chorych na nadciśnienie tętnicze:

- współistniejące z cukrzycą, nefropatią w przebiegu cukrzycy typu 2, mikroalbuminurią w cukrzycy, białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek,
- współistniejące z przerostem lewej komory serca,
- współistniejące z niewydolnością serca,



Rycina 3. Możliwości łączenia leków hipotensyjnych wg zaleceń ESH/ESC z 2007 roku.

* zgodnie z zaleceniami alfa-adrenolityki nie zostały zaliczone do głównych grup leków stosowanych przy rozpoczynaniu leczenia hipotensyjnego. Można natomiast rozważyć ich stosowanie w terapii skojarzonej.

Linia ciągła – połączenia preferowane, linia przerywana – połączenia dopuszczalne.

- w przypadku nietolerancji inhibitora konwertazy angiotensyny spowodowanej kaszlem.

Sartany są również przydatne u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z zaburzeniami lipidowymi oraz z zaburzoną przemianą węglowodanową [5].

Do przeciwwskazań do podawania antagonistów receptora angiotensyny II zalicza się:

- ciążę,
- obustronne zwężenie tętnic nerkowych,
- zwężenie tętnicy nerkowej jedynej nerki.

Sartany są zazwyczaj bardzo dobrze tolerowane, zaś do najczęstszych występujących działań niepożądanych należą zawroty i bóle głowy oraz uczucie osłabienia.

Badania kliniczne z zastosowaniem sartanów w terapii hipotensyjnej

Liczne prace kliniczne wykazały, że efekt hipotensyjny omawianej grupy leków w monoterapii u chorych na łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze jest porównywalny z działaniem innych grup leków hipo-

tensyjnych, zwłaszcza diuretyków, beta-adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia [2].

Sartany cechują się skutecznością hipotensyjną oraz łagodnym początkiem działania i nie powodują odruchowej tachykardii. Dotychczasowe obserwacje kliniczne uzasadniają stosowanie większości z nich w jednej dawce dobowej, co ułatwia systematyczne prowadzenie przewlekłej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

Skuteczność hipotensyjną sartanów potwierdzono w wielu badaniach klinicznych wykorzystujących metodę całodobowego automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi. Wykazano, że nie zakłócają one dobowego rytmu ciśnienia tętniczego ani nie powodują hipotonii ortostatycznej [2].

W ciągu kilku ostatnich lat zakończono badania kliniczne obejmujące duże grupy chorych na nadciśnienie tętnicze, w których oceniano niektórych antagonistów receptora angiotensyny II. Wykazały one skuteczność hipotensyjną, dobrą tolerancję, a przede wszystkim wpływ na regresję powikłań narządowych nadciśnienia i zmniejszenie częstości występowania

epizodów sercowo-naczyniowych oraz zmniejszenie śmiertelności. Poniżej omówiono wybrane badania kliniczne przeprowadzone u chorych na nadciśnienie tętnicze.

Na odnotowanie zasługuje wieloośrodkowe badanie LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension), w którym uczestniczyło ponad 9100 chorych w wieku powyżej 55 lat, z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącym przerostem mięśnia sercowego [6].

W ponad 4-letniej obserwacji oceniano wpływ losartanu oraz atenololu na główny punkt końcowy, obejmujący łącznie śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu. Wykazano znamienne większy wpływ losartanu w porównaniu z atenolem na zmniejszenie ryzyka głównego punktu końcowego oraz znamienne zmniejszenie ryzyka udaru mózgu zakończonego lub niezakończonym zgonem.

Średnie ciśnienie tętnicze zmniejszyło się o $31 \pm 19/17 \pm 11$ mmHg wśród leczonych losartanem i o $28 \pm 21/17 \pm 11$ mmHg wśród przyjmujących atenolol. Obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego do $\leq 140/90$ mmHg osiągnięto u podobnego odsetka chorych jak w całej populacji badania LIFE (ok. 46%). Obserwowano również znamienne mniejszą częstość nowych przypadków cukrzycy w grupie otrzymującej losartan. Należy również podkreślić bardziej wyrażony wpływ losartanu na regresję przerostu lewej komory serca w porównaniu z działaniem beta-blokerów [7].

Badanie LIFE potwierdziło wcześniejsze obserwacje, wykazując nie tylko skuteczność hipotensyjną sartanu w porównaniu z beta-blokerem, ale także bardzo dobrą tolerancję leku, przewyższającą atenolol i wyrażającą się znamienne mniejszym odsetkiem chorych, którzy zaniechali leczenia sartanem.

Szeroko zakrojone badanie LIFE po raz pierwszy dostarczyło dowodów wskazujących na korzystny wpływ sartanów na cofanie się powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W innym zakończonym badaniu – VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) – w trakcie trwającej średnio 4,2 roku obserwacji stwierdzono porównywalny wpływ antagonisty receptora angiotensyny II (valsartanu) i antagonisty wapnia (amlodypiny) na zmniejszenie częstości występowania głównego punktu końcowego (m.in. zgonu z przyczyn sercowych i zawału serca zakończo-

nego lub niezakończonym zgonem) w grupie ponad 15 000 chorych na nadciśnienie tętnicze [8].

W obu grupach stwierdzono obniżenie ciśnienia tętniczego, efekt był jednak silniej wyrażony w grupie otrzymującej amlodypinę, zwłaszcza we wczesnym okresie – po miesiącu i po roku leczenia (redukcja odpowiednio o 4,0/2,1 mmHg i 1,5/1,3 mmHg w grupie przyjmującej amlodypinę w porównaniu do grupy otrzymującej walsartan). Obserwowano również znamienne mniejszą częstość występowania nowych przypadków cukrzycy w grupie otrzymującej antagonistę receptora angiotensyny II [9].

Należy również odnotować wyniki zakończonego badania TROPHY (Trial of Preventing Hypertension), które miało na celu wykazanie, czy leczenie antagonistą receptora angiotensyny II – kandesartanem osób z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym zapobiegnie rozwojowi łagodnego nadciśnienia tętniczego lub go opóźni. Do badania włączono chorych w wieku 30–65 lat z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym [10].

W trakcie pierwszych dwóch lat badania nadciśnienie stwierdzono u 40,4% osób w grupie placebo i u 13,6% osób w grupie leczonej kandesartanem (względne zmniejszenie częstości o 66,3%, bezwzględne zmniejszenie częstości 26,8%; $p < 0,001$). W trakcie całego okresu obserwacji (4 lata) nadciśnienie stwierdzono u 63,0% osób w grupie placebo i u 53,2% osób w grupie leczonej kandesartanem (względne zmniejszenie częstości o 15,6%, bezwzględne zmniejszenie częstości 9,8%; $p < 0,007$) [11]. Badanie TROPHY było pierwszym badaniem oceniającym wpływ leczenia hipotensyjnego na zapobieganie rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Konieczne są jednak dalsze badania w celu oceny, czy wcześniej rozpoczęte leczenie farmakologiczne osób w stanie poprzedzającym rozwój nadciśnienia tętniczego wpłynie na częstość występowania zdarzeń klinicznych, np. powikłań sercowo-naczyniowych.

Omawiając duże badania kliniczne dotyczące antagonistów receptora angiotensyny II prowadzone u chorych na nadciśnienie tętnicze, obowiązkiem jest przytoczenie badania ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), którego wstępne wyniki zostały ogłoszone 31 marca 2008 roku, podczas 57. dorocznej sesji naukowej American College of Cardiology [12]. Badanie ONTARGET przeprowadzone przez zespół badaczy pod kierunkiem prof. Salima Yusufa, najwybitniejszego współczesnego twórcę wielkich badań kli-

nicznych, jest jak dotychczas największym i najbardziej ambitnym w historii badaniem porównującym inhibitor konwertazy angiotensyny (ramipril) z antagonistą receptora angiotensyny II (telmisartan). Zostało ono zaprojektowane w celu sprawdzenia, czy dodatkowa blokada układu RAA, w postaci dodania telmisartanu w dawce 80 mg/d do ramiprilu w dawce 10 mg/d, przynosi dodatkowe korzyści. Sprawdzono również czy telmisartan jest co najmniej tak samo efektywny (nie gorszy) jak ramipril w zapobieganiu zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych, profilaktyce udaru mózgu, zawału mięśnia sercowego i hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca [13].

Uzasadniając celowość badania, założono, że różniące się mechanizmami działania preparaty inhibitora konwertazy angiotensyny i antagonisty receptora angiotensyny II, poprzez połączenie ze sobą mogą zapewnić doskonałą ochronę układu sercowo-naczyniowego, blokując niszczące działanie angiotensyny II i utrzymując jednocześnie inaktywację bradykininy.

Wybór ramiprilu i telmisartanu jako leków do tego badania podyktowany był ich interesującymi cechami farmakologicznymi, co wielokrotnie podkreśla w czasie swoich prezentacji prof. Salim Yusuf [14].

Równoległe z badaniem ONTARGET prowadzone było badanie TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) obejmujące pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE, u których porównuje się skuteczność telmisartanu w dawce 80 mg/d z placebo. Założenia i punkty końcowe były identyczne jak w badaniu ONTARGET [13].

Do badania ONTARGET włączono łącznie 25 620 pacjentów z 730 ośrodków (w tym 25 z Polski) w 40 krajach. Populacja obejmowała osoby podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego (choroba naczyń wieńcowych, tętnic obwodowych, udar mózgu lub niedawno przeżyty przejściowy atak niedokrwienny (TIA), cukrzyca z powikłaniami narządowymi), po 55. roku życia. Warty podkreślenia jest fakt, że znaczną część pacjentów (19%) stanowili Azjaci. Do badania TRANSCEND włączono natomiast 5926 osób [15].

Wstępne wyniki badania ONTARGET dowiodły, że telmisartan, odznacza się takim samym działaniem protekcyjnym jak będący „złotym standardem” ramipril, w odniesieniu do redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu czy hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca [15]. Powyższe zda-

zenia sercowo-naczyniowe dotyczyły 1423 pacjentów (16,7%) otrzymujących telmisartan oraz 1412 pacjentów (16,5%) przyjmujących ramipril (RR: 1,01; 95% CI: 0,94-1,09). W porównaniu do ramiprilu, telmisartan był także lekiem znacząco lepiej tolerowanym. W grupie z sartanem kaszel dotyczył 1,1% pacjentów vs 4,2% w grupie z inhibitorem ACE ($p < 0,001$), zaś obrzęk naczynioruchowy wystąpił u 0,1% pacjentów w grupie z telmisartanem w porównaniu do 0,3% pacjentów w grupie z ramiprilem ($p = 0,01$). W grupie z terapią łączoną (sartan + inhibitor ACE), pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 1386 pacjentów (16,3%) (RR: 0,99; 95% CI: 0,92-1,07).

Średnie ciśnienie tętnicze uległo większej redukcji zarówno w grupie z telmisartanem (redukcja większa o 0,9/0,6 mmHg) jak i w grupie z terapią kombinowaną (redukcja większa o 2,4/1,4 mmHg) w porównaniu do grupy z ramiprilem [15].

Wyniki badania ONTARGET pozwolą być może telmisartanowi na rejestrację nowego, najszerzego jak dotąd wśród sartanów wskazania klinicznego - stosowania u osób po 55. roku życia z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (wskazanie jak do stosowania ramiprilu po badaniu HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation [16]).

W chwili obecnej telmisartan jest jedynym antagonistą receptora angiotensyny II o udowodnionych właściwościach protekcyjnych (pomijając redukcję ciśnienia tętniczego krwi) w populacji wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Miejsce antagonistów receptora angiotensyny II w terapii hipotensyjnej u chorych w wieku podeszłym

Rozpoczynając leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w wieku podeszłym, trzeba pamiętać o pewnych odrębnościach tej grupy wiekowej. U osób w podeszłym wieku chorych na nadciśnienie tętnicze częściej współistnieją różne powikłania narządowe, zwłaszcza przerost mięśnia sercowego oraz zmiany strukturalne w tętnicach, wyrażające się zwiększoną sztywnością ściany tętnic oraz zmniejszoną podatnością naczyń, najczęściej spotykane u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe [2].

U osób w podeszłym wieku ponad połowę wszystkich przypadków stanowi izolowane skurczowe nadciśnienie tętnicze, a za bezpośrednią przyczynę uznaje się zwiększenie sztywności aorty wraz z dużymi

tętnicami. Badania wykazały, że u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe ogólna umieralność jest dwukrotnie większa, niemal trzykrotnie zaś większa jest umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

U chorych z tej grupy częściej występuje również miażdżycza tętnic, zazwyczaj w kilku obszarach układu naczyniowego. Wykazano między innymi częstsze współistnienie zwężenia tętnicy nerkowej wywołanego zmianami miażdżycowymi ze zmianami o tym samym charakterze w obrębie aorty, tętnic wieńcowych, tętnic domózgowych i tętnic kończyn dolnych [2].

U osób w podeszłym wieku chorych na nadciśnienie tętnicze często współistnieją przebyte zawał serca, niewydolność serca, niewydolność nerek, przebyte udar mózgu oraz cukrzyca.

Rozpoczynając leczenie hipotensyjne u chorych w wieku podeszłym, należy uwzględniać częste występowanie demencji oraz hipotonii ortostatycznej.

Częstość występowania demencji zwiększa się wraz z wiekiem – szacuje się, że nawet do 21% w przedziale 85-90 lat i niemal 40% osób po 90. roku życia. W większości przypadków demencja ma charakter typu alzheimerowskiego (ok. 60%), zaś typu naczyniopochodnego występuje w 15-20% przypadków. Pozostałe przypadki to postaci mieszane. Badania Syst-EUR (Nadciśnienie Skurczowe w Europie) oraz PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) wykazały, że leczenie hipotensyjne odgrywa rolę w prewencji demencji u osób w podeszłym wieku [17].

Hipotonia ortostatyczna występuje u około 7-20% osób po 65. roku życia i około 30% po 75. roku życia; wiąże się ze zwiększoną częstością występowania omdleń mogących prowadzić do złamania szyjki kości udowej czy powstania krwiaka podtwardówkowego. Jedną z najczęstszych przyczyn hipotonii ortostatycznej u osób w wieku podeszłym to przyjmowane leki hipotensyjne.

U każdego chorego w podeszłym wieku należy dokładnie ocenić tolerancję leku hipotensyjnego, gdyż nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować pogorszenie przepływu krwi przez poszczególne narządy, a zwłaszcza mózg, serce i nerki. Dotyczy to zwłaszcza chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z chorobą wieńcową, przebytym udarem mózgu, upośledzoną wydolnością nerek oraz miażdżyczą zarostową tętnic kończyn dolnych [2].

Stan wiedzy na temat stosowania antagonistów receptora angiotensyny II u chorych w starszym wieku oparty jest na wynikach przeprowadzonych dotychczas

badania klinicznych. W dużych badaniach, m.in. LIFE, VALUE i SCOPE, średnia wieku badanych wynosiła odpowiednio: 70,3, 67,2 oraz 76,4 roku, co sprawia, że chorzy w starszym wieku stanowili istotny odsetek włączonych do nich pacjentów [6,8,18].

W analizie chorych z badania LIFE wykazano, że losartan był skuteczny u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe. U 1326 chorych (średnia wieku 70 lat) na izolowane nadciśnienie skurczowe z przerostem lewej komory serca wykazano, że leczenie oparte na losartanie było związane z 25% zmniejszeniem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu w porównaniu z leczeniem atenololem. Obserwowano również znamienne zmniejszenie ryzyka względnego śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 45% oraz udaru mózgu o 40% [7].

W badaniu VALUE ponad 80% chorych włączonych do programu przekroczyło 60. rok życia, a 435 pacjentów było po 70. roku życia. W trwającej średnio 4,2 roku obserwacji wykazano porównywalny wpływ antagonisty receptora angiotensyny II – walsartanu, i antagonisty wapnia – amlodypiny, na zmniejszenie częstości występowania głównego punktu końcowego (m.in. zgon z przyczyn sercowych, zawał serca zakończony i niezakończony zgonem) w grupie ponad 15 000 chorych na nadciśnienie tętnicze [8].

W badaniu SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), do którego włączono osoby w wieku 70-89 lat chore na nadciśnienie tętnicze, nie wykazano znamienych różnic między kandesartanem a grupą kontrolną pod względem częstości występowania głównego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania demencji w obu grupach.

W analizie *post hoc* występowania dodatkowego punktu końcowego – udaru mózgu niezakończony zgonem – wykazano zmniejszenie częstości jego występowania o 27,8% w toku leczenia kandesartanem w porównaniu z grupą kontrolną [19].

Omawiając badania kliniczne dotyczące antagonistów receptora angiotensyny II w terapii nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku należy również wspomnieć o mniejszych programach oceniających skuteczność hipotensyjną i tolerancję u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe.

Na odnotowanie zasługuje badanie ARAMIS

(Angiotensin II Receptor Antagonist Micardis in Isolated Systolic hypertension), przeprowadzone u 1039 chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe. W trwającej 6 tygodni obserwacji wykazano, że telmisartan podawany w monoterapii raz na dobę w dawkach 20-80 mg wykazywał skuteczność hipotensyjną porównywalną z diuretykiem tiazydowym w dawce 12,5 mg. Zwracała uwagę bardzo dobra tolerancja leku. Odsetek występowania objawów niepożądanych był porównywalny z częstością obserwowaną u chorych przyjmujących placebo [20].

W badaniu ARAMIS w podgrupie 918 chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe ze stwierdzonym zwiększonym wydalaniem białka z moczem wykazano zamiennie większy wpływ leczenia telmisartanem w porównaniu z hydrochlorotiazylem na zmniejszenie zarówno mikro-, jak i makroalbuminurii [21].

Na odnotowanie zasługują również obserwacje wskazujące na porównywalną skuteczność walsartanu i inhibitora konwertazy angiotensyny – lisinoprilu – w toku trwającego 12 miesięcy leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku.

Badania kliniczne nad antagonistami receptora angiotensyny II u osób w podeszłym wieku wykraczają poza nadciśnienie tętnicze i dostarczają interesujących danych na temat stanów klinicznych:

- niewydolności serca, co udokumentowano zwłaszcza w badaniach ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) i VALIANT (VALsartan In Acute myocardial Infarction Trial), w których chorzy w podeszłym wieku stanowili istotny odsetek badanych (m.in. CHARM – 22,4% osób po 75. rż., VALIANT – 21,5% osób po 75. rż.) [22-25],
- zapobiegania nowym przypadkom cukrzycy typu 2,
- umiarkowanego zmniejszenia stężenia kwasu moczowego,
- korzystnego wpływu na funkcje poznawcze.

Podczas stosowania antagonistów receptora angiotensyny II u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza chorych na ciężkie i oporne nadciśnienie tętnicze z rozległymi zmianami miażdżycowymi w układzie

tętniczym, należy zachować szczególną ostrożność.

Jak już wspomniano, w tej grupie chorych obok zmian w obrębie tętnic szyjnych, wieńcowych czy tętnic kończyn dolnych może współistnieć obustronne zwężenie tętnic nerkowych, a zastosowanie sartanu może wywołać niewydolność nerek lub ją nasilić. U chorych tych przed podjęciem decyzji o włączeniu do leczenia antagonisty receptora angiotensyny II należy przeprowadzić badania w celu wykluczenia obustronnych zmian w tętnicach nerkowych.

Podsumowanie

Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego u chorych w wieku podeszłym wymaga uwzględnienia zmian strukturalnych i czynnościowych związanych ze starzeniem się organizmu, stanu psychicznego, sytuacji socjalnej oraz chorób współistniejących. Bardzo ważne jest indywidualne podejście do każdego chorego, określenie celów leczniczych, racjonalne wybranie leku i metody postępowania niefarmakologicznego.

Dobór leków i ich dawek powinien uwzględniać zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki leków u osób w wieku podeszłym. Odrębności leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego w starości polegają m. in. na rozpoczynaniu terapii od niższych wyjściowych dawek leków, powolnym ich zwiększaniu, unikaniu leków nasilających ortostatyczne spadki ciśnienia bądź zaburzających funkcje poznawcze.

Dotychczasowe badania kliniczne dostarczają dowodów wskazujących na możliwość stosowania antagonistów receptora angiotensyny II u osób w podeszłym wieku. Należy jednak pamiętać, że ze względu na fakt włączania do badań wyselekcjonowanych grup chorych uzyskane dotychczas wyniki nie odnoszą się w pełni do ogólnej populacji chorych w starszym wieku.

Adres do korespondencji:

Marcin Barylski, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 5 w Łodzi
Pl. Hallera 1, 90-647 Łódź
e-mail: mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Knypl K. Nowe leki hipotensyjne. Cz. I. Ordynator Leków 2002; 2: 18-22.
2. Januszewicz A. Antagoniści receptora angiotensyny II w praktyce klinicznej. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2006.
3. Kaplan NM. Nadciśnienie tętnicze – aspekty kliniczne. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2006.
4. Guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
5. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze – zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2005.
6. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. 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.
7. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1498.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
9. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24(7):1405-12.
10. Umemura S. Significance of treating prehypertension with an angiotensin- receptor blocker - results from TROPHY study. *Nippon Rinsho* 2008; 66(3): 601-9.
11. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354(16):1685-97.
12. ONTARGET Trial Results. Published online 31 Mar 2008. www.ontarget-telmisartan.com
13. Teo K, Yusuf S, Sleight P et al. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148(1): 52-61.
14. Filipiak KJ, Paluch W. Badanie ONTARGET – dlaczego wybrano ramipril i telmisartan? *Kardioprofil* 2007; 6(21): 415-22.
15. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril or Both In Patients at High Risk for Vascular Events. *N Eng J Med* 2008; 358: 1547-59.
16. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
17. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71-4.
18. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21(5): 875-86.
19. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D et al. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6):1175-80.
20. Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D et al. Angiotensin II receptor antagonist telmisartan in isolated systolic hypertension (ARAMIS) study: efficacy and safety of telmisartan 20, 40 or 80 mg versus hydrochlorothiazide 12.5 mg or placebo. *J Hypertens* 2004; 22(5): 1033-7.
21. Vogt L, Navis G, Köster J et al. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005; 23(11): 2055-61.
22. Pitt B, Segal R, Martinez FA et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
23. Cohn JN, Tognoni G et al. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
24. Demers C, McMurray JJ, Swedberg K et al. Impact of candesartan on nonfatal myocardial infarction and cardiovascular death in patients with heart failure. *JAMA* 2005; 294(14): 1794-8.
25. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349:1893-906.