

Skuteczność amlodipiny w terapii nadciśnienia tętniczego — dowody mówią same za siebie

Effectiveness of amlodipine in the treatment of hypertension — the evidence speaks for itself

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Amlodipina 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. Amlodipina charakteryzuje się korzystnym wpływem na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, a jej długi czas działania zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego. Cechuje się również wysoką selektywnością względem naczyń obwodowych oraz korzystnym oddziaływaniem na krążenie wieńcowe. Duże znaczenie ma również neutralny profil metaboliczny tego leku, co jest istotne zwłaszcza u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z otyłością, zaburzoną przemianą lipidową lub cukrzycą.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 68–84

Słowa kluczowe: amlodipina, nadciśnienie tętnicze, ryzyko sercowo-naczyniowe

ABSTRACT

Amlodipine, occupies an important place in contemporary pharmacotherapy of cardiovascular system diseases. It is characterized by, confirmed in many large, randomized clinical trials, antihypertensive efficacy alone or in combination with other antihypertensive agents. Amlodipine has a beneficial effect on the incidence of cardiovascular complications, and long duration of action provides 24-hour blood pressure control. It also features a high selectivity to peripheral vascular disease, and favorable impact on coronary circulation. Of great importance is also a neutral metabolic profile, which is important especially in patients with coexisting hypertension, obesity, impaired lipid metabolism and diabetes.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (2), 68–84

Key words: amlodipine, arterial hypertension, cardiovascular risk

Adres do korespondencji: dr n. med. Marcin Barylski
Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej
Uniwersytet Medyczny
pl. Hallera 1, 90–647 Łódź
e-mail: mbarylski3@wp.pl

WPROWADZENIE

Amlodipina, należąca do grupy dihydropirydynowych antagonistów wapnia, jest jednym z najchętniej stosowanych leków hipotensyjnych, niezależnie od wieku pacjentów. Jest to podyktowane nie tylko jej bardzo dobrymi właściwościami farmakokinetycznymi, ale również udowodnioną skutecznością terapeutyczną popartą wynikami licznych badań klinicznych. Według zaproponowanej w 1996 roku przez Toyo-oka i Naylora klasyfikacji antagonistów wapnia, amlodipina zaliczana jest do III generacji tej grupy, której preparaty charakteryzują się długim czasem działania i małymi fluktuacjami stężeń w stanie równowagi (tab. 1) [1].

Działanie hipotensyjne antagonistów wapnia, w tym amlodipiny, wiąże się głównie ze zmniejszeniem napięcia mięśni gładkich ścian tętnic, a w efekcie rozszerzeniem naczyń i spadkiem oporu obwodowego. Pochodne dihydropirydynowe szczególnie wybiórczo działają na mięśniówkę naczyń, przy jednoczesnym znikomym wpływie na częstość rytmu serca oraz praktycznie jego braku na przewodnictwo przedsionkowo-komorowe [2].

Amlodipina należy do jednych z najdłużej działających antagonistów wapnia. Charakteryzuje się łagodnym początkiem działania i długotrwałym efektem hipotensyjnym przekraczającym 24 godziny. Jest to spowodowane długim okresem półtrwania leku, wynoszącym 35–50 godzin, oraz osiągnięciem równomiernego stężenia we krwi. Dodatkową korzyścią dla chorych wynikającą z długiego czasu działania tego preparatu jest możliwość dawkowania amlodipiny raz na dobę. Taki sposób dawkowania leku zapewnia choremu komfort terapii hipotensyjnej i jednocześnie poprawia warunki współpracy lekarza i pacjenta.

Według ogólnie przyjętych zasad chronoterapii stosowanie tego typu leków długodziałających u pacjen-

tów charakteryzujących się fizjologicznym spadkiem ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych (*dippers*) wskazane jest w godzinach rannych. Z kolei wieczorne dawkowanie leków długodziałających, o powolnym początku działania, może zapewnić korzyści w postaci zapobiegania porannemu wzrostowi ciśnienia (*morning surge*), bez niebezpieczeństwa nadmiernego spadku ciśnienia w nocy u pacjentów typu *dipper*. Chronoterapia stanowi zatem kolejny argument uwydatniający uniwersalność amlodipiny i jej potencjalną możliwość dostosowania do współistniejących leków w terapii hipotensyjnej.

Amlodipina charakteryzuje się wysoką selektywnością względem naczyń obwodowych oraz korzystnym oddziaływaniem na krążenie wieńcowe: zmniejsza obciążenie następcze serca, poprawia ukrwienie mięśnia sercowego (zwłaszcza w obrębie warstwy podwierzdziejowej), zapobiega nadmiernym skurczom tętnic wieńcowych w postaci wazospastycznej dławicy oraz działa cytoprotekcyjne w okresie niedokrwienia i reperfuzji. Dodatkowo, według niektórych doniesień, amlodipina wykazuje działanie przeciwmiażdżycowe oraz antyagregacyjne w stosunku do krwinek płytkowych [2].

Wyniki zakończonych badań wskazują również na brak niekorzystnego wpływu amlodipiny na metabolizm glukozy i profil lipidowy.

W badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ amlodipiny na przerost i funkcję mięśnia lewej komory serca [3–5], modulowanie hormonalnej czynności śród-błonka [6, 7] oraz poprawę funkcji nerek w przypadku nefropatii kontrastowej, nefropatii związanej z działaniem cyklosporyny oraz w ostrej niewydolności nerek [8, 9].

Na podkreślenie zasługuje fakt, że omawiany antagonistą wapnia został włączony do wielu dużych,

Tabela 1. Klasyfikacja antagonistów wapnia (źródło [1])

Pierwsza generacja — konwencjonalne	Druga generacja — o zmodyfikowanym uwalnianiu	Trzecia generacja — o długim czasie działania
Werapamil	Werapamil SR	Amlodipina
Diltiazem	Diltiazem CD	Lerkanidipina
Nifedipina	Nifedipina SR	Lacidipina
Felodipina	Felodipina ER	Manidipina
Isradipina	Isradipina CR	
Nikardipina		
Nitrendipina		

wieloośrodkowych badań klinicznych, z których najważniejsze zostały omówione poniżej.

AMLODIPINA W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO — BADANIA KLINICZNE

W badaniu *Treatment of Mild Hypertension Study* (TOMHS) poddano obserwacji 900 chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których oceniano efektywność leczenia metodami nefarmakologicznymi oraz przy użyciu preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych: diuretyku (chlortalidon), beta-adrenolityku (acebutolol), alfa-adrenolityku (doksazosyna), antagonisty wapnia (amlodipina) i inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) (enalapril). Po ponad 4 latach trwania badania oceniono skuteczność leczenia hipotensyjnego, jakość życia, działania niepożądane, profil lipidowy, zmiany elektrokardiograficzne i echokardiograficzne oraz występowanie incydentów sercowo-naczyniowych. Różnice w zakresie wymienionych punktów końcowych między poszczególnymi grupami leków były minimalne, ale to właśnie w przypadku amlodipiny wykazano, obok wysokiej skuteczności hipotensyjnej i korzystnego wpływu na gospodarkę lipidową, najwyższy odsetek (83%) pacjentów kontynuujących leczenie [10].

Zastosowanie leku długodziałającego zwiększa prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia u większej liczby chorych w krótszym czasie, korzystnie wpływa na *compliance*, powoduje zmniejszenie częstości wizyt kontrolnych, a tym samym wpływa na wzrost efektywności leczenia od strony ekonomicznej [11].

Jednym z pierwszych badań wykazujących 24-godzinną skuteczność leczenia amlodipiną podawaną raz na dobę było badanie Hebera i wsp. W inwazyjnym pomiarze ciśnienia tętniczego wykazali oni, że lek ten pozwala dobrze kontrolować zarówno skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*). W ciągu dnia uzyskali średnią redukcję ciśnienia ze 165/103 mm Hg do 147/89 mm Hg ($p < 0,05$), zaś w nocy ze 137/79 mm Hg do 121/69 mm Hg ($p < 0,05$) [12].

Skuteczność hipotensyjną amlodipiny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym wykazano także w badaniu Burrisa i wsp. Po 4 tygodniach leczenia amlodipiną w dawce 5 mg raz na dobę uzyskano istotny spadek ciśnienia tętniczego ($-21,2/-9,7$ mm Hg) mierzonego 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki leku [13].

Metaanaliza Levine i wsp., obejmująca 85 badań opublikowanych w latach 1980–2001 dotyczących leczenia izolowanego nadciśnienia tętniczego (ISH, *isolated systolic hypertension*) za pomocą amlodipiny w średniej dobowej dawce 5 mg, wykazała, że monoterapia tym lekiem obniżyła SBP średnio o 17,5 mm Hg w porównaniu z wartościami wyjściowymi we wszystkich analizowanych podgrupach — u pacjentów rasy czarnej, z cukrzycą i niewydolnością nerek. Szczególną skuteczność hipotensyjną wykazano w grupie starszych pacjentów, powyżej 60. roku życia [14].

Także w badaniu Calvo i wsp. potwierdzono skuteczność amlodipiny w leczeniu ISH. W randomizowanym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniono skuteczność i tolerancję leczenia amlodipiną lub hydrochlorotiazidem u 197 chorych w wieku powyżej 60 lat. Przez 4 tygodnie podawano pacjentom raz na dobę amlodipinę w dawce 5 mg ($n = 97$) lub hydrochlorotiazyd w dawce 50 mg ($n = 100$). Po 4 tygodniach leczenia, gdy SBP przekraczało 150 mm Hg, podwajano dawki leków. Po 8 tygodniach leczenia u 80% chorych otrzymujących amlodipinę uzyskano docelową wartość SBP (< 150 mm Hg) w porównaniu z 54% pacjentów otrzymujących hydrochlorotiazyd ($p = 0,0003$). Średnia redukcja ciśnienia w grupie amlodipiny wynosiła 32,5/8,4 mm Hg, a w grupie hydrochlorotiazyd 24,0/4,7 mm Hg ($p < 0,001$). Amlodipina nie wpływała na parametry biochemiczne i hematologiczne w przeciwieństwie do hydrochlorotiazyd, w przypadku którego odnotowano działania niepożądane w zakresie wpływu na stężenie glukozy, gospodarkę lipidową, stężenie kwasu moczowego i elektrolitów [15].

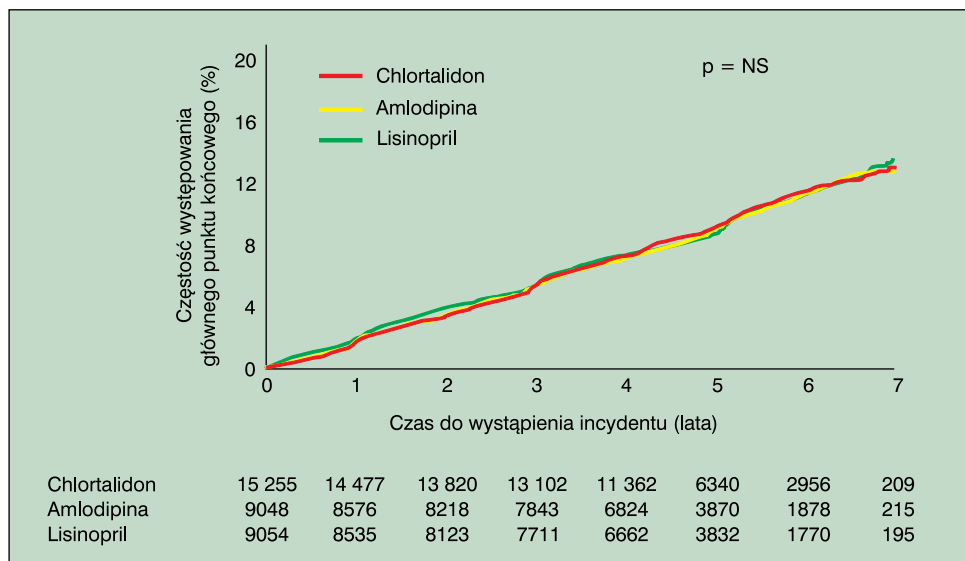
Jednym z badań o największym wpływie na terapię hipotensyjną było bez wątpienia opublikowane w 2002 roku badanie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) [16]. Celem badania było sprawdzenie, czy u osób w średnim lub podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym zastosowanie antagonisty wapnia (amlodipiny) lub inhibitora ACE (lisinoprilu), w porównaniu z diuretykiem (chlortalidonem), zmniejsza ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej i zawału serca niezakończonego zgonem. Do programu włączono 33 357 chorych na nadciśnienie tętnicze w wieku 55 lat i więcej, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (przeżyty zawał serca lub udar mózgu ponad pół roku przed badaniem, przeżyty inny incydent naczyniowy związany

z miażdżycą naczyń, cukrzyca typu 2, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL [< 35 mg/dl], przerost mięśnia lewej komory serca lub palenie tytoniu).

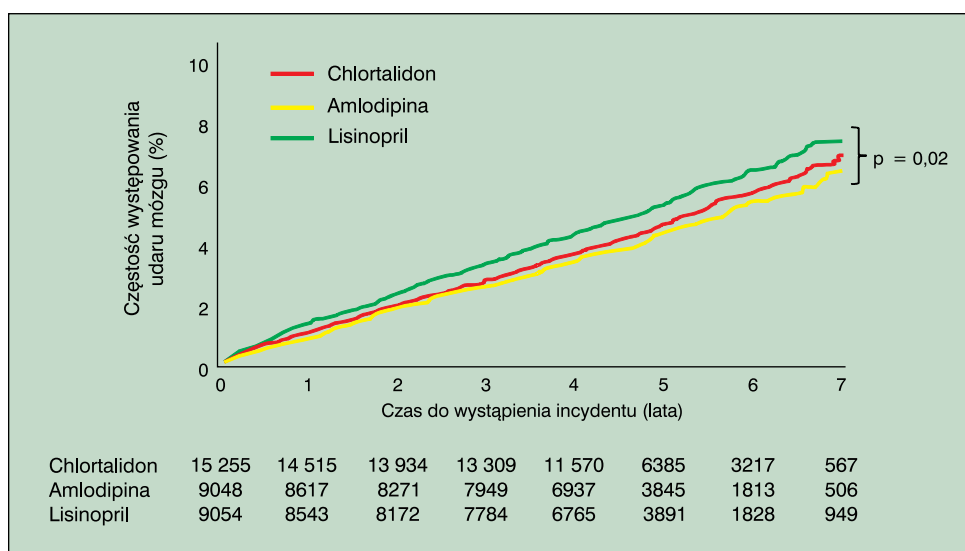
W trakcie prawie 5 lat obserwacji nie wykazano różnic we wpływie badanych leków na częstość występowania głównego punktu końcowego (ryc. 1), poza alfa-adrenolitykiem (doksazosyną), który ze względu na istotnie gorsze wyniki musiał zostać wycofany w trakcie trwania badania. W grupie osób przyjmujących amlodipinę i chlortalidon odnotowano istotnie mniej udarów mózgu niż u chorych leczonych lisinoprilem (ryc. 2) [16].

Należy podkreślić, że leczenie chlortalidonem w porównaniu z leczeniem amlodipiną charakteryzowało się niekorzystnym wpływem na parametry metaboliczne — wyższym stężeniem cholesterolu całkowitego, niższym stężeniem potasu i częstszymi przypadkami hipokaliemii, a także częściej rozpoznawanymi nowymi przypadkami cukrzycy i szybszym zmniejszaniem się przesączania kłębuszkowego [16].

Rezultaty badania ALLHAT stały się podstawą do opracowania w 2003 roku wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego, w których antagoniści wapnia



Rycina 1. Badanie ALLHAT — brak różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego (zgon z powodu choroby wieńcowej lub zawał serca niezakończony zgonem) (źródło [16]); NS (*not significant*) — brak istotności



Rycina 2. Badanie ALLHAT — redukcja częstości występowania udaru mózgu w grupie amlodipiny i chlortalidonu w porównaniu z grupą lisinoprilu (źródło [16])

byli jedną z 5 grup leków I rzutu w terapii hipotensyjnej [17].

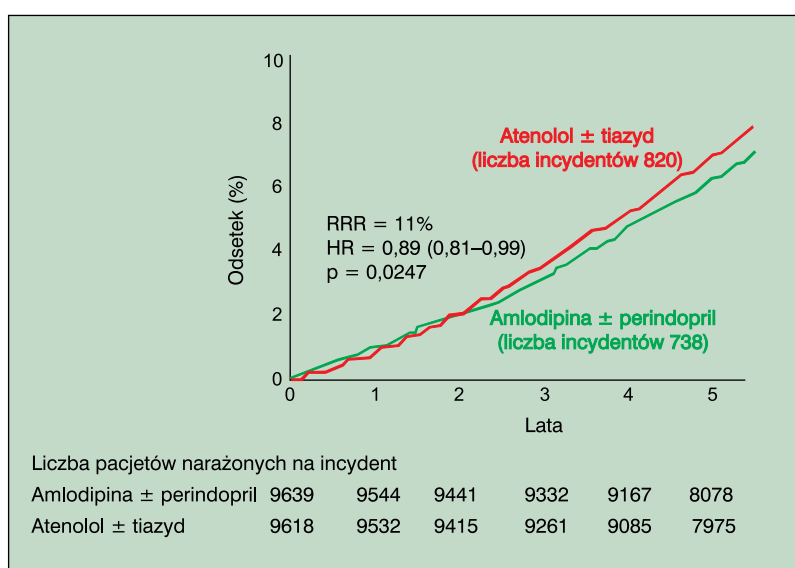
Kolejnym badaniem o niebagatelnym wpływie na farmakoterapię nadciśnienia tętniczego, w którym stosowano amlodipinę, było opublikowane w 2005 roku badanie *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT), określane jako europejskie badanie ALLHAT, z uwagi na podobieństwo protokołów obu badań [18]. O ile jednak badanie ALLHAT było zaprojektowane by porównać leki tzw. pierwszego wyboru, to ze względu na bardzo wysoki odsetek leczenia skojarzonego w badaniu ASCOT należy je traktować jako próbę porównującą „nowszy schemat leczenia hipotensyjnego” — antagonistę wapnia z inhibitorem ACE ze „starszym schematem leczenia hipotensyjnego” — beta-adrenolityk z diuretykiem.

Głównym celem badania była ocena wpływu obniżenia ciśnienia tętniczego na złożone punkty końcowe, jakimi były: zawały serca niezakończone zgonem i zgony z powodów sercowo-naczyniowych. Drugorzędowe punkty końcowe stanowiły: śmiertelność całkowita, udary mózgu, pierwotne punkty końcowe bez niemych zawałów serca, wszystkie incydenty wieńcowe, wszystkie incydenty i interwencje sercowo-naczyniowe, śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, epizody sercowe niezakończone zgonem i śmiertelne epizody sercowe. Do badania zakwalifikowano 19 257 chorych, których losowo przydzielono do jednej z dwóch grup. W pierwszej z nich pacjenci rozpoczęli terapię hipotensyjną amlodipiną, a drugim lekiem włączanym w przypadku

niezadowalających wartości ciśnienia tętniczego był perindopril. U pacjentów z drugiej grupy rozpoczynano leczenie atenololem, a drugi lek stanowił bendroflumetiazyd z dodatkową dawką potasu. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów bez współistniejącej cukrzycy wynosiły poniżej 140 mm Hg dla SBP i poniżej 90 mm Hg dla DBP. Dla pacjentów ze współistniejącą cukrzycą docelowe wartości ciśnienia były mniejsze i wynosiły poniżej 130/80 mm Hg. Podczas kolejnych wizyt, po kontroli ciśnienia tętniczego, weryfikowano — jeśli było to konieczne — dawkę stosowanego leku, zaczynając od zwiększenia dawki amlodipiny i atenololu poprzez dodanie odpowiednio perindoprilu w grupie amlodipiny lub bendroflumetiazydu w grupie atenololu oraz podwojenie ich dawek w czasie kolejnej wizyty, jeśli wyniki pomiarów ciśnienia nadal były niezadowalające. Jeżeli po zastosowaniu badanych substancji w pełnych planowanych dawkach nadal nie udało się osiągnąć dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, wówczas do wymienionych leków dodawano doksazosynę GITS [18].

Na wniosek komisji etycznej badanie zakończono przed czasem, po 5,5 roku obserwacji, z powodu istotnie większych korzyści w zakresie redukcji śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie chorych stosujących schemat leczenia amlodipina i perindopril (ryc. 3) [18].

Na koniec badania u 10 070 pacjentów (53%) osiągnięto docelowe wartości SBP i DBP. Porównując obie grupy, niższe wartości ciśnienia tętniczego uzyskano w grupie



Rycina 3. Badanie ASCOT — 11-procentowa redukcja skumulowanej częstości zgonów ze wszystkich przyczyn w grupie amlodipiny i perindoprilu (źródło [18]); RRR (*relative risk reduction*) — względne zmniejszenie ryzyka; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka

amlodipiny i perindoprilu. Różnica ta jednak była najbardziej wyraźna po 3 miesiącach terapii, zaś na końcu badania średnie wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 136,1 ± 15,4/77,4 ± 9,5 mm Hg w grupie amlodipiny i perindoprilu oraz 137,7 ± 17,9/79,2 ± 10,0 mm Hg w grupie atenololu i bendroflumetiazydu (ryc. 4) [18].

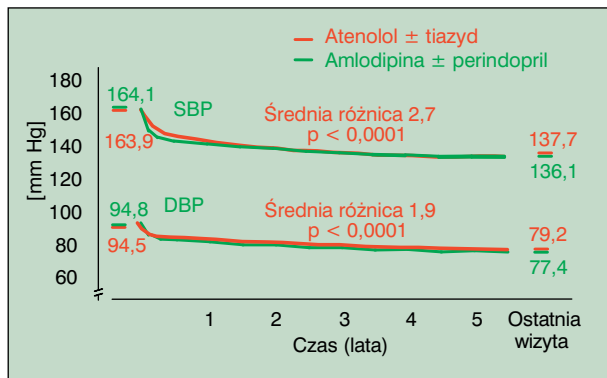
Pod koniec badania zdecydowana większość pacjentów (78%) stosowała co najmniej dwa leki, a zaledwie 15% w grupie amlodipiny i perindoprilu i 7% w grupie

atenololu i bendroflumetiazydu pozostało przy monoterapii [18].

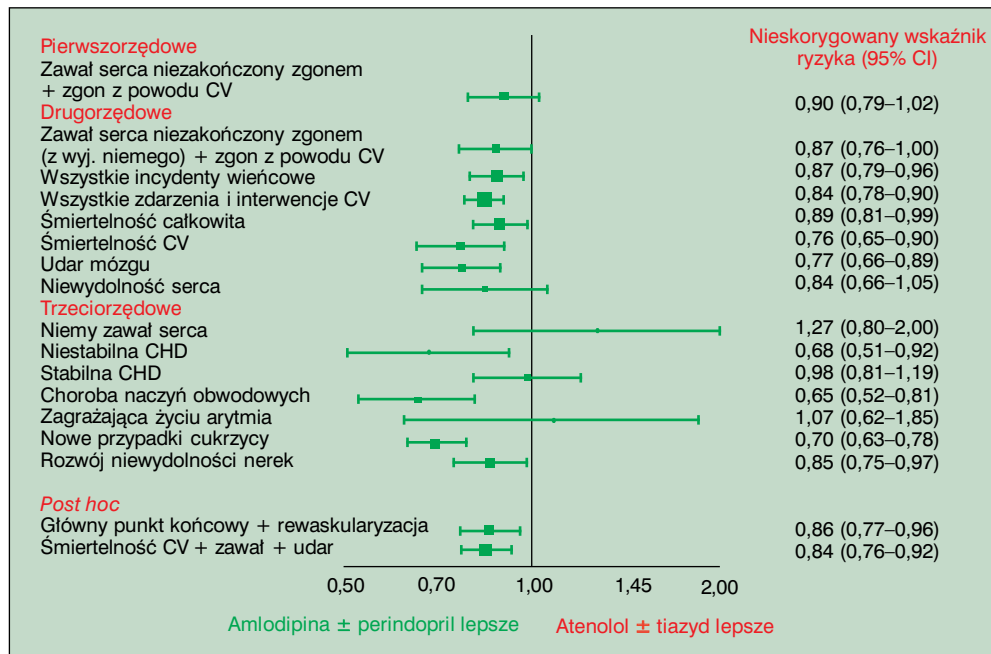
Pierwotny punkt końcowy, wystąpienie zawału serca niezakończony zgonem lub zgonu z powodów sercowo-naczyniowych, był nieistotnie niższy o 10% w grupie amlodipiny i perindoprilu w porównaniu z grupą atenololu i bendroflumetiazydu. Wykazano jednak istotną przewagę terapii amlodipiną i perindoprilem w większości drugorzędowych punktów końcowych — oceniana łącznie częstość występowania niezakończonych zgonem zawałów serca i zakończonych zgonem epizodów wieńcowych, częstość występowania wszystkich incydentów związanych z chorobą niedokrwinną serca, częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, częstość udarów mózgu zakończonych i niezakończonych zgonem, częstość występowania niestabilnej choroby wieńcowej, częstość występowania miażdżycy tętnic obwodowych (ryc. 5) [18].

Istotnie mniejsze wartości uzyskano w grupie amlodipiny i perindoprilu w zakresie śmiertelności całkowitej (11%), liczby nowych przypadków cukrzycy (30%), redukcji rozwoju niewydolności nerek (15%), śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (24%) (ryc. 6) i występowania udarów mózgu (23%) (ryc. 7) [18].

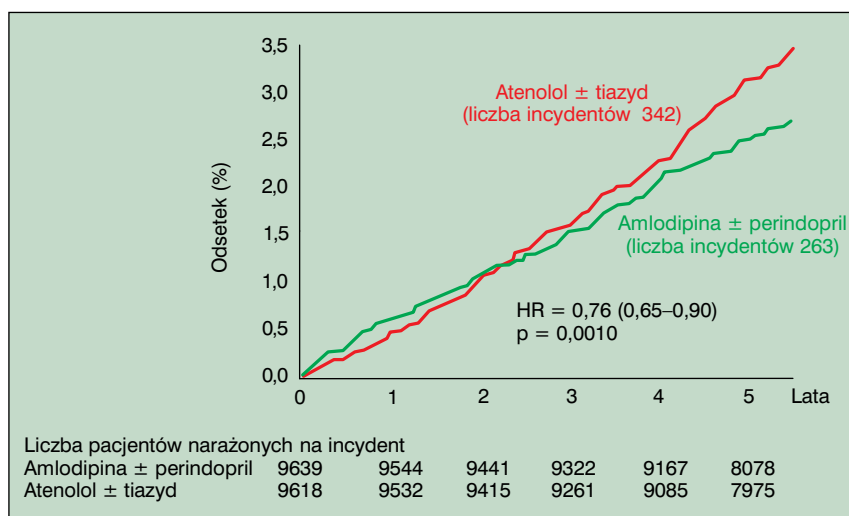
Warto zwrócić uwagę na fakt, że po raz pierwszy w tak dużej próbie udało się w ramach prewencji pierwotnej



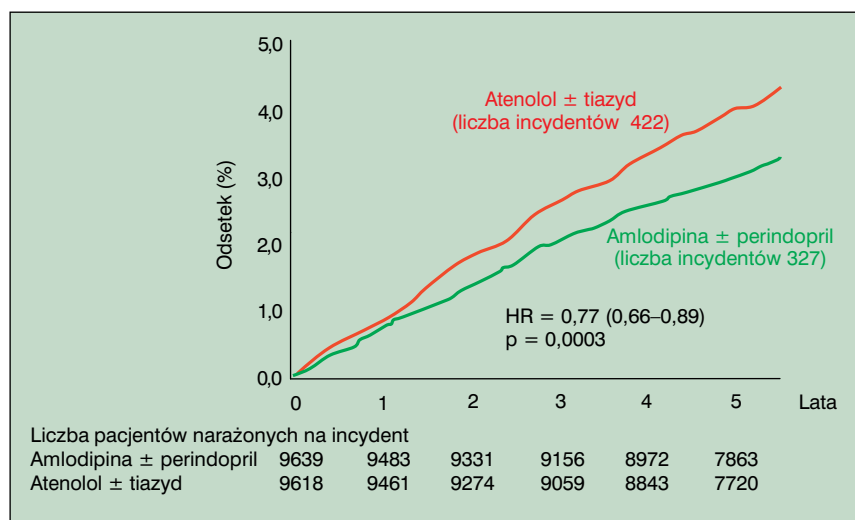
Rycina 4. Badanie ASCOT — redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w obu badanych grupach (źródło [18]); SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze



Rycina 5. Badanie ASCOT — wskaźnik ryzyka w zakresie występowania punktów końcowych (źródło [18]); CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; CV (*cardiovascular*) — sercowo-naczyniowy



Rycina 6. Badanie ASCOT — 24-procentowa redukcja śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie amlodipiny i perindoprilu (źródło [18]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka

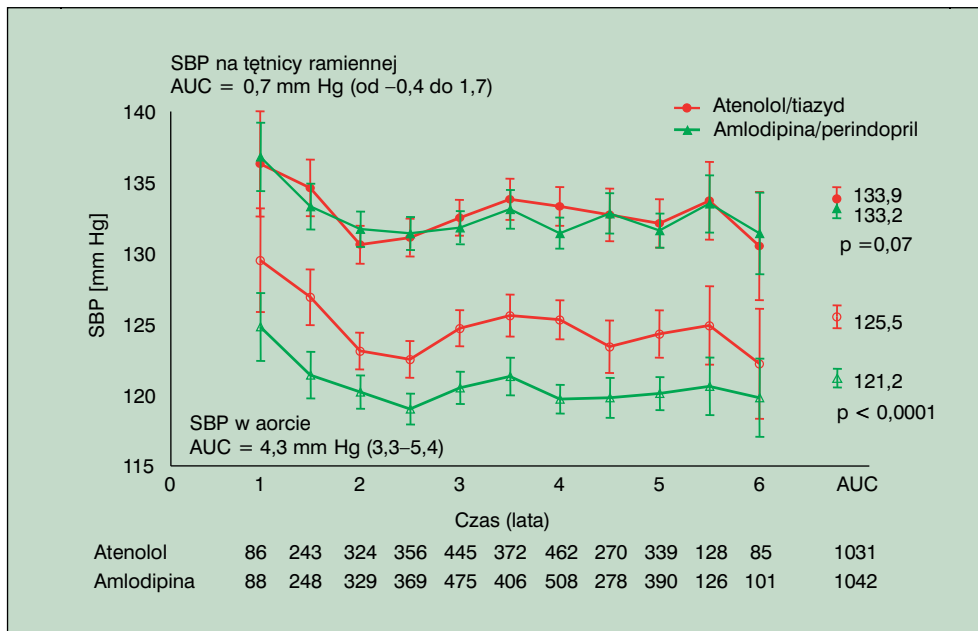


Rycina 7. Badanie ASCOT — 23-procentowa redukcja częstości udaru mózgu zakończonym i niezakończonym w grupie amlodipiny i perindoprilu (źródło [18]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka

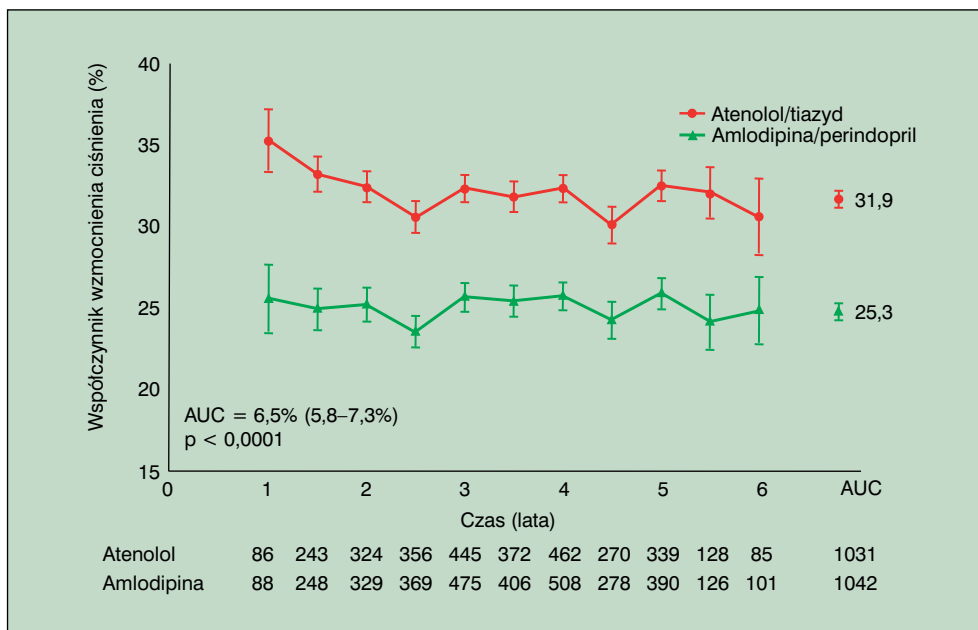
wykazać różnicę między dwoma sposobami leczenia hipotensyjnego w zakresie śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednak część badaczy zakwestionowała uzyskane korzystne wyniki dotyczące amlodipiny i perindoprilu, wskazując, że to różnice w uzyskanych przez pacjentów wartościach ciśnienia tętniczego (śr. 2,7/1,9 mm Hg na korzyść amlodipiny i perindoprilu) oraz poszczególnych parametrów metabolicznych (stężenie cholesterolu frakcji HDL, triglicerydów, kreatyniny, potasu, przyrost masy ciała) są odpowiedzialne za tak zdecydowaną przewagę tych grup leków.

Tezy takiej nie potwierdziły wyniki badania *Conduit Artery Function Evaluation* (CAFE) [19], przeprowadzo-

nego w irlandzkiej subpopulacji badania ASCOT, zaprezentowane w listopadzie 2005 roku na zjeździe *American Heart Association* w Dallas. W badaniu tym uzyskano takie same korzyści z terapii amlodipiną w skojarzeniu z perindoprilem w porównaniu z terapią „starymi” lekami jak w badaniu ASCOT. Natomiast wartości SBP oraz ciśnienia tętna uzyskane w tradycyjnych pomiarach sfigmomanometrycznych na tętnicy ramiennej nie różniły się między grupami w badaniu CAFE w przeciwieństwie do badania ASCOT. W badaniu CAFE, oprócz poddania pacjentów wszystkim procedurom zastosowanym w badaniu ASCOT, oceniano u nich również kilkakrotnie falę tętna na tętnicy promieniowej metodą tonometrii aplanacyj-



Rycina 8. Badanie CAFE — ciśnienie skurczowe na tętnicy ramiennej i w aorcie (źródło [19]); SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; AUC (area under the curve) — pole powierzchni pod krzywą



Rycina 9. Badanie CAFE — współczynnik wzmocnienia fali ciśnienia w aorcie (źródło [19]); AUC (area under the curve) — pole powierzchni pod krzywą

nej. Analiza ta pozwalała zmierzyć ciśnienie centralne w aorcie oraz jego składowe: falę napływu — wynikającą z rzutu serca i właściwości elastycznych aorty oraz wskaźnik wzmocnienia — wynikający z obecności fali odbitej od układu naczyń oporowych, którego wielkość jest zależna od czasu jej powrotu, a więc szybkości fali tętna w dużych naczyniach tętniczych. Okazało się, że mimo porównywalnych wartości SBP i ciśnienia tętna

na tętnicy ramiennej, odpowiednie parametry ciśnienia centralnego w aorcie były istotnie niższe w grupie leczonoj amlodipiną i perindoprilem (ryc. 8). Dokładniejsza analiza wykazała, że przyczyną tego jest istotnie mniejszy wskaźnik wzmocnienia w przypadku leczenia nowymi lekami hipotensyjnymi (ryc. 9) [19].

Zgodnie z wynikami wcześniejszych badań, leki te zwalniały szybkość fali tętna w aorcie i w konsekwencji fala

odbita ulegała opóźnieniu, przyczyniając się do dalszego obniżenia centralnego SBP i ciśnienia tętna. Co więcej, wykazano, że wartość centralnego ciśnienia tętna najsilniej korelowała z uzyskanymi wynikami w zakresie twardych punktów końcowych [19].

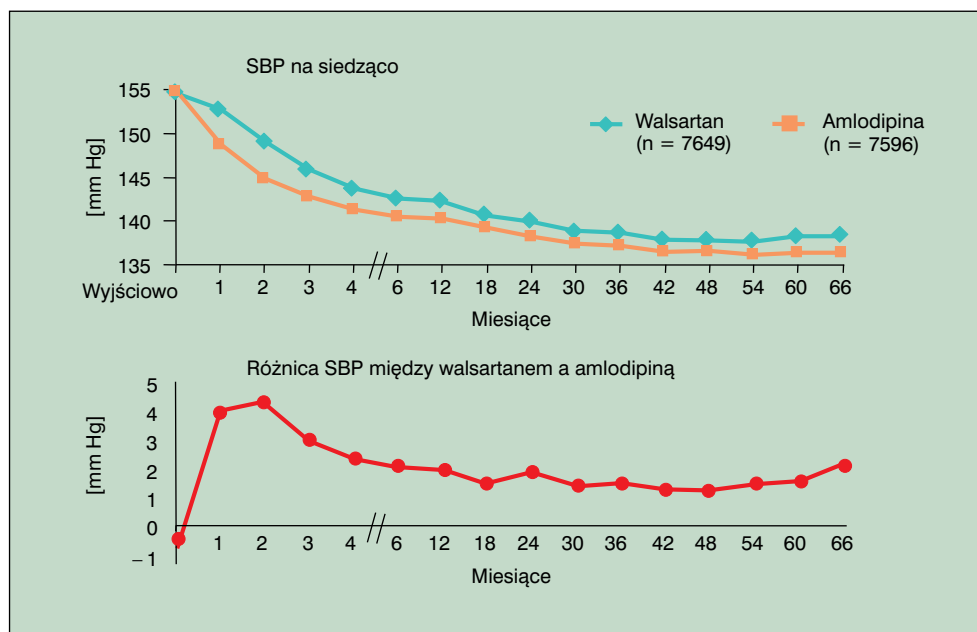
W przypadku amlodipiny udowodniono skuteczność terapeutyczną nie tylko w porównaniu z lekami starszej generacji. Przeprowadzono wiele badań, w których zestawiono ją z nowoczesnymi preparatami z coraz wyraźniej dominującej w hipertensjologii grupy leków działających na układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA). Przykładem takiego porównania jest duże badanie *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)* [20].

Podstawowym celem tego wielośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, było sprawdzenie hipotezy, czy przy tej samej redukcji ciśnienia tętniczego schemat leczenia oparty na walsartanie pozwoli uzyskać dodatkowe działania kardioprotekcyjne w porównaniu z leczeniem amlodipiną u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, obarczonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do badania włączono 15245 pacjentów powyżej 50. roku życia, z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Średni czas obserwacji wyniósł 4,2 roku. Po 2 tygodniach okresu *wash-out* pacjentów randomizowano do dwóch grup terapeutycznych: grupy otrzymującej walsartan

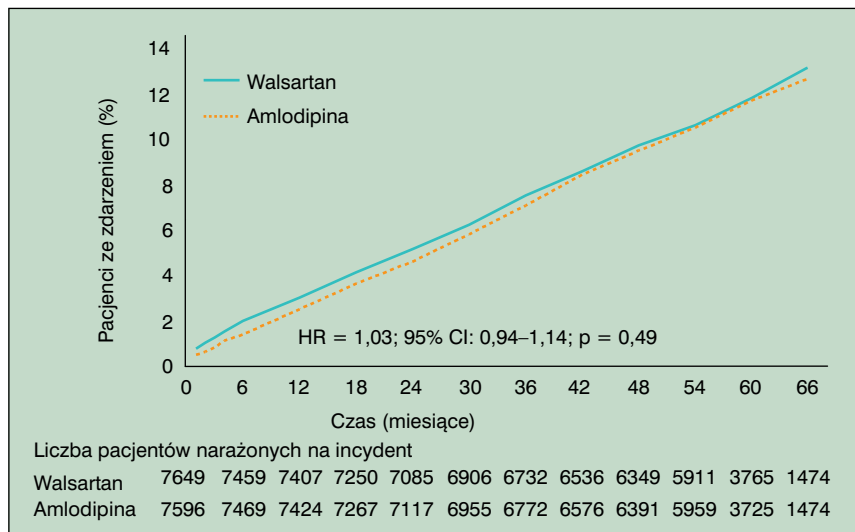
(80–160 mg) lub amlodipinę (5–10 mg), z możliwością dołączenia przy braku dobrej kontroli ciśnienia tętniczego hydrochlorotiazydu (12,5–25 mg) lub innych leków hipotensyjnych. Główny złożony punkt końcowy obejmował: nagły zgon sercowy, zakończony zgonem zawału serca, zgon podczas przezskórnej interwencji wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego albo po nich, zgon z powodu niewydolności serca, zgon związany z niedawnym zawałem serca, niewydolność serca wymagającą hospitalizacji, niezakończony zgonem zawału serca, zabiegi wykonywane w trybie nagłym w celu zapobieżenia zawałowi serca [20].

Stopień kontroli ciśnienia tętniczego był większy w grupie leczonej amlodipiną i wynosił 64% w porównaniu z 58% w grupie leczonej walsartanem. We wczesnym etapie badania szczególnie widoczne było obniżenie ciśnienia tętniczego większe w grupie leczonej schematem opartym na amlodipinie. Po miesiącu leczenia redukcja ciśnienia w grupie przyjmującej amlodipinę była większa w porównaniu z grupą walsartanu o 4,0/2,1 mm Hg, zaś po roku o 1,5/1,3 mm Hg ($p < 0,001$). Na końcu badania obniżenie ciśnienia tętniczego wyniosło 17,3/9,9 mm Hg w grupie leczonej amlodipiną i 15,2/8,2 mm Hg w grupie leczonej walsartanem ($p < 0,0001$) (ryc. 10) [20].

Odnotowano także, że aż 79% dodatkowych zawałów serca, które wystąpiły w grupie leczonej walsartanem, zdarzyło się w ciągu pierwszych 2 lat badania, kiedy



Rycina 10. Badanie VALUE — różnice wartości ciśnienia skurczowego pomiędzy grupą walsartanu i amlodipiny w kolejnych fazach badania (źródło [20]); SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze

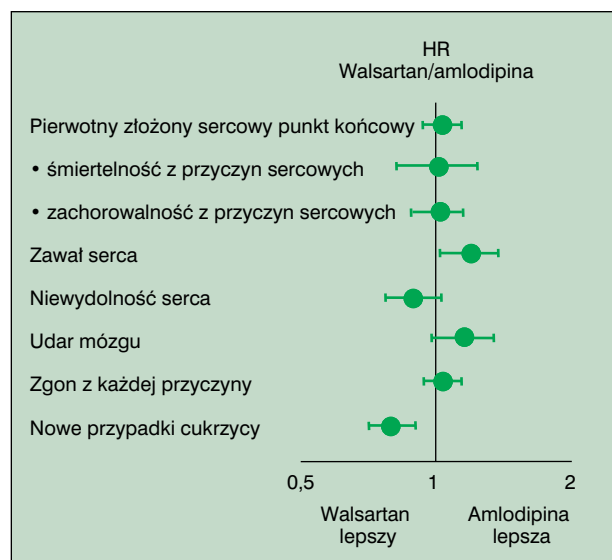


Rycina 11. Badanie VALUE — brak różnicy w częstości występowania głównego punktu końcowego w grupach leczonych walsartanem lub amlodipiną (źródło [20]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

notowano największe rozbieżności w kontroli ciśnienia między obiema badanymi grupami. Również 76% dodatkowych udarów mózgu wystąpiło podczas pierwszego roku badania. Mimo to, nie zaobserwowano różnic między obiema grupami w odniesieniu do wystąpienia głównego punktu końcowego (10,6% w grupie leczonej walsartanem *v.* 10,4% w grupie leczonej amlodipiną; $p = 0,49$) (ryc. 11) [20].

Nie wykazano także różnic w liczbie zgonów ze wszystkich przyczyn między obiema badanymi grupami ($p = 0,45$). Zauważono, że u pacjentów leczonych walsartanem widoczna była tendencja w kierunku mniejszej liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Z kolei pacjenci leczeni amlodipiną mieli istotnie mniej zawałów serca niezakończonych zgonem ($p = 0,02$) i widoczna była tendencja w kierunku mniejszej liczby udarów zakończonych i niezakończonych zgonem ($p = 0,08$) niż u pacjentów leczonych walsartanem (ryc. 12) [20].

Celem badania *Rationale and Design of the Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH)* była odpowiedź na pytanie, które z połączeń leków hipotensyjnych jest skuteczniejsze w leczeniu nadciśnienia tętniczego — inhibitor ACE z antagonistą wapnia czy inhibitor ACE z diuretykiem tiazydowym [21]. Jako podstawę teoretyczną do porównania dwóch kombinacji leków wykorzystano fakt, że efekty leczenia nadciśnienia tętniczego, mimo że opierają się głównie na redukcji jego wartości, zależą także od zastosowanych leków, które wpływają na



Rycina 12. Badanie VALUE — wskaźnik ryzyka w zakresie wybranych punktów końcowych w grupach leczonych walsartanem lub amlodipiną (źródło [20]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka

mechanizmy neurohormonalne oraz metaboliczne śród-błonka i mogą dostarczyć dodatkowych korzyści, wykraczających poza redukcję ciśnienia tętniczego. I tak inhibitory ACE i dihydropirydonowe pochodne antagonistów wapnia wykazują mechanizmy protekcji naczyniowej, stabilizację blaszki miażdżycowej, spowalniają procesy miażdżycowe, podczas gdy dla diuretyków takich mechanizmów nie wykazano. Badanie ACCOMPLISH było pierwszym podwójnie zaślepionym, randomizowanym

badaniem prospektywnie porównującym efekty działania dwóch kombinacji leków: benazeprilu skojarzonego z amlodipiną oraz benazeprilu skojarzonego z hydrochlorotiazylem [21].

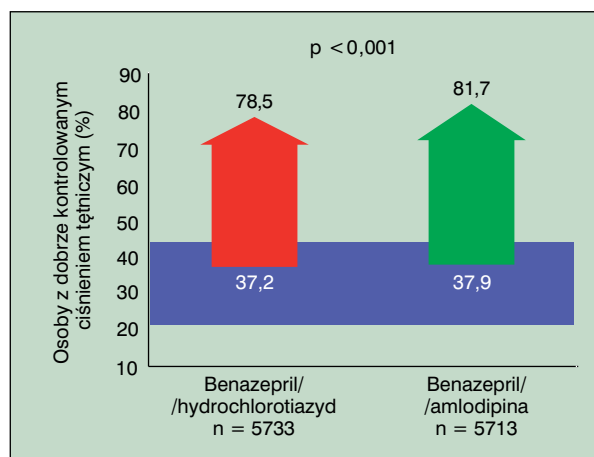
Pierwotnymi punktami końcowymi w badaniu były: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (ostry zespół wieńcowy, udar mózgu, interwencja na naczyniach wieńcowych, niewydolność serca), zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej, re-waskularyzacja wieńcowa, nagłe zatrzymanie krążenia zakończone udaną resuscytacją [21].

Do badania włączono 11 462 pacjentów, z czego 5741 zrandomizowano do grupy przyjmującej benazepril z amlodipiną, a 5721 do grupy leczonej benazeprilem z hydrochlorotiazylem. Pacjenci nieleczeni do tej pory z powodu nadciśnienia tętniczego pozostawali bez leczenia przez cały okres dwutygodniowej obserwacji, następnie w chwili randomizacji włączano ich do jednego z dwóch ramion protokołu badania. Pacjenci przyjmujący wcześniej leki przeciwnadciśnieniowe otrzymywali dotychczasowe leczenie, aż do chwili randomizacji, kiedy to zastępowano dotychczasową farmakoterapię lekami z protokołu badania. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego, które przyjęto w trakcie badania, to: < 140/80 mm Hg u większości chorych i < 130/80 mm Hg u osób z cukrzycą i niewydolnością nerek [21].

Grupy benazepril + amlodipina i benazepril + hydrochlorotiazylid nie różniły się istotnie pod względem charakterystyki populacji ani pod względem uzyskanej redukcji ciśnienia tętniczego. Odsetek osób z dobrą kontrolą ciśnienia wyjściowo w grupie benazeprilu z amlodipiną wynosił 37,9%, zaś w grupie benazeprilu z hydrochlorotiazylem 37,2%. Po 30 miesiącach trwania badania kontrolę ciśnienia tętniczego w grupie benazeprilu z amlodipiną uzyskano u 81,7% badanych, zaś w grupie benazeprilu z hydrochlorotiazylem u 78,5% ($p < 0,001$) (ryc. 13) [21].

Pozytywnym efektem oddziaływania terapii, co prawda oczekiwanym przez badaczy, była różnica pomiędzy obserwowanymi grupami w występowaniu złożonego punktu końcowego na korzyść benazeprilu skojarzonego z amlodipiną wynosząca aż 20% (wskaźnik ryzyka [HR, hazard ratio]: 0,80; 95-proc. przedział ufności [CI, confidence interval]: 0,72–0,90; $p < 0,002$) (ryc. 14, 15) [21].

Wyniki badania ACCOMPLISH po raz kolejny potwierdzają, że korzyści z leczenia nadciśnienia tętniczego wynikają nie tylko z jego obniżenia *per se*. Wybór leku



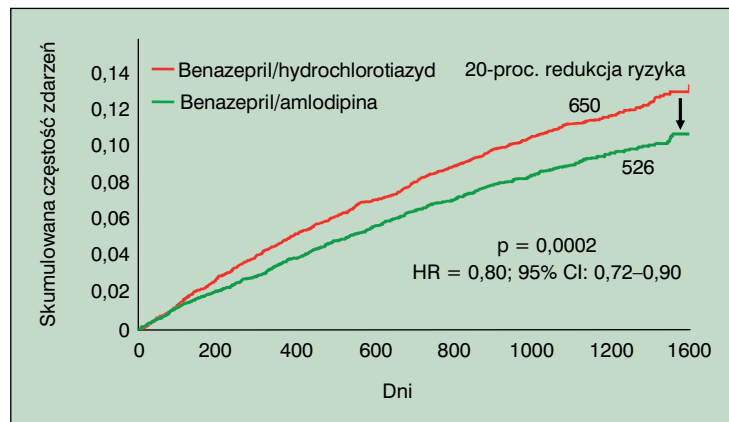
Rycina 13. Badanie ACCOMPLISH — większy odsetek osób z dobrze kontrolowanym ciśnieniem w grupie benazeprilu z amlodipiną, zarówno wyjściowo, jak i po 30 miesiącach badania (źródło [21])

hipotensyjnego wydaje się szczególnie ważny w grupach podwyższonego ryzyka sercowo-naczyniowego, a w terapii skojarzonej połączenie antagonisty wapnia i leku hamującego układ renina–angiotensyna–aldosteron wydaje się korzystniejsze od innych połączeń — w tym dotychczas najczęściej stosowanych skojarzeń: lek hamujący układ RAA z lekiem moczopędnym. Odpowiednie skojarzenie leków (w tym przypadku amlodipiny i benazeprilu) może zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe chorych, a także prawdopodobnie przedłużyć życie pacjenta, przy tak samo skutecznym potencjale hipotensyjnym, co inne połączenia lekowe pozbawione tych zalet.

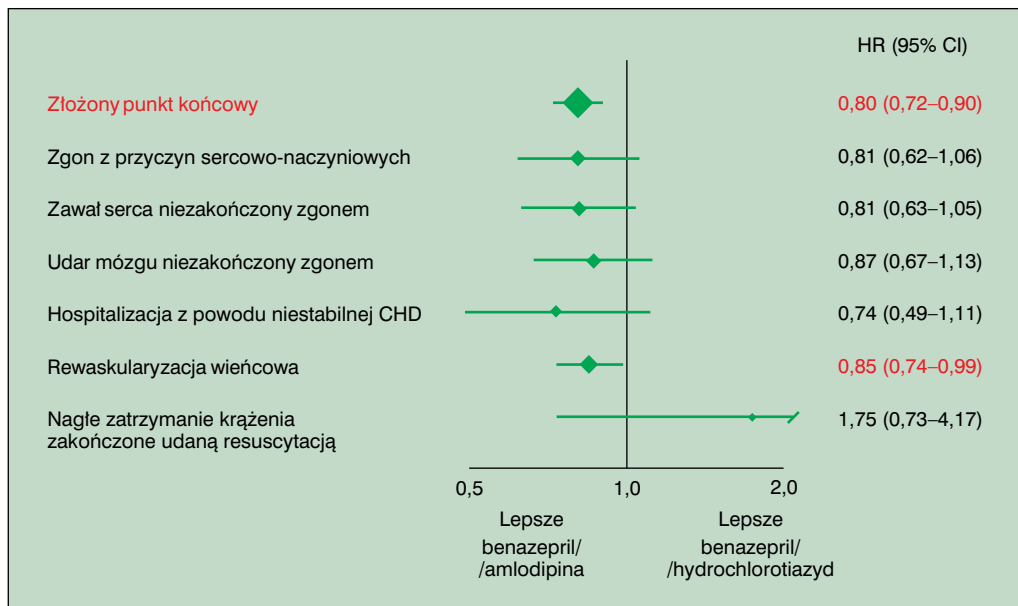
MIEJSCE AMLODIPINY W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W ŚWIETLE NAJNOWSZYCH WYTYCZNYCH PTNT 2011

Najnowsze zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) 2011 podkreślają ważną zaletę antagonistów wapnia, jaką jest neutralność metaboliczna, w związku z czym powinny być one preferowane w leczeniu skojarzonym z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej [22]. Wskazanie antagonisty wapnia jako leku II rzutu ma swoje uzasadnienie chociażby w wynikach badań ASCOT czy ACCOMPLISH [18, 21].

Wskazania dotyczące antagonistów wapnia jako leków II rzutu dotyczą również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [22]. Wynikają one z właściwości leków z tej grupy terapeutycznej powodujących redukcję zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, przy jedno-



Rycina 14. Badanie ACCOMPLISH — 20-procentowa redukcja ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego na korzyść benazeprilu skojarzonego z amlodipiną (źródło [21]); HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności



Rycina 15. Badanie ACCOMPLISH — wskaźnik ryzyka w zakresie wybranych punktów końcowych (źródło [21]); CHD (*coronary heart disease*) — choroba wieńcowa; HR (*hazard ratio*) — wskaźnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

czesnym zwiększaniu jego podaży. Amlodipina wpływa na zmniejszenie zapotrzebowania serca na tlen głównie poprzez redukcję oporu następczego, natomiast wzrost podaży tlenu umożliwia jej działanie rozszerzające naczynia wieńcowe. Efektywność amlodipiny w terapii dławicy piersiowej potwierdzono m.in. w badaniach: *Cicadian Anti-Ischemia Program in Europe* (CAPE) [23], *Effect of anti-hypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure* (CAMELOT) [24], *The Atorvastatin and Amlodipine in Patients With Elevated Lipids and Hypertension* (AVALON-AVC) [25] i *Amlodipine-Atorvastatin Gemini Study* [26].

W monoterapii należy preferować pochodne dihydropirydynowe cechujące się znacznie większą liczbą dowodów z dużych badań klinicznych. Większość udanych, dużych badań klinicznych z zastosowaniem antagonistów wapnia oparto na amlodipinie i lek ten wykazywał dużą skuteczność hipotensyjną (ASCOT, VALUE, CAFE, ACCOMPLISH) [18–22].

Należy również podkreślić skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku (u których nadciśnienie ma często charakter objętościowy, niskoreninowy), w tym także u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skur-

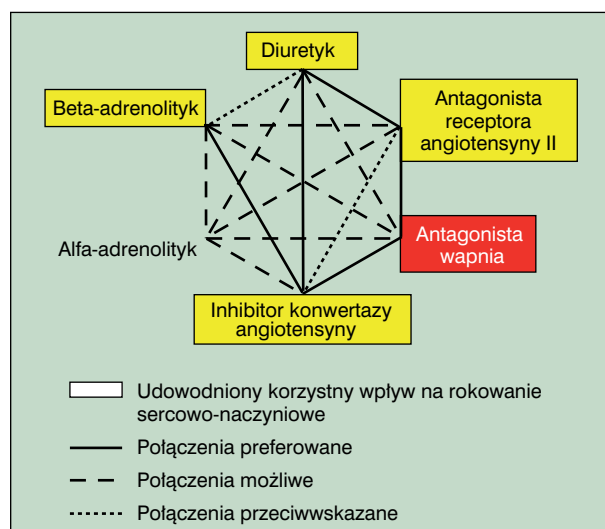
czowym [22]. Wydaje się, że nieprzypadkowo w dużych badaniach klinicznych, gdzie średnia wieku jest wysoka, w grupach, w których lekiem I rzutu była amlodipina, uzyskano większy efekt hipotensyjny niż w przypadku, gdy terapię rozpoczynano od beta-adrenolityku (ASCOT) lub antagonisty receptora angiotensyny II (VALUE), mimo że metodyka badań nakazuje dążenie do takiej samej redukcji ciśnienia w porównywanych grupach.

Zgodnie z aktualnie dostępnymi danymi, antagoniści wapnia są również najbezpieczniejszą z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*) [22, 27]. Leczenie hipotensyjne w tej grupie chorych jest niezwykle istotne, ponieważ niewłaściwy dobór leków może spowodować zaostrzenie przebiegu choroby płuc, pogarszając stan ogólny i samopoczucie pacjenta. W badaniach klinicznych wpływ antagonistów wapnia na istotne parametry czynnościowe dróg oddechowych u pacjentów z astmą lub COPD jest albo neutralny, albo korzystny. Zaobserwowano, że antagoniści wapnia zmniejszają reaktywność oskrzeli i osłabiają efekt bronchospastyczny (zahamowanie spadku FEV1) wywołany wysiłkiem fizycznym, podaniem metacholiny lub substancji alergicznych, a nawet wywierają efekt potencjalizujący działanie bronchodilatacyjne beta2-mimetyku u chorych na astmę oskrzelową [28].

Stosowanie antagonistów wapnia może być również korzystną opcją terapii nadciśnienia tętniczego u osób z obturacyjnym bezdechem podczas snu, ponieważ poprzez swoje długofalowe działanie zapobiegające utrwalaniu się sztywności naczyń tętniczych, mogą w konsekwencji wpłynąć na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego, w szczególności w okresie nocnym [27].

Mimo braku badań klinicznych z „twardymi” punktami końcowymi u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą astmą oskrzelową lub COPD, bezpieczeństwo stosowania i potencjalnie korzystny wpływ na wentylację płuc pozwalają uznać antagonistów wapnia, zwłaszcza z grupy dihydropirydyn, za najlepszy lek I rzutu w terapii hipotensyjnej u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego [22, 27].

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia wymaga podania dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jed-



Rycina 16. Możliwości łączenia leków hipotensyjnych w dwulekowej terapii skojarzonej według zaleceń PTNT z 2011 r. (źródło [22])

nego lub obu leków do dawki maksymalnej. Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe, oprócz połączenia diuretyku z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II, należą połączenia:

- inhibitor ACE + **antagonista wapnia**;
- antagonistę receptora angiotensyny II + **antagonista wapnia** (ryc. 16) [22].

Duże znaczenie połączenia inhibitora ACE z amlodipiną w leczeniu nadciśnienia tętniczego potwierdza opublikowana w 2010 roku metaanaliza 17 badań dokonana przez Lv i wsp. Autorzy stwierdzili nie tylko lepszą kontrolę ciśnienia, zmniejszoną liczbę działań niepożądanych, dobrą tolerancję leczenia, ale także zmniejszenie śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących leczenie skojarzone oparte na inhibitorze ACE i amlodipinie [29].

Podkreśla się korzystny wpływ połączenia antagonisty receptora angiotensyny II z antagonistą wapnia na funkcję śródbłonna, sztywność tętnic, funkcję rozkurczową i przerost lewej komory oraz inne powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego, dlatego amlodipinę warto stosować w skojarzeniu z lekiem hamującym układ RAA w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi [22].

Na podstawie wyników zakończonych badań klinicznych stwierdzono, że do najczęściej zgłaszanych

działań niepożądanych podczas leczenia amlodipiną należą obrzęki kończyn dolnych, zwłaszcza w okolicy kostek. Ich występowanie jest powodowane głównie przez rozszerzenie drobnych naczyń tętniczych i wzrost ciśnienia włośniczkowego w tej okolicy. Pod uwagę bierze się również inny mechanizm powstawania obrzęków — spadek oporu obwodowego prowadzi do aktywacji układu RAA, a to z kolei powoduje skurcz naczyń oraz zatrzymywanie w ustroju sodu i wody [30]. Mogą to potwierdzać obserwacje niektórych badaczy wykazujące, że równoczesne stosowanie inhibitorów ACE lub leków blokujących receptor angiotensyny zmniejsza częstość występowania obrzęków [31]. Skojarzone leczenie amlodipiną oraz lekami hamującymi układ RAA może zatem nie tylko zwiększyć skuteczność hipotensyjną terapii oraz protekcję narządową, ale również skutecznie zmniejszać tendencję do obrzęków kończyn dolnych.

Niezaprzeczną zaletą antagonistów wapnia — w przeciwieństwie do preparatów z innych grup terapeutycznych — jest możliwość kojarzenia ich z lekami hipotensyjnymi z każdej innej, dowolnej grupy terapeutycznej (ryc. 16) [22].

W terapii hipotensyjnej coraz częściej stosuje się preparaty złożone, których stosowanie ma prowadzić do zmniejszenia liczby tabletek przyjmowanych w ciągu doby i uproszczenia schematu leczenia. Jednakże istotną wadą leków złożonych jest stała proporcja składników preparatu, która ogranicza elastyczność dobierania właściwych dawek obu leków, jeżeli konieczne jest zwiększenie lub zmniejszenie intensywności zastosowanego leczenia.

LEK ORYGINALNY A GENERYCZNY — TEN SAM CZY INNY LEK? JAK DOKONAĆ RACJONALNEGO WYBORU?

Do połowy lat 80. XX wieku procedura rejestracji leków generycznych była podobna do rejestracji leków innowacyjnych. Rejestracja leków generycznych została znacznie uproszczona wraz z wprowadzeniem w Stanach Zjednoczonych w 1984 roku odpowiedniej ustawy (*Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*). Od tej pory rejestracja zdecydowanej większości leków odtworczych uwzględnia wyniki badania biorównoważności, z pominięciem badań farmakologicznych, toksykologicznych i klinicznych [32].

Biorównoważność najczęściej określa się na podstawie badania biodostępności leku oryginalnego i odtworczego po pojedynczym podaniu zdrowym ochotnikom.

W pewnym uproszczeniu, lek odtwórczy równoważny biologicznie (biorównoważny) z lekiem oryginalnym to taki lek, który uwalnia do krwioobrotu tę samą ilość substancji czynnej w tym samym czasie [32].

Co ważne, pojęcie biorównoważności nie jest jednak w pełni tożsame z pojęciem równoważności terapeutycznej, co może mieć istotne znaczenie dla leków o wąskim oknie terapeutycznym (tj. wtedy, gdy nawet niewielkie zmiany stężenia leku prowadzą do osłabienia efektu terapeutycznego lub pogorszenia bezpieczeństwa terapii). Badanie biorównoważności prowadzi się zazwyczaj w grupie zdrowych ochotników w wieku 18–55 lat. Po podaniu leku, w warunkach kontrolowanych, bada się stężenie substancji czynnej w różnych punktach czasowych. Na tej podstawie kreśli się krzywą zależności stężenia leku od czasu. Dopuszczalne różnice w przebiegu krzywej stężenia leku (a ściślej w powierzchni pola pod krzywą zależności zmian stężenia od czasu [AUC, *area under the curve*]) wynoszą $\pm 20\%$. Jeszcze większa tolerancja dotyczy parametru C_{max} , tzn. maksymalnego stężenia substancji czynnej we krwi. W tym przypadku różnica między lekiem oryginalnym (referencyjnym) a lekiem odtwórczym może sięgać 25% [33, 34].

Z punktu widzenia terapii schorzeń układu krążenia zmiany w zakresie od -20% do $+25\%$ mogą w niektórych grupach pacjentów powodować zmniejszenie skuteczności stosowanej terapii lub wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to głównie 2 grup pacjentów. Do pierwszej z nich zalicza się chorych, którzy dla osiągnięcia skuteczności leczenia wymagają stosowania wysokich dawek leków. W grupie tej ewentualny, dopuszczalny wzrost biodostępności leku do 25% zwiększa prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych. Grupa druga to chorzy przyjmujący niewielkie, podtrzymujące dawki leków, kiedy to obniżenie biodostępności o 20% może spowodować zmniejszenie skuteczności prowadzonego leczenia.

W 2007 roku odbyła się w Berlinie międzynarodowa konferencja poświęcona tematyce biorównoważności [35]. Nierozstrzygniętym zagadnieniem pozostała wątpliwość czy młode, zdrowe osoby są właściwą grupą do badań porównawczych leków. Istnieje teoretycznie możliwość, że leki biorównoważne u młodych dorosłych nie będą wykazywały podobnej biodostępności, a co się z tym wiąże, skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa u starszych osób, stanowiących grupę docelową dla wielu preparatów. Podobne problemy mogą być związane

ze stosowaniem leków generycznych w populacji dzieci czy kobiet ciężarnych [34–36]. Bardzo istotnym czynnikiem jest jakość leku odtwórczego, gdyż dla tych leków nie prowadzi się przedklinicznych i klinicznych badań toksykologicznych i formalnej oceny bezpieczeństwa. Niewłaściwa technika produkcji leku może prowadzić do występowania zanieczyszczeń substancji czynnej, które w pewnych przypadkach, nawet w niewielkich ilościach, mogą wykazywać efekty toksyczne lub zmieniać stężenie substancji czynnej. Należy także mieć na uwadze, że inna technika produkcji leku oryginalnego i generycznego może prowadzić do różnej odporności na warunki przechowywania i szybkość procesu starzenia się leku. Leki zawierające identyczną substancję leczniczą mogą mieć różne formy farmaceutyczne (tabletki, tabletki powlekane, drażetki, kapsułki), z których szybkość uwalniania substancji leczniczej może być różna, a to z kolei może mieć wpływ zarówno na skuteczność terapeutyczną, jak i na częstość występowania polekowych działań niepożądanych. Wreszcie, różnice w nazwie, kształcie, kolorze i innych cechach zewnętrznych leku mogą wpływać na postawę pacjenta wobec leczenia, co może przekładać się na niższą skuteczność kliniczną (słabszy efekt placebo) lub niestosowanie się do zaleconego reżimu dawkowania [34, 36, 37].

W życiu codziennym przedstawione dylematy musi rozstrzygać, indywidualnie dla każdego pacjenta, lekarz przepisujący lek oryginalny lub zamiennik. Ważne, by przed zamianą leku terapeuty był świadomy zasad rządzących badaniem i rejestracją leków generycznych. W kontekście optymalnego leczenia chorób przewlekłych (np. nadciśnienia tętniczego czy cukrzycy) zamiana leku na inny preparat zawierający tę samą substancję czynną może się wiązać ze zmianą skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. W piśmiennictwie naukowym nieprzerwanie trwa dyskusja, czy udowodnienie biorównoważności jest wystarczającym argumentem do zamiany leków czy też może argumentem rozstrzygającym jest przeprowadzenie badań klinicznych, które udowodnią równoważność terapeutyczną leków oryginalnych i generycznych lub jej brak [38].

PODSUMOWANIE

Długodziałający antagoniści wapnia, w tym w szczególności amlodipina, zajmują istotne miejsce we współczesnej farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego. Jej skuteczność kliniczną potwierdzono

w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi u chorych zarówno z łagodnym, umiarkowanym, jak i ciężkim nadciśnieniem tętniczym. Amlodipina charakteryzuje się korzystnym wpływem na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych, a jej długi czas działania zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, przyczyniając się do poprawy współpracy z chorymi. Lek ten cechuje się wysoką selektywnością względem naczyń obwodowych oraz korzystnym oddziaływaniem na krążenie wieńcowe. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na jej skuteczność hipotensyjną i dobrą tolerancję w terapii nadciśnienia tętniczego w podeszłym wieku oraz u osób z przewlekłymi chorobami płuc. Duże znaczenie ma również jej neutralny profil metaboliczny, co jest istotne zwłaszcza u chorych na nadciśnienie tętnicze współistniejące z otyłością, zaburzoną przemianą lipidową lub cukrzycą.

Warto zatem, aby amlodipina stała się jednym z podstawowych leków w armamentarium farmakologicznym stosowanym w terapii nadciśnienia tętniczego. Wśród innych, także nowszych leków dostępnych na rynku farmaceutycznym, cechuje ją skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, liczne korzystne właściwości potwierdzone w wielu dużych badaniach klinicznych, a także — co jest niezmiernie istotne — wieloletnie doświadczenie lekarzy stosujących ją na co dzień w swojej praktyce klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Toyooka T., Naylor W.G. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press.* 1996; 5: 206–208.
2. Januszewicz A., Kabat M. Amlodipina — współczesne miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego. *Probl. Terapii Monitor.* 2001; 12 (supl. 2): 46–50.
3. Picca M., Bisceglia J., Zocca A., Pelosi G. Effects of enalapril and amlodipine on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension. *Clin. Drug Invest.* 1997; 13 (supl. 1): 29–35.
4. Beltman F.W., Heesen W.F., Smit A.J. i wsp. Effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in previously untreated patients with mild to moderate diastolic hypertension. *Blood Press.* 1998; 7: 109–117.
5. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L., Rizzoni D. i wsp. Cardiovascular structural changes and calcium antagonist therapy in patients with hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994; 24 (supl. A): S37–43.
6. Zhang X., Hintze T.H. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent. *Circulation* 1998; 97: 576–580.
7. Berkels R., Taubert D., Bartels H. i wsp. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms. *Pharmacology* 2004; 70: 39–45.
8. Schaaf M.R., Hene R.J., Floor M. i wsp. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension* 1995; 25: 77–81.
9. Chanard J., Toupance O., Lavaud S. i wsp. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 2147–2153.
10. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. i wsp. Treatment of Mild Hyperten-

- sion Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993; 270: 713–724.
11. Waeber B., Burnier M., Brunner H.R. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 973–985.
 12. Heber M.E., Brigden G., Al-Khawaja I., Raftery E.B. 24 h blood pressure control with the once daily calcium antagonist, amlodipine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 359–365.
 13. Burris J.F., Allenby K.S., Mroczek W.J. The effect of amlodipine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 39A–43A.
 14. Levine C.B., Fahrback K.R., Frame D. i wsp. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. *Clin. Ther.* 2003; 25: 35–57.
 15. Calvo C., Gude F., Abellan J. i wsp. A comparative evaluation of amlodipine and hydrochlorothiazide as monotherapy in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Clin. Drug Invest.* 2000; 19: 317–326.
 16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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.
 17. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.
 18. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. i wsp.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
 19. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. i wsp.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
 20. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp.; VALUE trial group: 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.
 21. 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.
 22. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
 23. Deanfield J.E., Detry J.M., Lichtlen P.R. i wsp. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1460–1467.
 24. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. i wsp. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–2225.
 25. Messerli F.H., Bakris G.L., Ferrera D. Efficacy and safety of coadministered amlodipine and atorvastatin in patients with hypertension and dyslipidemia: results of the AVALON trial. *J. Clin. Hypertens.* 2006; 8: 571–581.
 26. Blank R., LaSalle J., Reeves R. i wsp. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study). *J. Clin. Hypertens.* 2005; 7: 264–273.
 27. Grabowski M., Tykarski A., Kostka-Jeziorny K. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007; 1: 95–108.
 28. Kivity S., Brayer M., Topilsky M. Combined effect of nifedipine and diltiazem on methacholine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Ann. Allergy* 1992; 68: 175–179.
 29. Lv Y., Zou Z., Chen G.M. i wsp. Amlodipine and angiotensin-converting enzyme inhibitor combination versus amlodipine monotherapy in hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Press. Monit.* 2010; 15: 195–204.
 30. Ioulios P., Charalampos M., Efrossini T. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: A review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol. Online J.* 2003; 9: 6.
 31. Messeri F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr. Cardiol. Rep.* 2002; 4: 479–482.
 32. Bieńkowski P. Lek oryginalny a lek generyczny: ten sam czy inny lek? *Terapia* 2010; 4: 63–66.
 33. EMEA/CHMP/EWP/40326/2006: Questions & Answers on the Bioavailability and Bioequivalence Guideline, EMEA 2006.
 34. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W. Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” sp. z o.o., Warszawa 2001.
 35. Sptawiński J. O biorównoważności w Berlinie. *Pigułka* 2008; 22: 3–6.
 36. Majkowski J., Lasoń W., Daniel W. i wsp. Leki oryginalne i generyczne w leczeniu padaczki — problemy biofarmaceutyczne, farmakokinetyczne, farmakologiczne, kliniczne i ekonomiczne. *Epileptologia* 2004; 12: 365–389.
 37. Reiffel J.A. Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. *Curr. Opin. Cardiol.* 2001; 16: 23–29.
 38. Woron J., Kostka-Trąbka E. Leki oryginalne czy generyczne w farmakoterapii kardiologicznej? Jak dokonać racjonalnego wyboru? *Terapia* 2010; 1: 79–81.

KOMENTARZ

Amlodipina — klasyka wielkich badań klinicznych, standard leczenia

W ramach działu farmakoterapii czasopisma „Choroby Serca i Naczyń” ukazuje się znakomicie napisany i dobrze przemyślany artykuł członka władz Sekcji Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), dr. n. med. Marcina Barylskiego.

Omawia on syntetycznie najważniejsze dane kliniczne przemawiające za **amlodipiną**, która niewątpliwie może być określana jako *drug of choice* w grupie antagonistów wapnia. Co interesujące, z tak wyrażonym wskazaniem najważniejszego i najszerzej stosowanego leku w obrębie grupy nie mamy do czynienia wśród inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), sartanów, leków moczopędnych czy beta-adrenolityków. To właśnie antagoniści wapnia są wyjątkową pod tym względem klasą leków hipotensyjnych.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 roku w grupie antagonistów wapnia wskazały preferencyjne stosowanie pochodnych dihydropirydynowych (istotne ograniczenie dla stosowania werapamilu i diltiazemu). Mamy wiele pochodnych dihydropirydynowych, ale to nie te inne pochodne niż amlodipina (lacidipina, felodipina, nikardipina, nisoldipina, lerkandipina) zdobyły sobie uznanie w praktyce lekarskiej. Co zaważyło na szczególnej pozycji amlodipiny? Odpowiedź na to pytanie będzie prosta, gdy z dr. Marcinem Barylskim prześledzimy wszystkie ważne badania kliniczne zrealizowane z pierwszą, wchodzącą wówczas na rynek, oryginalną amlodipiną (preparat Norvasc® firmy Pfizer).

Powróćmy więc, jak za dawnych lat... do badań TOMHS, ALLHAT, CAPE, CAFE, CAMELOT, VALUE, ACCOMPLISH czy rekordowego pod względem liczby włączanych chorych (> 19 000 osób) badania ASCOT, w którym to amlodipina, a nie perindopril, była podstawą randomizacji (atenolol *v.* amlodipina), a dopiero w drugim etapie leczenie to wzmacniano diuretykiem tiazydowym dodawanym do beta-adrenolityku *v.* inhibitorem ACE dodawanym do amlodipiny. Czytając streszczenia tych badań po raz wtóry, w takim zestawieniu, jakie zaproponował nam autor opracowania,

nie sposób nie zauważyć, że „bohaterowie” tych badań — walsartan, perindopril, benazepril — jak w dobrym serialu, zmieniają się, ale w każdym odcinku jest bohater stały, zawsze obecny — amlodipina.

Warto w tym miejscu jeszcze raz podkreślić (o czym również wspomina autor artykułu), że badanie ASCOT było pierwszą tak dużą próbą kliniczną, w której stwierdzono istotną różnicę pomiędzy różnymi strategiami leczenia hipotensyjnego w zakresie śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej. Uzyskane wyniki stanowiły istotny przełom w ówczesnej terapii hipotensyjnej, wykazując bezpośrednio, że efekt hipotensyjny nie jest jedynym warunkiem maksymalnie skutecznej — w rozumieniu zasad *evidence based medicine* — terapii nadciśnienia tętniczego. Wyniki badań klinicznych, w których stosowano amlodipinę, były na tyle istotne, że zrewolucjonizowały wytyczne w Stanach Zjednoczonych oraz Europie, wprowadzając grupę antagonistów wapnia „na salony” terapii hipotensyjnej.

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest procesem złożonym, który musi uwzględniać wszystkie mechanizmy działania leków i ich wpływ na wiele innych czynników ryzyka współistniejących z nadciśnieniem tętniczym. Amlodipina doskonale wpisuje się w te zasady, bowiem dwa spośród pięciu zalecanych obecnie połączeń lekowych o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy obejmują połączenie długodziałającego antagonisty wapnia z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub sartanem.

Czy warto zatem stosować amlodipinę w codziennej praktyce klinicznej? Na to pytanie musicie Państwo odpowiedzieć sobie sami. Ja jedynie pragnę jeszcze nadmienić, że w Polsce amlodipina praktycznie zdominowała wykorzystanie dihydropirydynowych antagonistów wapnia, a według danych *Intercontinental Marketing Services* z 2007 roku, była drugim najczęściej stosowanym lekiem hipotensyjnym na świecie.

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny