

Nadciśnienie tętnicze i jego leczenie a prewencja zaburzeń funkcji poznawczych — rola połączenia walsartanu i amlodipiny

Przegląd dla lekarza praktyka

Arterial hypertension and its treatment and the prevention of cognitive dysfunction — the role of the combination of valsartan and amlodipine
Review for the practitioner

Stanisław Surma¹ , Michał O. Zembala^{2, 3} 

¹Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Akademia Śląska w Katowicach

³Akademia WSB w Dąbrowie Górniczej

STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze i demencja stanowią istotny problem współczesnej medycyny. Wśród wielu czynników ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, szczególnie u osób w średnim wieku, znajduje się nadciśnienie tętnicze. Związek między nadciśnieniem tętniczym a zaburzeniami funkcji poznawczych jest złożony i nie ogranicza się jedynie do zwiększonego ciśnienia tętniczego, ale obejmuje także ciśnienie tętna, prędkość fali tętna, zmienność ciśnienia tętniczego oraz hipotonię ortostatyczną. Leki przeciwnadciśnieniowe są jedynymi znanymi lekami, które mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia demencji. Szczególną rolę w prewencji zaburzeń funkcji poznawczych pełnią antagoniści wapnia (amlodipina) oraz sartany (walsartan). Leki te charakteryzują się korzystnym wpływem na wszystkie istotne w prewencji demencji czynniki związane z kontrolą ciśnienia tętniczego. Co więcej, są korzystne w prewencji udaru mózgu, który jest ważnym czynnikiem ryzyka demencji. Możliwość stosowania amlodipiny w połączeniu z walsartanem w postaci jednej tabletki dodatkowo zwiększa przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, co przekłada się na lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego i w konsekwencji na lepszą prewencję zaburzeń funkcji poznawczych. W niniejszym artykule podsumowano związek między nadciśnieniem tętniczym i jego leczeniem, ze szczególnym uwzględnieniem amlodipiny i walsartanu, a ryzykiem zaburzeń funkcji poznawczych.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (4), 160–177

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, demencja, funkcje poznawcze, walsartan, amlodipina

Adres do korespondencji:

Stanisław Surma

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Medyków 18, 40–752 Katowice

e-mail: surma.stanislaw96@gmail.com

ABSTRACT

Arterial hypertension and dementia are an important problem of modern medicine. Among the many risk factors for the development of cognitive dysfunction, especially in middle-aged people, there is arterial hypertension. The relationship between hypertension and cognitive impairment is complex and is not limited to elevated blood pressure but also includes pulse pressure, pulse wave velocity, blood pressure variability, and orthostatic hypotension. Antihypertensive drugs are the only drugs known to reduce the risk of dementia. Calcium channel antagonists (amlodipine) and sartans (valsartan) play a special role in the prevention of cognitive dysfunction. The drugs have a beneficial effect on all important elements related to the control of blood pressure in the prevention of dementia. Moreover, these drugs are beneficial in the prevention of stroke, which is an important risk factor for dementia. The possibility of using amlodipine in combination with valsartan in the form of a single tablet (SPC) additionally increases adherence to treatment recommendations, which translates into better control of blood pressure and, consequently, better prevention of cognitive dysfunction. This article summarizes the relationship between hypertension and its treatment, with particular emphasis on amlodipine and valsartan, and the risk of cognitive dysfunction.

Choroby Serca i Naczyń 2022, 19 (4), 160–177

Key words: hypertension, dementia, cognitive functions, valsartan, amlodipine

ROZPOWSZECHNIENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I DEMENCJI

Nadciśnienie tętnicze i demencja stanowią „pandemię” XXI wieku. Najnowsze dane wskazują, że liczba osób z nadciśnieniem tętniczym na świecie w 2019 roku przekroczyła miliard, co świadczy o tym, że od 1990 roku liczba ta uległa podwojeniu. W 2019 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego u dorosłych w wieku 30–79 lat wynosiła 32% u kobiet i 34% u mężczyzn [1]. Dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia demencji także są zatrważające. Liczba osób z demencją na świecie w 2019 roku wynosiła 57,4 miliona, natomiast prognozy wskazują, że w 2050 roku liczba ta wyniesie 152,8 miliona, czyli ulegnie potrojeniu. Na demencję częściej chorują kobiety [2]. Dominującymi przyczynami zaburzeń funkcji poznawczych są otępienie typu alzheimerowskiego (ok. 60%) i otępienie naczyniopochodne (15–20%), natomiast pozostałe przypadki to formy mieszane [3].

W Polsce odsetek dorosłych chorych na nadciśnienie tętnicze wynosi 35,3%, z czego 1/5 nie zażywa leków przeciwnadciśnieniowych, a u blisko połowy chorych, którzy je stosują, ciśnienie tętnicze jest źle kontrolowane [4]. Rozpowszechnienie demencji w Polsce zostało ocenione w badaniu PolSenior, które obejmowało reprezentatywną grupę Polaków w wieku 65 lat i starszych. Częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych oceniano przy wykorzystaniu testu *Mini-Mental State Examination*

(MMSE). Stwierdzono, że łagodne zaburzenia funkcji poznawczych występowały u ponad 36% badanych, natomiast kryteria otępienia w teście MMSE zostały spełnione u 33,1% osób (ryc. 1) [5].

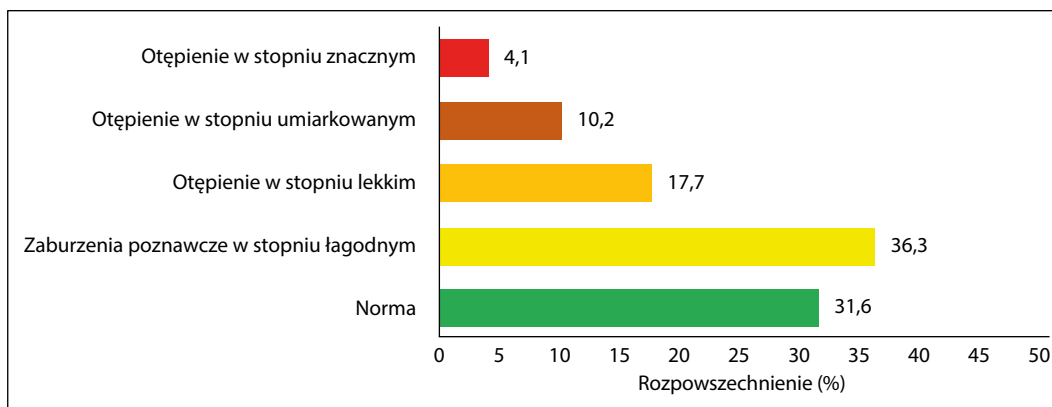
Częstość występowania demencji/upośledzenia funkcji poznawczych ulega zwiększeniu wraz z wiekiem: 65–69 lat — 44,1%; 70–74 lat — 53,1%; 75–79 lat — 67,5%; 80–84 lat — 76,3%; 85–89 lat — 83%; 90 lat i więcej — 91,3% [5].

Podsumowując, można stwierdzić, że nadciśnienie tętnicze i zaburzenia funkcji poznawczych stanowią istotny problem zdrowotny, zarówno na świecie, jak i w Polsce.

ZWIĄZEK MIĘDZY NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM A DEMENCJĄ

Związek między nadciśnieniem tętniczym a demencją jest ścisły i dobrze udokumentowany. Zespół ekspertów powołany przez czasopismo „Lancet” przygotował raport na temat otępienia i wyodrębnił 12 najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka jego wystąpienia, w zależności od wieku (tab. 1) [6].

Mechanizmy patofizjologiczne łączące zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i często współwystępujące inne zaburzenia, takie jak hipercholesterolemia i cukrzyca, z rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych dotyczą przede wszystkim niedokrwienia i zaburzeń mikrokrą-



Rycina 1. Badanie Pol-Senior (n = 4979). Rozpowszechnienie zaburzeń funkcji poznawczych w Polsce wśród osób w wieku 65 lat i starszych (opracowano na podstawie [5])

Tabela 1. Modyfikowalne czynniki ryzyka demencji według raportu ekspertów powołanych przez czasopismo „Lancet” [6]

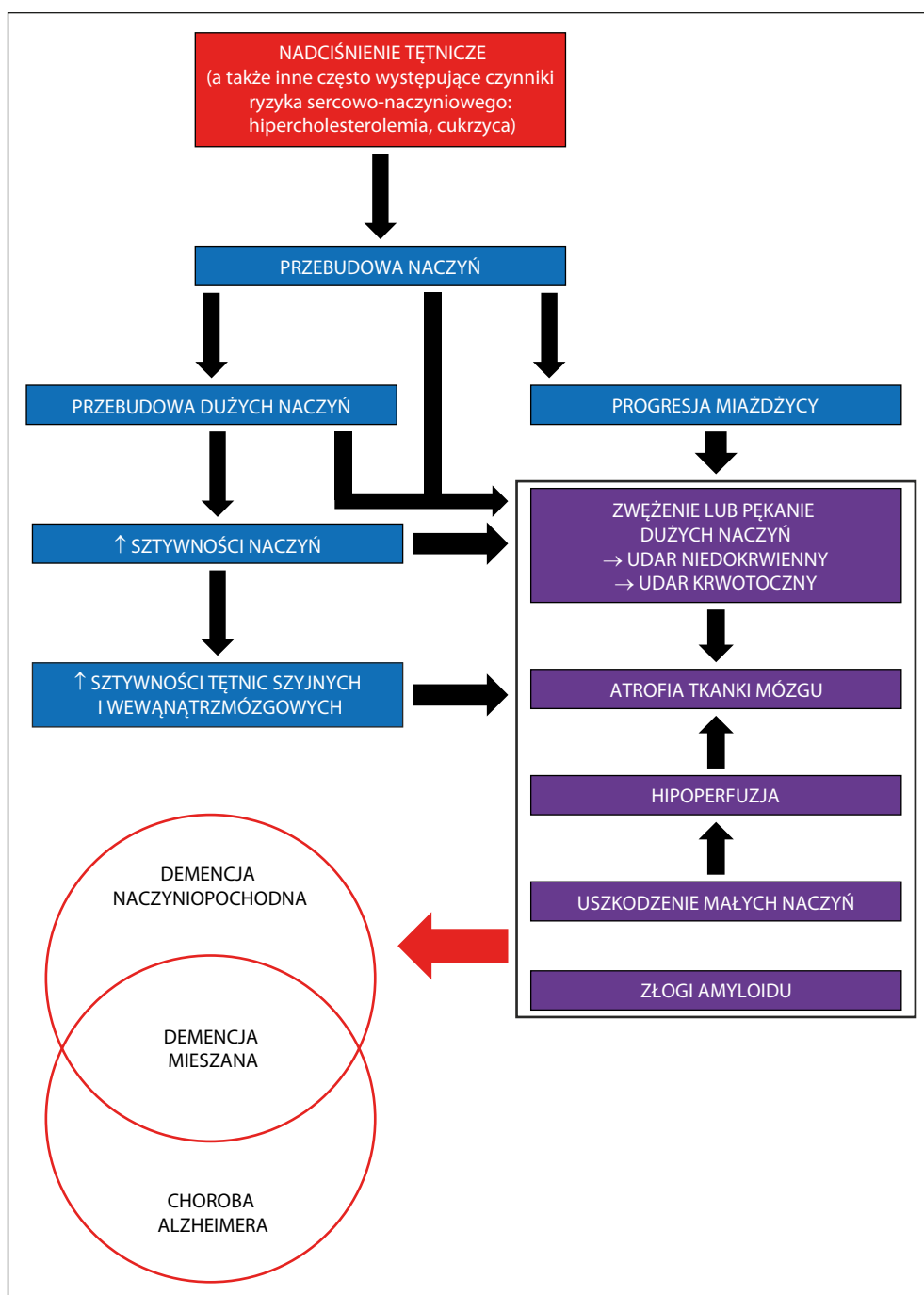
Czynnik ryzyka demencji	Wczesny okres życia (< 45 lat)	Niższy poziom wykształcenia:
		↑ ryzyka o 60%
	Wiek średni (45–65 lat)	Utrata słuchu: ↑ ryzyka o 90% Uraz mózgu: ↑ ryzyka o 80%
		Nadciśnienie tętnicze: ↑ ryzyka o 60%
		Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²): ↑ ryzyka o 60%
		Spożywanie alkoholu (> 21 jednostek/tydzień): ↑ ryzyka o 20%
	Wiek podeszły (> 65 lat)	Depresja: ↑ ryzyka o 90% Palenie tytoniu: ↑ ryzyka o 60% Izolacja społeczna: ↑ ryzyka o 60% Cukrzyca: ↑ ryzyka o 50% Siedzący tryb życia: ↑ ryzyka o 40% Zanieczyszczenie powietrza: ↑ ryzyka o 10%

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

żenia mózgowego. Dochodzi do uszkodzenia macierzy zewnątrzkomórkowej, mięśni gładkich, perycytów, upośledzenia klirensu limfatycznego oraz śródbłonka naczyniowego, co prowadzi do pęknięcia małych naczyń, rozrzedzenia mikrokrążenia, wykrępienia w małych na-

czyniach, gromadzenia złogów beta-amyloidu ($A\beta$), upośledzenia wazodylatacyjnych właściwości śródbłonka naczyniowego oraz zwiększenia przepuszczalności bariery krew–mózg. Wszystko to odpowiada za niedokrwienie, zmniejszenie perfuzji, neurotoksyczność (blaszki amyloidu) oraz neurozapalenie i prowadzi do wystąpienia otępienia naczyniopochodnego lub alzheimerowskiego oraz mieszanego, co stanowi bezpośrednią przyczynę zaburzeń funkcji poznawczych i w konsekwencji otępienia [3, 7–9]. Zarys patofizjologii zaburzeń poznawczych związanych z nadciśnieniem tętniczym przedstawiono na rycinie 2 oraz w tabeli 2.

Należy podkreślić, że związek między **ciśnieniem tętniczym** i jego pochodnymi (zmienność ciśnienia tętniczego, ciśnienie tętna, prędkość fali tętna oraz hipotonia ortostatyczna) a ryzykiem demencji jest zależny od wieku (ryc. 3, 4) [10, 11], dlatego nie bez powodu nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka demencji ma szczególne znaczenie u osób w młodym i średnim wieku. Znaczenie zwiększonego ciśnienia tętniczego dla ryzyka demencji maleje wraz z wiekiem, ale nie pozostaje bez wpływu u osób starszych. W badaniu, które przeprowadzili Jung i wsp. [10], obejmującym 428 976 osób w wieku 40–79 lat, oceniano wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko wystąpienia demencji. Czas obserwacji wynosił $7,3 \pm 1,5$ roku. Wykazano, że każde zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg wiązało się ze zwiększeniem ryzyka demencji o 22% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,22; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,15–1,30) u osób w wieku 40–59 lat, o 8% (HR = 1,08; 95% CI: 1,04–1,11) u osób w wieku 60–69 lat, natomiast nie wpływało na to ryzyko u osób w wieku 70 lat i starszych. Najbardziej wyraźny wpływ zwiększonego



Rycina 2. Patogeneza zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia w przebiegu nadciśnienia tętniczego (opracowano na podstawie [3, 7–9])

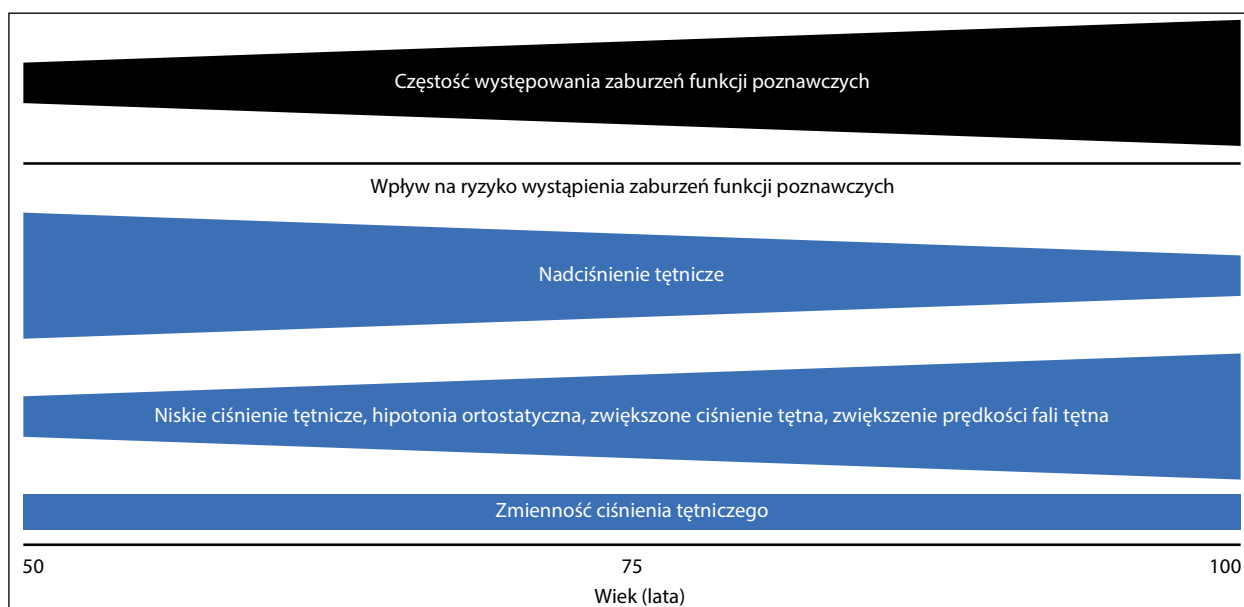
ciśnienia tętniczego na ryzyko demencji — zarówno naczyniopochodnej, jak i pochodzenia alzheimerowskiego — stwierdzono wśród osób w wieku 40–59 lat (ryc. 4) [10].

W badaniu autorstwa Li i wsp., obejmującym 7566 (kohorta 1) oraz 9294 (kohorta 2) uczestników w średnim wieku — odpowiednio 62 (55–72) i 65 (58–72) lat, których obserwowano przez okres 8 lat, także oceniano wpływ

ciśnienia tętniczego na ryzyko wystąpienia demencji. Stwierdzono, że wraz ze zwiększeniem skurczowego ciśnienia tętniczego (przedziały kwartyłowe) ryzyko wystąpienia demencji wzrastało istotnie o 38–98%. W przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego nie wykazano takiej zależności [12]. W badaniu, które przeprowadzili McGrath i wsp. [13], obejmującym 1440 osób w wieku

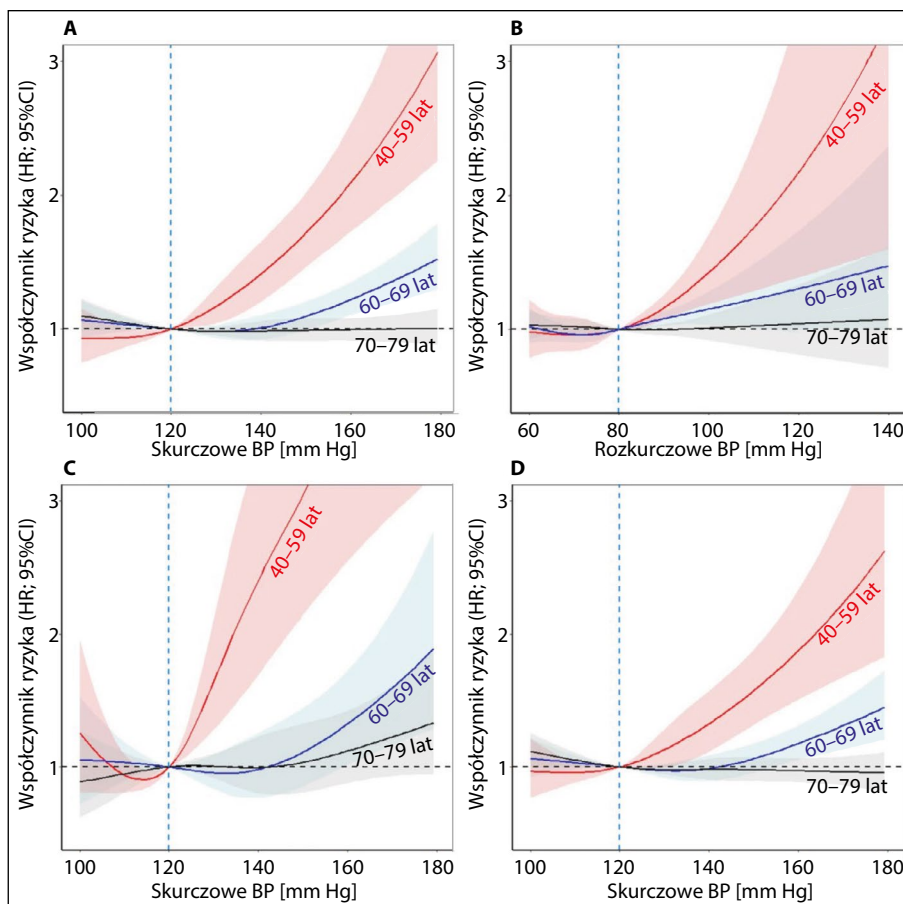
Tabela 2. Potencjalne mechanizmy patofizjologiczne łączące nadciśnienie tętnicze z chorobami naczyniowo-mózgowymi, prowadzące do zaburzeń funkcji poznawczych (opracowano na podstawie [9])

Stres oksydacyjny i upośledzenie czynności śródbłonka naczyniowego
Zwiększenie sztywności tętnic
Nadmierna aktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron
Uszkodzenie małych naczyń mózgu (zmiany w istocie białej, zawały lakunarne, mikrowylewy)
<ul style="list-style-type: none"> • Uszkodzenie i upośledzenie funkcji bariery krew–mózg • Neurozapalenie • Przebudowa naczyń
Atrofia tkanki mózgu
Mózgowa angiopatia amyloidowa

**Rycina 3.** Związek między wiekiem, nadciśnieniem tętniczym, niskim ciśnieniem tętniczym, hipotonią ortostatyczną, zmiennością ciśnienia tętniczego, ciśnieniem tętna i prędkością fali tętna a ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych

40–64 lat poddanych 8-letniej obserwacji odnotowano, że podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia otępienia (HR = 1,57; 95% CI: 1,05–2,35). Co ważne, stwierdzono ponadto, że gwałtowne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego także było związane z wyższym ryzykiem wystąpienia demencji (HR = 1,62; 95% CI: 1,08–2,44) [13]. Gottesman i wsp. w swoim badaniu, obejmującym 13 476 osób w wieku 48–67 lat poddanych 20-letniej obserwacji, stwierdzili, że ciśnienie tętnicze wiązało się odwrotnie liniowo z upośledzeniem funkcji poznawczych [14]. Podwyższone ciśnienie tętnicze także u młodszych osób zwiększa ryzyko demencji w późniejszym okresie życia. W badaniu CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*), które przeprowadzili Mahinrad i wsp.,

obejmującym 191 osób w wieku 18–30 lat, w trakcie trwającej 30 lat obserwacji stwierdzono, że dłuższe narażenie na zwiększone ciśnienie tętnicze wiązało się z pogorszeniem funkcji poznawczych w późniejszym okresie życia [15]. W metaanalizie 209 badań prospektywnych, przeprowadzonej przez Ou i wsp. [16], podsumowano dane dotyczące wpływu ciśnienia tętniczego na zaburzenia funkcji poznawczych. Wśród osób w średnim wieku stwierdzono silniejszy związek między zwiększonym ciśnieniem tętniczym a ryzykiem zaburzeń funkcji poznawczych niż u osób starszych. Nadciśnienie tętnicze występujące w wieku średnim było związane ze zwiększeniem ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych o 55%. U osób starszych z wyższym ryzykiem rozwoju demencji wiązały się zwiększone skurczowe i zmniejszone rozkur-



Rycina 4. Wpływ skurczowego (A) i rozkurczowego (B) ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) na ryzyko wystąpienia demencji oraz wpływ skurczowego BP na ryzyko demencji naczyniopochodnej (C) i pochodzenia alzheimerowskiego (D) (zmodyfikowano na podstawie [10]); HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności

czowe ciśnienie tętnicze. Co ważne, nadciśnienie tętnicze zwiększało istotnie (o 41%) ryzyko progresji umiarkowanych zaburzeń funkcji poznawczych do demencji oraz zwiększało o 112% ryzyko demencji naczyniopochodnej. Optymalne rozkurczowe ciśnienie tętnicze u osób starszych wynosiło 90–100 mm Hg [16].

Zwiększone **ciśnienie tętna** (PP, *pulse pressure*) również stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia otępienia. W cytowanym wcześniej badaniu autorstwa Li i wsp. stwierdzono, że PP zwiększało ryzyko wystąpienia demencji w jeszcze większym stopniu niż skurczowe ciśnienie tętnicze, bo aż o 81–264% [12]. W subanalizach badania HYVET (*HY*pertension in the *Very Elderly Trial*), obejmującego osoby po 80. roku życia, stwierdzono, że zwiększone PP było istotnie związane z ryzykiem demencji [17]. Zależność między zwiększonym PP a wyższym ryzykiem demencji została potwierdzona także w innych badaniach [18–23].

Zwiększona **prędkość fali tętna** (PWV, *pulse wave velocity*) również jest istotnym czynnikiem w kontekście

ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. W metaanalizie 29 badań, przeprowadzonej przez Liu i wsp., stwierdzono, że zwiększona PWV była istotnie związana ze zwiększeniem o 44% ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 1,44; 95% CI: 1,12–1,84) oraz zwiększeniem o 110% ryzyka wystąpienia demencji (OR = 2,1; 95% CI: 1,16–3,8) [24]. W metaanalizie 38 badań, którą przeprowadzili Alvarez-Bueno i wsp., stwierdzono, że zwiększona PWV była istotnie związana z pogorszeniem funkcji poznawczych (wielkość efektu [ES, *effect size*] = –0,21; 95% CI: od –0,30 do –0,11), funkcji wykonawczych (ES = –0,08; 95% CI: od –0,14 do –0,03) oraz pamięci (ES = –0,13; 95% CI: od –0,20 do –0,05) [25].

Oprócz ciśnienia tętniczego i PP istotny wpływ na ryzyko wystąpienia demencji wywiera **zmienność ciśnienia tętniczego** (BPV, *blood pressure variability*). Zhou i wsp. w swoim badaniu, obejmującym 5377 osób w wieku 40–75 lat, stwierdzili, że im większa zmienność zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego,

tym wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych [26]. W badaniu Yoo i wsp. [27], obejmującym ponad 7,8 miliona osób, które obserwowano przez 6,2 roku, oceniano wpływ BPV na ryzyko wystąpienia różnych typów demencji. Po uwzględnieniu wielu innych czynników ryzyka stwierdzono, że wraz ze zwiększeniem zmienności zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego istotnie (o odpowiednio 2–16% i 3–12%) wzrasta ryzyko demencji ogółem, o 2–15% i 3–12% ryzyko demencji alzheimerowskiej oraz o 9–19% i 4–17% ryzyko demencji naczyniopochodnej [27]. Obserwacje te potwierdzono w metaanalizie, którą przeprowadzili Jia i wsp., obejmującej ponad 7 milionów osób w wieku 50,9–79,9 roku, które poddano obserwacji trwającej średnio 4 lata. Odnotowano, że BPV istotnie (o 11%) zwiększała ryzyko demencji, o 10% ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych oraz wiązała się ze spadkiem funkcji poznawczych [28]. Potwierdzili to także w swojej metaanalizie, która obejmowała ponad 7 milionów osób w wieku 73 ± 7 lat, de Heus i wsp. [29]. Zaobserwowano bowiem, że większa zmienność zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wiązała się ze zwiększeniem ryzyka demencji i upośledzenia funkcji poznawczych o odpowiednio 25 i 20% [29]. W interesującym badaniu, obejmującym 54 osoby w starszym wieku, Sible i wsp. wykazali, że BPV była istotnie związana ze zwiększeniem stężenia biomarkerów choroby Alzheimera (białko *tau*, fragmenty amyloidu beta) w osoczu [30]. W badaniu autorstwa Fujiwary i wsp., obejmującym 525 chorych w podeszłym wieku, stwierdzono zaś, że zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego między kolejnymi wizytami u lekarza, jak również między pomiarami ciśnienia tętniczego wykonywanymi samodzielnie była związana z wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych [31]. W cytowanej wcześniej metaanalizie przeprowadzonej przez Ou i wsp. zaobserwowano, że nadmierna BPV wiązała się z większym o około 100% ryzykiem wystąpienia demencji [16].

Należy także wspomnieć o innym czynnikiem związanym z ciśnieniem tętniczym i istotnie wpływającym na ryzyko demencji — **hipotonii ortostatycznej**. Wolters i wsp. w swoim badaniu, obejmującym 6024 osoby w wieku $68,5 \pm 8,6$ roku poddane obserwacji przez 15,3 roku, stwierdzili, że hipotonia ortostatyczna wiązała się ze zwiększeniem ryzyka demencji o 15% ($HR = 1,15$; 95% CI: 1,00–1,34) [32]. W metaanalizie 18 badań prospektywnych, którą przeprowadzili Min i wsp., wykazano, że hipotonia ortostatyczna zwiększała ryzyko

pogorszenia funkcji poznawczych o 18% ($OR = 1,18$; 95% CI: 1,03–1,35) oraz ryzyko wystąpienia demencji o 30% ($OR = 1,30$; 95% CI: 1,14–1,48) [33]. W badaniu HYVET obejmującym osoby po 80. roku życia stwierdzono, że na każde nasilenie hipotonii ortostatycznej o 10 mm Hg w zakresie rozkurczowego ciśnienia tętniczego występowało zwiększenie ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych przeciętnie o 26% [34]. W cytowanej już metaanalizie Ou i wsp. zaobserwowano, że hipotonia ortostatyczna istotnie (o 26%) zwiększała ryzyko demencji u osób w starszym wieku [16].

Nadciśnienie tętnicze wiąże się także pośrednio z ryzykiem wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych poprzez zwiększanie, niezależnie od wieku, ryzyka **udar mózgu** [35]. Udar mózgu jest silnym i niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia demencji [36]. Wskazuje się, że blisko 40% chorych rok po wystąpieniu udaru mózgu charakteryzuje się upośledzeniem funkcji poznawczych [37].

Przytoczone dane wskazują, że istnieje szereg elementów związanych z ciśnieniem tętniczym, które zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. **Leczenie przeciwnadciśnieniowe powinno się skupiać na co najmniej sześciu — do pewnego stopnia niezależnych — kierunkach działań:**

- skutecznym obniżaniu ciśnienia tętniczego;
- zmniejszaniu PP;
- zmniejszaniu PWV;
- stabilizacji ciśnienia tętniczego (zmniejszaniu BPV);
- zapobieganiu hipotonii ortostatycznej;
- skutecznym zapobieganiu udarowi mózgu.

Ma to istotne znaczenie, ponieważ, jak wykazali Qin i wsp. w metaanalizie obejmującej ponad 47 tysięcy osób, **łagodne zaburzenia poznawcze występują u nawet 30–40% chorych z nadciśnieniem tętniczym** [38].

LECZENIE PRZECIWNADCIŚNIENIOWE A RYZYKO ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH

Autorzy wspomnianego już raportu sporządzonego na zlecenie czasopisma „Lancet” wskazują, że **leki przeciwnadciśnieniowe są jedynymi znanymi lekami, które mogą obniżyć ryzyko wystąpienia demencji** [6]. W metaanalizie 6 prospektywnych badań, obejmującej 31 090 osób w wieku poniżej 55 lat i bez demencji, które poddano obserwacji przez okres 7–22 lat, stwierdzono, że leczenie przeciwnadciśnieniowe obniżało ryzyko wystąpienia demencji o 12% ($HR = 0,88$; 95% CI: 0,79–0,98), a ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera o 16% ($HR =$

= 0,84; 95% CI: 0,73–0,97) [39]. W metaanalizie 12 badań, którą przeprowadzili Hughes i wsp., obejmującej ponad 92 tysiące osób poddanych obserwacji przez średnio 4,1 roku, stwierdzono, że leczenie przeciwnadciśnieniowe obniżało ryzyko demencji o 7%, natomiast ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych o 7,5% [40]. W cytowanej wcześniej metaanalizie przeprowadzonej przez Ou i wsp. odnotowano jeszcze większy korzystny wpływ leczenia przeciwnadciśnieniowego na funkcje poznawcze, wykazano bowiem, że leczenie przeciwnadciśnieniowe wiąże się z obniżeniem ryzyka wystąpienia demencji o 21%, ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera o 19%, ryzyka demencji naczyniopochodnej o 62% i — co ważne — obniża o 15% ryzyko progresji już istniejących łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych [16]. Warto wspomnieć o badaniu, które przeprowadzili Lee i wsp., obejmującym ponad 148 tysięcy chorych z nadciśnieniem tętniczym, w którym wykazano, że chorzy z lepiej kontrolowanym ciśnieniem tętniczym (< 140/90 mm Hg vs. ≥ 140/90 mm Hg; niezależnie od wieku) charakteryzowali się niższym ryzykiem wystąpienia demencji ogółem, choroby Alzheimera i otępienia naczyniopochodnego. **Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego w kontekście ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych wynosiła dla skurczowego ciśnienia tętniczego 130–140 mm Hg, a dla rozkurczowego 70–80 mm Hg [41].**

W odniesieniu do przedstawionych na rycinie 3 informacji wskazujących na rosnącą rolę niskiego ciśnienia tętniczego we wzroście ryzyka demencji u osób w starszym wieku powstaje pytanie o bezpieczeństwo terapii przeciwnadciśnieniowej w tej grupie chorych. Ogólnie rzecz biorąc, u osób starszych nie zaleca się zbyt intensywnego obniżania ciśnienia tętniczego skurczowego poniżej 130 mm Hg i rozkurczowego poniżej 70 mm Hg [42]. To interesujące konstatacje, o ile bowiem ta druga wartość jest dziś powszechnie akceptowana i zalecana w wytycznych niezależnie od wieku (optymalne ciśnienie rozkurczowe 70–79 mm Hg), to w odniesieniu do pierwszej wartości cały czas dyskutowany jest jej optymalny zakres w zależności od wieku (aktualnie według zaleceń europejskich z 2018 roku: 120–129 mm Hg dla osób do 65. roku życia oraz 130–139 mm Hg dla starszych).

Intensywne leczenie przeciwnadciśnieniowe może doprowadzić do zwiększenia ryzyka hipotonii i ostrego uszkodzenia nerek u starszych chorych [43, 44]. W kontekście wpływu intensywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego na funkcje poznawcze należy przytoczyć

wyniki metaanalizy obejmującej ponad 17 tysięcy osób w wieku 63–80 lat, którą przeprowadzili Dallaire-Thérout i wsp. [45]. Stwierdzono w niej, że intensywne (docelowe skurczowe ciśnienie tętnicze niższe niż zwykle lub ≤ 135 mm Hg) vs. standardowe (docelowe skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 140 mm Hg dla większości badanych) leczenie przeciwnadciśnieniowe nie było związane z dodatkowym obniżeniem ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych, ryzyka wystąpienia łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych ani ryzyka wystąpienia demencji [45]. Wyniki tej metaanalizy wpisują się w aktualne podejście wskazujące, aby u osób starszych utrzymywać skurczowe ciśnienie tętnicze w granicach 130–140 mm Hg.

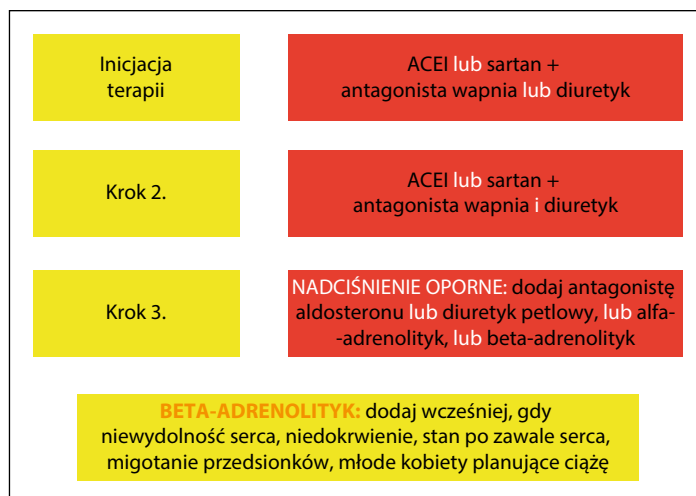
Podsumowując, można stwierdzić, że leczenie przeciwnadciśnieniowe jest związane z obniżeniem ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych. U osób w starszym wieku leczenie to poprawia także funkcje poznawcze, ale nie należy obniżać ciśnienia tętniczego zbyt intensywnie. **Zbyt intensywne obniżanie ciśnienia tętniczego nie przynosi dodatkowej redukcji ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych u osób starszych,** a może zwiększać ryzyko hipotonii i ostrego uszkodzenia nerek.

MIEJSCE WALSARTANU I AMLODIPINY W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

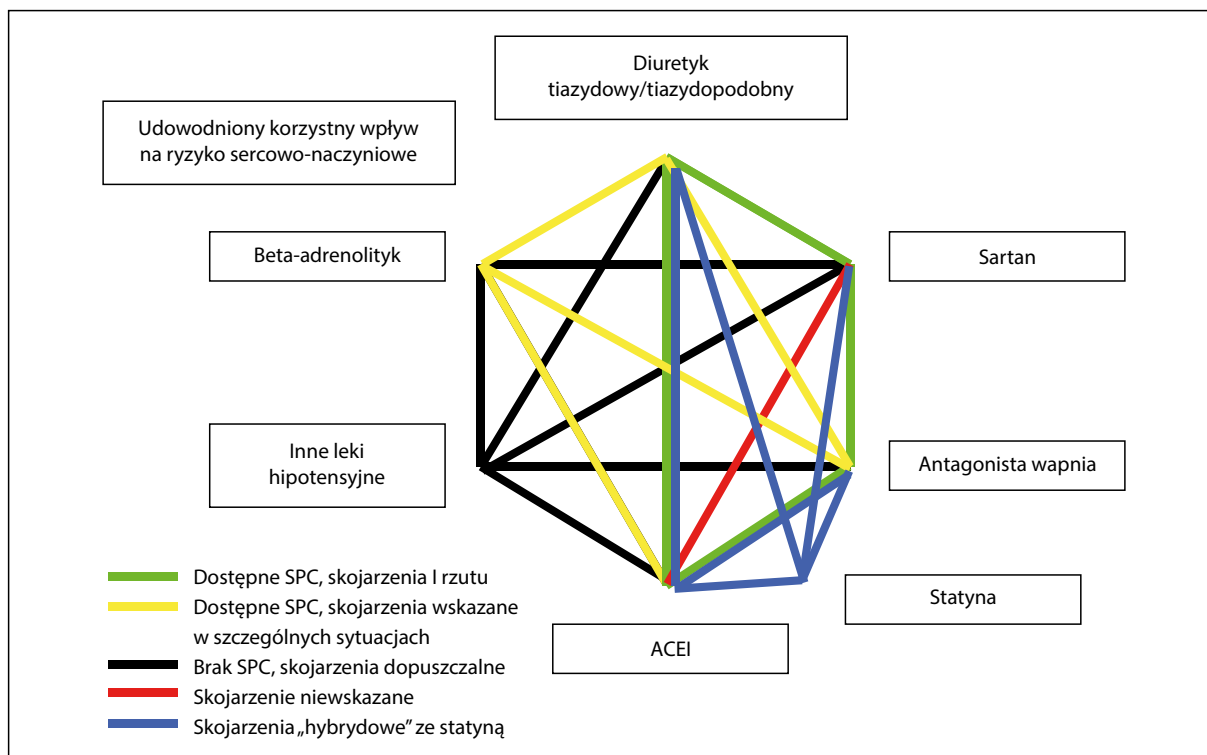
Obecnie u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej, docelowo w postaci jednej tabletki (SPC, *single pill combination*), w skład której powinien wejść inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) lub antagonist receptoru angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*; sartan) wraz z antagonistą wapnia (CCB, *calcium channel blocker*) lub lekiem moczopędnym [42]. Na rycinach 5 i 6 przedstawiono aktualnie obowiązujący algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego oraz możliwe połączenia leków przeciwnadciśnieniowych według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2019 roku [42].

Według wytycznych PTNT z 2019 roku sartany mogą być lekami pierwszego wyboru w 10 sytuacjach klinicznych towarzyszących nadciśnieniu tętniczemu:

- przebyty udar mózgu;
- zespół metaboliczny;
- cukrzyca;
- hiperurykemia/dna moczanowa;
- albuminuria/białkomocz;
- przewlekła choroba nerek (w tym nefropatia cukrzycowa);



Rycina 5. Algorytm leczenia nadciśnienia tętniczego u większości chorych według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku (opracowano na podstawie [42]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny



Rycina 6. Połączenia leków przeciwnadciśnieniowych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności leku złożonego w postaci jednej tabletki (SPC, *single pill combination*) (przedrukowano za zgodą z [42]); ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny

- niewydolność nerek innego typu niż cukrzycowa;
- zaburzenia potencji;
- astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- niewydolność serca (jako zamiennik ACEI) [42].

Warto podkreślić, że zgodnie z pozycjonowaniem różnych sartanów w wytycznych PTNT z 2019 roku wal-

sartan jest jedynym sartanem preferowanym zarówno u pacjentów z zespołami wieńcowymi (obok telmisartanu), jak i u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (obok kandesartanu) [42].

Dihydropirydynowe CCB, takie jak amlodipina, zgodnie z wytycznymi PTNT z 2019 roku, są preferowanymi CCB i mogą być lekami pierwszego wyboru

u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą tętnic obwodowych, w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym, izolowanym nadciśnieniem skurczowym, nadciśnieniem tętniczym i astmą oskrzelową/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [42].

W Polsce są dostępne i refundowane SPC na bazie walsartanu (walsartan + amlodipina; walsartan + hydrochlorotiazid; walsartan + hydrochlorotiazid + amlodipina) umożliwiające terapię nadciśnienia tętniczego krok po kroku opartą na tej sprawdzonej molekuale.

SARTANY I ANTAGONIŚCI WAPNIA A FUNKCJE POZNAWCZE

Jak wykazano, leczenie przeciwnadciśnieniowe charakteryzuje się udokumentowanym działaniem poprawiającym funkcje poznawcze. W metaanalizie sieciowej 15 badań obserwacyjnych i 7 randomizowanych badań klinicznych, którą przeprowadzili den Brok i wsp. [46], obejmującej blisko 650 tysięcy osób, oceniano wpływ poszczególnych klas leków przeciwnadciśnieniowych na ryzyko wystąpienia demencji. Wykazano, że stosowanie sartanów i CCB w porównaniu z innymi klasami leków przeciwnadciśnieniowych w największym stopniu obniżało ryzyko wystąpienia demencji. Stosowanie sartanów było związane ze zmniejszeniem ryzyka demencji: o 12% w porównaniu z ACEI; o 13% w porównaniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych; o 7% w porównaniu z lekami moczopędnymi, na granicy istotności statystycznej. Stosowanie CCB wiązało się zaś ze zmniejszeniem ryzyka demencji: o 16% w porównaniu z ACEI; o 17% w porównaniu z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych; o 11% w porównaniu z lekami moczopędnymi, na granicy istotności statystycznej. Stosowanie sartanów w porównaniu z CCB w kontekście ryzyka demencji było nieznamienne. Autorzy cytowanej metaanalizy wskazują, że sartany i CCB w kontekście prewencji zaburzeń funkcji poznawczych powinny stanowić leki pierwszego wyboru u chorych z nadciśnieniem tętniczym [46]. W metaanalizie 9 badań, którą przeprowadzili Adesuyan i wsp., obejmującej ponad 1,5 miliona osób, wykazano, że sartany, ale nie ACEI, istotnie (o 22%) obniżały ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera (ryzyko względne [RR, *relative risk*] = 0,78; 95% CI: 0,68–0,88) [47]. W metaanalizie sieciowej 19 randomizowanych badań klinicznych Levi-Marpillat i wsp. stwierdzili, że leki z grupy ARB były skuteczniejsze niż antagoniści receptorów beta-adrenergicznych ($0,67 \pm 0,18$; $p = 0,01$), CCB ($0,57 \pm 0,24$; $p = 0,04$), leki moczopędne ($0,54 \pm 0,19$, $p = 0,04$) i ACEI ($0,47 \pm 0,17$; $p = 0,04$) w prewencji zaburzeń funk-

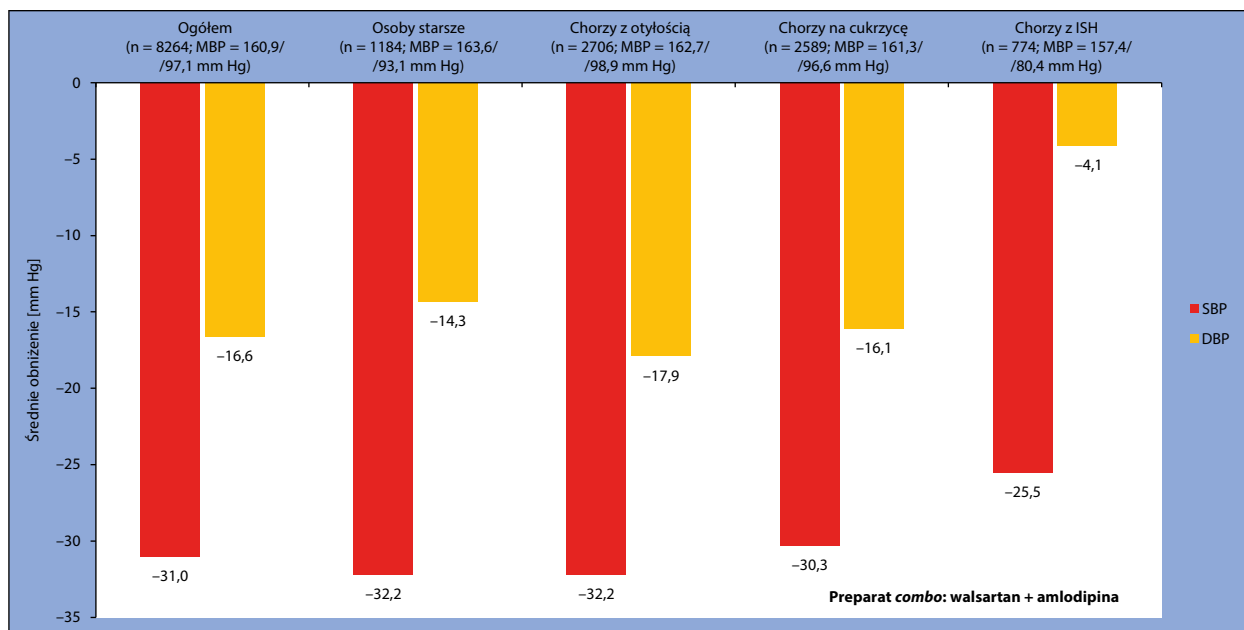
cji poznawczych [48]. W randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym 3526 osób w wieku 70–78 lat, które poddano obserwacji przez okres 6,7 roku, van Middelaar i wsp. wykazali, że jedynie sartany i CCB istotnie obniżały ryzyko wystąpienia demencji (odpowiednio o 40% [HR = 0,60; 95% CI: 0,37–0,98] oraz 44% [HR = 0,56; 95% CI: 0,36–0,87]) [49]. W randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym 1909 osób w wieku 70–78 lat poddanych obserwacji przez 6,7 roku, van Dalen i wsp. także stwierdzili, że stosowanie sartanów oraz CCB (pochodnych dihydropirydynowych) wiązało się z obniżeniem ryzyka wystąpienia demencji o 45% (HR = 0,55; 95% CI: 0,34–0,89) [50]. W systematycznym przeglądzie literatury, który przeprowadzili Rouch i wsp., obejmującym ponad 1,3 miliona osób, również odnotowano, że spośród leków przeciwnadciśnieniowych to właśnie sartany i CCB w największym stopniu charakteryzują się działaniem poprawiającym funkcje poznawcze i obniżającym ryzyko wystąpienia demencji [51]. W opublikowanym na początku 2023 roku badaniu, obejmującym 1907 chorych z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano przez 7 lat, Schroevers i wsp. stwierdzili, że stosowanie ARB (HR = 0,54; 95% CI: 0,31–0,94) i dihydropirydynowych pochodnych CCB (HR = 0,52; 95% CI: 0,30–0,91) wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia demencji [52]. W badaniu, które przeprowadzili Feldman i wsp., obejmującym 15 664 chorych z nadciśnieniem tętniczym, których poddano 11-letniej obserwacji, wykazano natomiast, że amlodipina istotnie obniżała ryzyko wystąpienia demencji (HR = 0,61; 95% CI: 0,49–0,77), zwłaszcza u osób powyżej 60. roku życia [53].

Podsumowując, można stwierdzić, że spośród armamentarium leków przeciwnadciśnieniowych sartany i CCB charakteryzują się szczególnie dobrze udowodnionym działaniem obniżającym ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych.

WALSARTAN I AMLODIPINA

Działanie przeciwnadciśnieniowe

Skuteczne zmniejszanie ciśnienia tętniczego jest pierwszym elementem prewencji zaburzeń funkcji poznawczych. Połączenie walsartanu i amlodipiny w SPC pozwala na skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego. W randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym 1204 chorych z wyjściowym średnim ciśnieniem tętniczym skurczowym (≥ 145 i < 200 mm Hg) oraz rozkurczowym (≥ 100 i < 120 mm Hg) Calhoun i wsp. oceniali skuteczność hipotensyjną walsartanu (320 mg/d.)



Rycina 7. Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodipiny + walsartanu w formie leku złożonego — wyniki badania EXCITE (*EXperienCe of amlodipine and valsarTan in hypErtension*) (na podstawie [55]); DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; ISH (*isolated systolic hypertension*) — izolowane nadciśnienie skurczowe; MBP (*mean blood pressure*) — średnie ciśnienie tętnicze (wyjściowo); SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; SPC (*single pill combination*) — lek złożony w postaci jednej tabletki

i amlodipiny (10 mg/d.) w okresie 8 tygodni. Stwierdzono, że zastosowanie walsartanu i amlodipiny umożliwiło zmniejszenie ciśnienia tętniczego skurczowego o 33,5 mm Hg, natomiast rozkurczowego o 21,5 mm Hg. Zastosowana terapia charakteryzowała się dobrą tolerancją i bezpieczeństwem stosowania [54]. W badaniu EXCITE (*EXperienCe of amlodipine and valsarTan in hypErtension*), obejmującym 8603 chorych z nadciśnieniem tętniczym, Assaad-Khalil i wsp. także oceniali skuteczność przeciwnadciśnieniową preparatu zawierającego walsartan i amlodipinę. Po czasie obserwacji, który wynosił 26 ± 8 tygodni, stwierdzono, że walsartan w połączeniu z amlodipiną charakteryzował się dobrą skutecznością przeciwnadciśnieniową w różnych subpopulacjach chorych z nadciśnieniem tętniczym (ryc. 7) [55].

W badaniu autorstwa Hu i wsp. [56], obejmującym 11 422 chorych z nadciśnieniem tętniczym, zaobserwowano, że po 8 tygodniach terapii preparatem walsartanu z amlodipiną ciśnienie tętnicze skurczowe uległo zmniejszeniu o 27,1 mm Hg (159,6 vs. 132,5 mm Hg; $p < 0,0001$), natomiast rozkurczowe o 15,2 mm Hg (95,6 vs. 80,4 mm Hg; $p < 0,0001$). Efekt przeciwnadciśnieniowy był niezależny od wieku i chorób współistniejących, a docelowe ciśnienie tętnicze ($< 140/90$ mm Hg) osiągnęło blisko 80% chorych. Terapia była dobrze tolerowana [56].

Warto wspomnieć o wynikach innego badania, obejmującego 393 chorych z nadciśnieniem tętniczym, w którym Boutouyrie i wsp. wykazali, że po 24 tygodniach obserwacji połączenie walsartanu z amlodipiną obniżyło centralne skurczowe ciśnienie tętnicze znacznie skuteczniej niż połączenie atenololu z amlodipiną ($-13,70 \pm 1,15$ mm Hg vs. $-9,70 \pm 1,10$ mm Hg) [57].

W interesującej analizie Sison i wsp. [58] porównywali działanie przeciwnadciśnieniowe połączenia walsartanu z amlodipiną w badaniach randomizowanych i obserwacyjnych. Stwierdzono, że efekt przeciwnadciśnieniowy walsartanu i amlodipiny w badaniach randomizowanych był statystycznie istotnie większy niż w badaniach obserwacyjnych (ciśnienie tętnicze skurczowe/rozkurczowe: $-23,1/-13,8$ mm Hg vs. $-17,9/-9,1$ mm Hg). Potwierdzono zatem dobrą skuteczność przeciwnadciśnieniową tego połączenia lekowego [58]. Z kolei w metaanalizie obejmującej 12 265 chorych z nadciśnieniem tętniczym Eckert i wsp. stwierdzili, że po okresie 16–24 tygodni leczenia walsartanem i amlodipiną ciśnienie tętnicze uległo znacznemu obniżeniu (skurczowe/rozkurczowe: $162,3/93,5$ mm Hg vs. $133,7/80,0$ mm Hg) [59]. Nie można też nie wspomnieć o wynikach bardzo ważnego badania, które obejmowało 476 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Yin i wsp. wykazali w nim, że cho-

rzy, którzy stosowali walsartan z amlodipiną w formie SPC, w porównaniu z chorymi przyjmującymi walsartan z amlodipiną w oddzielnych tabletkach istotnie częściej osiągnęli docelowe ciśnienie tętnicze ($p = 0,000$) przez cały czas trwania obserwacji [60].

Podsumowując, należy stwierdzić, że preparaty SPC zawierające walsartan oraz amlodipinę charakteryzują się udokumentowanym działaniem przeciwnadciśnieniowym.

Wpływ na ciśnienie tętna i prędkość fali tętna

Kolejnym czynnikiem, poprzez który można obniżyć ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, jest sztywność tętnic, która wpływa na PP i PWV. W cytowanej wcześniej analizie literatury Sison i wsp. stwierdzili, że walsartan z amlodipiną istotnie zmniejszał PP (o od $-8,6$ do $-9,3$ mm Hg) [58].

W randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym 119 chorych z nadciśnieniem tętniczym, Shi i wsp. wykazali, że 10-tygodniowe leczenie z zastosowaniem walsartanu i amlodipiny istotnie zmniejszało PWV ($1944,40 \pm 303,92$ cm/s vs. $1791,95 \pm 306,53$ cm/s) [61]. W randomizowanym badaniu klinicznym autorstwa Xu i wsp., obejmującym 150 chorych z nadciśnieniem tętniczym, przez 12 tygodni oceniano wpływ SPC zawierającego walsartan (80 mg) i amlodipinę (5 mg) oraz nifedipiny GITS (30 mg) na sztywność tętnic. Stwierdzono, że PWV uległa istotnemu zmniejszeniu po 12 tygodniach leczenia walsartanem z amlodipiną ($-1,1 \pm 0,3$ m/s; $p < 0,0001$), zmniejszenie to było natomiast nieistotne w przypadku stosowania nifedipiny. Obserwowany efekt działania walsartanu i amlodipiny był niezależny od wpływu na ciśnienie tętnicze [62]. W innym randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, Xu i wsp. stwierdzili, że po 12 tygodniach leczenia walsartanem z amlodipiną 24-godzinne oraz ambulatoryjne PP uległo większemu obniżeniu niż w przypadku stosowania nifedipiny GITS ($p \leq 0,04$) [63]. W badaniu obejmującym 393 chorych z nadciśnieniem tętniczym Boutouyrie i wsp. wykazali, że po 24 tygodniach leczenia walsartanem z amlodipiną istotnemu obniżeniu uległo PP aorty ($-5,51 \pm 0,65$) oraz PP mierzone na tętnicy ramiennej ($-5,02 \pm 0,71$). Zmniejszeniu uległa także PWV ($-0,98 \pm 0,18$). Należy podkreślić, że PP aorty pod wpływem walsartanu z amlodipiną uległo istotnie większemu obniżeniu niż w przypadku połączenia atenololu z amlodipiną ($p < 0,001$) [57]. W badaniu obejmującym 52 chorych z nadciśnieniem

tętniczym Sultan i wsp. również zaobserwowali, że stosowanie walsartanu (160 mg) wraz z amlodipiną (10 mg) było związane ze zmniejszeniem PP i PWV [64]. Warto też wspomnieć o wynikach metaanalizy 10 randomizowanych badań klinicznych, którą przeprowadzili Chen i wsp., w której stwierdzono, że sartany (reprezentowane głównie przez walsartan) wykazywały się największym spośród innych klas leków przeciwnadciśnieniowych wpływem na obniżenie współczynnika wzmocnienia (AI, *augmentation index*), który jest wykładnikiem sztywności naczyń ($p = 0,01$) [65].

Podsumowując, należy stwierdzić, że preparaty SPC zawierające walsartan i amlodipinę charakteryzują się dobrą skutecznością w zakresie zmniejszania PP i PWV.

Wpływ na zmienność ciśnienia tętniczego

Innym czynnikiem, poprzez który można obniżyć ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, jest zwiększona BPV. Leki z grupy CCB charakteryzują się szczególnie korzystnymi właściwościami zmniejszającymi BPV. W przeglądzie systematycznym Webb i wsp. stwierdzili, że stosowanie dużych dawek CCB samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi charakteryzowało się największą skutecznością w stabilizowaniu ciśnienia tętniczego (obniżenie BPV) [66]. Potwierdzają to wyniki badania obserwacyjnego, które przeprowadzili Levi-Marpillat i wsp., obejmującego 2780 chorych z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu tym stwierdzono, że spośród leków przeciwnadciśnieniowych CCB w największym stopniu obniżają BPV [67]. W randomizowanym badaniu klinicznym (X-CELLENT study), obejmującym 577 chorych z nadciśnieniem tętniczym, Zhang i wsp. wykazali, że po 3 miesiącach leczenia kandesartanem lub indapamidem bądź amlodipiną największe zmniejszenie zmienności skurczowego ciśnienia tętniczego (zarówno w dzień, jak i w nocy) było związane ze stosowaniem amlodipiny [68]. W randomizowanym badaniu klinicznym autorstwa Shi i wsp., obejmującym 119 chorych z nadciśnieniem tętniczym, stwierdzono, że po 10 tygodniach leczenia SPC zawierającym walsartan i amlodipinę istotnemu zmniejszeniu uległa 24-godzinna zmienność skurczowego ciśnienia tętniczego ($15,26 \pm 1,75$ mm Hg vs. $11,14 \pm 2,01$ mm Hg) oraz rozkurczowego ciśnienia tętniczego ($9,88 \pm 1,99$ mm Hg vs. $8,80 \pm 1,64$ mm Hg) [61]. W randomizowanym badaniu autorstwa Tahy i wsp., obejmującym 220 chorych z nadciśnieniem tętniczym, porównywano skuteczność walsartanu (150 mg) z amlodipiną (10 mg) oraz bisoprololu (10 mg)

z hydrochlorotiazylem (25 mg) w odniesieniu do BPV. Po 8-tygodniowym leczeniu stwierdzono, że BPV oceniana w 24-godzinnym pomiarze ciśnienia tętniczego, jak również między wizytami kontrolnymi była istotnie mniejsza w grupie stosującej walsartan z amlodipiną (dla obu $p < 0,001$) [69].

Podsumowując, należy stwierdzić, że preparaty SPC zawierające walsartan i amlodipinę charakteryzują się dobrą skutecznością w zakresie zmniejszania BPV.

Wpływ na ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej

Bardzo ważnym elementem leczenia przeciwnadciśnieniowego w kontekście ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych jest obniżenie ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej. Ogólnie rzecz biorąc, ze względu na ryzyko hipotonii ortostatycznej należy preferować sartany, CCB (zarówno pochodne dihydropirydynowe, jak amlodipina) lub ACEI [70, 71]. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym, obejmującym 894 chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których stosowano walsartan (160 mg) z amlodipiną (5 lub 10 mg), Allemann i wsp. stwierdzili, że częstość występowania hipotonii ortostatycznej była bardzo niska i wynosiła $< 1\%$ (0,2–0,7%) [72]. W randomizowanym badaniu obejmującym 3161 chorych z nadciśnieniem tętniczym Smith i wsp. także wykazali, że w przypadku stosowania walsartanu i amlodipiny zarówno u chorych młodszych (< 65 lat), jak i starszych (≥ 65 lat) częstość występowania hipotonii ortostatycznej była bardzo niska — odpowiednio $\leq 0,3\%$ oraz $\leq 0,4\%$ [73]. W metaanalizie 13 randomizowanych badań klinicznych, którą przeprowadzili Bhanu i wsp., zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej związanej z stosowaniem CCB lub ARB/ACEI było nieistotne (odpowiednio OR = 0,89; 95% CI: 0,49–1,65 oraz OR = 1,22; 95% CI: 0,54–2,74) [74]. W interesującej metaanalizie 7 randomizowanych badań klinicznych Ma i wsp. stwierdzili, że połączenie sartanu (w tym walsartanu) z amlodipiną wiąże się z obniżeniem ryzyka działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią amlodipiną (RR = 0,88; 95% CI: 0,80–0,96) [75]. Ważnych informacji dostarczyło także badanie, które przeprowadzili Di Stefano i wsp., obejmujące 9242 chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano, że stosowanie ARB było związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia hipotonii ortostatycznej (OR = 0,44; 95% CI: 0,28–0,72), natomiast stosowanie dihydropirydynowych CCB (np. amlodipina) nie wpływało na to ryzyko (OR = 1,15;

95% CI: 0,94–1,42). Co więcej, połączenie dihydropirydynowych CCB z lekami zmniejszającymi aktywność układu renina–angiotensyna nie zwiększało ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej (OR = 0,99; 95% CI: 0,71–1,37) [76]. W badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), obejmującym 23 964 osoby w wieku $69,8 \pm 6,8$ roku z nadciśnieniem tętniczym, Juraschek i wsp. stwierdzili, że ryzyko hipotonii ortostatycznej było najmniejsze w przypadku stosowania amlodipiny w porównaniu z chlortalidonem lub lisinaprilem [77].

Podsumowując, należy stwierdzić, że preparaty SPC zawierające walsartan i amlodipinę nie zwiększają ryzyka wystąpienia hipotonii ortostatycznej, a być może wykazują pewne niewielkie działanie protekcyjne w tym zakresie.

Wpływ na ryzyko wystąpienia udaru mózgu

Z punktu widzenia prewencji zaburzeń funkcji poznawczych obniżenie ryzyka wystąpienia udaru mózgu jest kolejnym warunkiem, który powinny spełniać leki przeciwnadciśnieniowe. W metaanalizie, którą przeprowadzili Mukete i wsp., obejmującej ponad 250 000 chorych stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, stwierdzono, że jedynie CCB charakteryzowały się istotnym wpływem zmniejszającym ryzyko udaru mózgu (RR = 0,83; 95% CI: 0,79–0,87) w obserwacji długoterminowej [78]. Spośród leków przeciwnadciśnieniowych amlodipina charakteryzuje się największą skutecznością w prewencji udaru mózgu [79]. Mimo to stosowanie sartanów w odniesieniu do placebo może w niewielkim stopniu obniżyć ryzyko udaru mózgu (RR = 0,91; 95% CI: 0,85–0,98), co wykazano w metaanalizie 45 randomizowanych badań klinicznych, którą przeprowadzili Wanas i wsp. Co interesujące, stosowanie sartanów może być związane z większym zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu w takich podgrupach chorych, jak osoby niepalące papierosów oraz osoby z zaburzeniami lipidowymi [80]. W metaanalizie 26 randomizowanych badań klinicznych, którą przeprowadzili Savarese i wsp., stwierdzono, że sartany obniżały ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ale bez niewydolności serca (OR = 0,9; 95% CI: 0,8–0,9) [81]. W innej metaanalizie, tym razem obejmującej blisko 300 000 chorych (72 badania), Alosaimi i wsp. także wykazali, że sartany zmniejszały ryzyko udaru mózgu (RR = 0,91; 95% CI: 0,86–0,97) [82]. W dobrze znanym badaniu VAILANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarc-*

tion Trial), które przeprowadzili McMurray i wsp., obejmującym 14 703 chorych po zawale serca, stwierdzono, że walsartan charakteryzował się tendencją do obniżania ryzyka udaru mózgu [83]. Na podstawie meta-analizy 93 randomizowanych badań klinicznych Zhong i wsp. zaobserwowali, że stosowanie sartanów i CCB jest bezpieczne i powinno stanowić leczenie pierwszego wyboru w prewencji udaru mózgu [84]. Przewaga sartanów w prewencji udaru mózgu wynika z jeszcze innej ważnej przyczyny. Wykazano, że nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących stosowania leków przeciwnadciśnieniowych istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu (RR = 1,27; 95% CI: 1,17–1,38) [85]. Spośród wszystkich klas leków przeciwnadciśnieniowych stosowanie sartanów (np. walsartanu) charakteryzuje się największym stopniem przestrzegania przez chorych zaleceń i zasad terapii (*compliance* i *adherence*) [86]. Dodatkowa możliwość zastosowania walsartanu z amlodipiną w formie SPC z natury rzeczy zwiększa szanse powodzenia terapii przeciwnadciśnieniowej [87]. Co więcej, dokładniejsze przestrzeganie zaleceń i zasad terapii przeciwnadciśnieniowej bezpośrednio obniża ryzyko wystąpienia demencji, co wykazali Marcum i wsp. w badaniu, które obejmowało 4368 chorych z nadciśnieniem tętniczym [88].

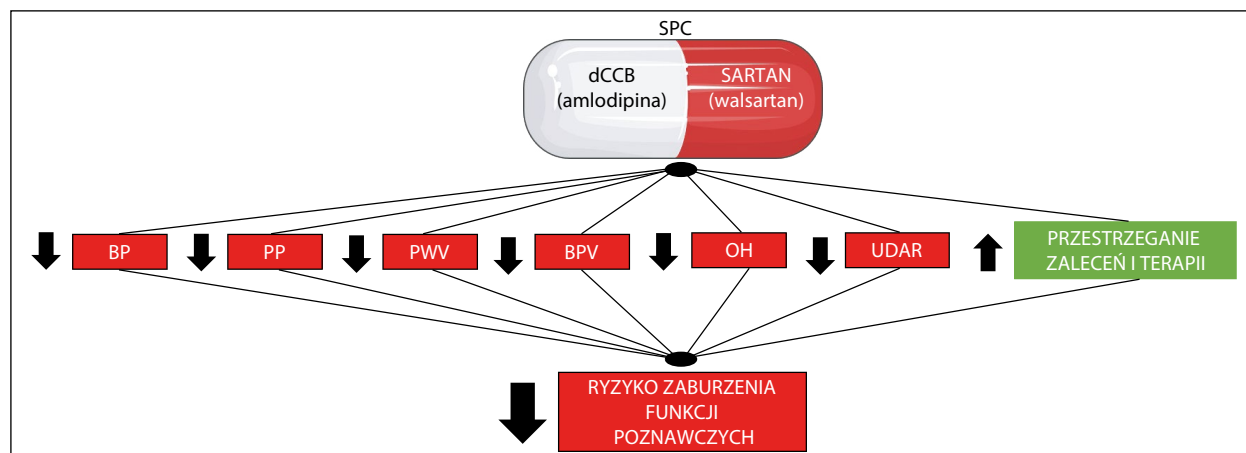
Podsumowując, należy stwierdzić, że preparaty SPC zawierające sartan (walsartan) i amlodipinę wydają się stanowić bardzo efektywne i działające w synergistyczny sposób połączenie lekowe zmniejszające ryzyko wystąpienia udaru mózgu.

PODSUMOWANIE I REKOMENDACJE DLA LEKARZA PRAKTYKA

Nadciśnienie tętnicze jest istotnie związane z ryzykiem zaburzeń funkcji poznawczych. Bardzo często nadciśnienie tętnicze współwystępuje z zaburzeniami funkcji poznawczych. Leczenie przeciwnadciśnieniowe charakteryzuje się działaniem obniżającym ryzyko wystąpienia demencji. Dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że:

- spośród leków przeciwnadciśnieniowych najskuteczniejsze w prewencji zaburzeń funkcji poznawczych są CCB i sartany;
- amlodipina i walsartan korzystnie wpływają na najważniejsze czynniki związane z ciśnieniem tętniczym, wpływające na ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych, takie jak: zmniejszenie ciśnienia tętniczego, obniżenie PP i PWV, zmniejszenie BPV, obniżenie ryzyka hipotonii ortostatycznej oraz zmniejszenie ryzyka udaru mózgu;
- stosowanie SPC zwiększa przestrzeganie zaleceń i zasad terapii przeciwnadciśnieniowej, co przekłada się na obniżenie ryzyka zaburzeń funkcji poznawczych;
- sartany (walsartan) charakteryzują się największą tolerancją, a stosowanie walsartanu z amlodipiną w postaci SPC obniża ryzyko działań niepożądanych (występujących częściej w trakcie stosowania monoterapii).

Na rycinie 8 podsumowano wpływ stosowania walsartanu i amlodipiny w formie SPC na ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych.



Rycina 8. Połączenie walsartanu i amlodipiny a zaburzenia funkcji poznawczych; BP (*blood pressure*) — ciśnienie tętnicze; BPV (*blood pressure variability*) — zmienność ciśnienia tętniczego; dCCB (*dihydropyridine calcium channel blocker*) — dihydropirydynowy antagonistą wapnia; OH (*orthostatic hypotension*) — hipotonia ortostatyczna; PP (*pulse pressure*) — ciśnienie tętna; PWV (*pulse wave velocity*) — prędkość fali tętna; SPC (*single pill combination*) — lek złożony w postaci jednej tabletki

Terapię przeciwnadciśnieniową za pomocą leku złożonego (walsartan + amlodipina) w postaci jednej tabletki (SPC) można intensyfikować poprzez dołączenie hydrochlorotiazynu. Wówczas w jednej tabletkie zawarte są już trzy leki przeciwnadciśnieniowe, co w znacznym stopniu przyczynia się do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego [89].

KONFLIKT INTERESÓW

SS — honoraria z Sandoz/Novartis. MOZ — brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–980, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1), indexed in Pubmed: 34450083.
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7(2): e105–e125, doi: [10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8), indexed in Pubmed: 34998485.
- Wolska-Bulach A, Wierzowiecka M, Niklas K, et al. Cognitive dysfunctions in patients with hypertension — pathogenesis and treatment. *Arterial Hypertens*. 2022; 26(2): 45–59, doi: [10.5603/ah.a2022.0007](https://doi.org/10.5603/ah.a2022.0007).
- Malyszko J, Mastej M, Banach M, et al. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017?—Europe. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21(Suppl D): D97–D9D100, doi: [10.1093/eurheartj/suz067](https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz067), indexed in Pubmed: 31043891.
- Karczewska B, Bień B. Dementia in the aging population of Poland: challenges for medical and social care. *Health Prob. Civil*. 2019; 13(3): 161–169, doi: [10.5114/hpc.2019.81339](https://doi.org/10.5114/hpc.2019.81339).
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413–446, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6), indexed in Pubmed: 32738937.
- Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(10): 639–654, doi: [10.1038/s41581-021-00430-6](https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6), indexed in Pubmed: 34127835.
- Takeda S, Rakugi H, Morishita R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertens Res*. 2020; 43(3): 162–167, doi: [10.1038/s41440-019-0357-9](https://doi.org/10.1038/s41440-019-0357-9), indexed in Pubmed: 31723253.
- Armario P, Gómez-Choco M. Is it possible to prevent cognitive decline among middle-aged and older hypertensive individuals? *Hypertens Res*. 2022; 45(6): 1079–1081, doi: [10.1038/s41440-022-00863-x](https://doi.org/10.1038/s41440-022-00863-x), indexed in Pubmed: 35365800.
- Jung H, Yang PS, Kim D, et al. Associations of hypertension burden on subsequent dementia: a population-based cohort study. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 12291, doi: [10.1038/s41598-021-91923-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91923-8), indexed in Pubmed: 34112942.
- Messerli FH, Streit S, Grodzicki T. The oldest old: does hypertension become essential again? *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3144–3146, doi: [10.1093/eurheartj/ehy525](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy525), indexed in Pubmed: 30990875.
- Li C, Zhu Y, Ma Y, et al. Association of cumulative blood pressure with cognitive decline, dementia, and mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79(14): 1321–1335, doi: [10.1016/j.jacc.2022.01.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.045), indexed in Pubmed: 35393012.
- McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid-to late life and risk of incident dementia. *Neurology*. 2017; 89(24): 2447–2454, doi: [10.1212/WNL.0000000000004741](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004741), indexed in Pubmed: 29117954.
- Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014; 71(10): 1218–1227, doi: [10.1001/jamaneurol.2014.1646](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1646), indexed in Pubmed: 25090106.
- Mahinrad S, Kurian S, Garner CR, et al. Cumulative blood pressure exposure during young adulthood and mobility and cognitive function in midlife. *Circulation*. 2020; 141(9): 712–724, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502), indexed in Pubmed: 31747780.
- Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood pressure and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 209 prospective studies. *Hypertension*. 2020; 76(1): 217–225, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993), indexed in Pubmed: 32450739.
- Peters R, Beckett N, Fagard R, et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial — HYVET. *J Hypertens*. 2013; 31(9): 1868–1875, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283622cc6](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283622cc6), indexed in Pubmed: 23743809.
- Zhou R, Wei S, Wang Y, et al. Pulse pressure is associated with rapid cognitive decline over 4 years: a population-based cohort study. *Brain Sci*. 2022; 12(12), doi: [10.3390/brainsci12121691](https://doi.org/10.3390/brainsci12121691), indexed in Pubmed: 36552151.
- Jung Y, Choi DW, Park S, et al. Association between pulse pressure and onset of dementia in an elderly Korean population: a cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5), doi: [10.3390/ijerph17051657](https://doi.org/10.3390/ijerph17051657), indexed in Pubmed: 32143342.
- Sha T, Cheng W, Yan Y. Prospective associations between pulse pressure and cognitive performance in Chinese middle-aged and older population across a 5-year study period. *Alzheimers Res Ther*. 2018; 10(1): 29, doi: [10.1186/s13195-018-0355-1](https://doi.org/10.1186/s13195-018-0355-1), indexed in Pubmed: 29530075.
- Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, et al. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008; 51(1): 99–104, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093674), indexed in Pubmed: 18025297.
- Zang J, Shi J, Liang J, et al. Pulse pressure, cognition, and white matter lesions: a mediation analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 654522, doi: [10.3389/fcvm.2021.654522](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.654522), indexed in Pubmed: 34017867.
- Liu L, Hayden KM, May NS, et al. Association between blood pressure levels and cognitive impairment in older women: a prospective analysis of the Women's Health Initiative Memory Study. *Lancet Healthy Longev*. 2022; 3(1): e42–e53, doi: [10.1016/s2666-7568\(21\)00283-x](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00283-x), indexed in Pubmed: 35112096.
- Liu Q, Fang J, Cui C, et al. Association of aortic stiffness and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021; 13: 680205, doi: [10.3389/fnagi.2021.680205](https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.680205), indexed in Pubmed: 34248605.
- Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, et al. Arterial stiffness and cognition among adults: a systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(5): e014621, doi: [10.1161/JAHA.119.014621](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014621), indexed in Pubmed: 32106748.
- Zhou TL, Kroon AA, van Sloten TT, et al. Greater blood pressure variability is associated with lower cognitive performance. *Hypertension*. 2019; 73(4): 803–811, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12305](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12305), indexed in Pubmed: 30739535.
- Yoo JE, Shin DW, Han K, et al. Blood pressure variability and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *Hypertension*. 2020; 75(4): 982–990, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14033](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14033), indexed in Pubmed: 32148122.
- Jia P, Lee HWY, Chan JYC, et al. Long-term blood pressure variability increases risks of dementia and cognitive decline: a meta-analysis.

- lysis of longitudinal studies. *Hypertension*. 2021; 78(4): 996–1004, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17788](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17788), indexed in Pubmed: 34397274.
29. de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJ, et al. VARIABLE BRAIN Consortium. Association between blood pressure variability with dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021; 78(5): 1478–1489, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797), indexed in Pubmed: 34538105.
 30. Sible IJ, Yew B, Jang JY, et al. Blood pressure variability and plasma Alzheimer's disease biomarkers in older adults. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 17197, doi: [10.1038/s41598-022-20627-4](https://doi.org/10.1038/s41598-022-20627-4), indexed in Pubmed: 36229634.
 31. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, et al. Exaggerated blood pressure variability is associated with memory impairment in very elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20(4): 637–644, doi: [10.1111/jch.13231](https://doi.org/10.1111/jch.13231), indexed in Pubmed: 29466618.
 32. Wolters FJ, Mattace-Raso FUS, Koudstaal PJ, et al. Heart Brain Connection Collaborative Research Group. Orthostatic hypotension and the long-term risk of dementia: a population-based study. *PLoS Med*. 2016; 13(10): e1002143, doi: [10.1371/journal.pmed.1002143](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002143), indexed in Pubmed: 27727284.
 33. Min M, Shi T, Sun C, et al. The association between orthostatic hypotension and cognition and stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Blood Press*. 2020; 29(1): 3–12, doi: [10.1080/08037051.2019.1689808](https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1689808), indexed in Pubmed: 31718311.
 34. Peters R, Anstey KJ, Booth A, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3135–3143, doi: [10.1093/eurheartj/ehy418](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy418), indexed in Pubmed: 30052878.
 35. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 2021; 398(10305): 1053–1064, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8), indexed in Pubmed: 34461040.
 36. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, et al. Stroke and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2018; 14(11): 1416–1426, doi: [10.1016/j.jalz.2018.06.3061](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3061), indexed in Pubmed: 30177276.
 37. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J*. 2019; 4(2): 160–171, doi: [10.1177/2396987318825484](https://doi.org/10.1177/2396987318825484), indexed in Pubmed: 31259264.
 38. Qin J, He Z, Wu L, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021; 44(10): 1251–1260, doi: [10.1038/s41440-021-00704-3](https://doi.org/10.1038/s41440-021-00704-3), indexed in Pubmed: 34285378.
 39. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020; 19(1): 61–70, doi: [10.1016/S1474-4422\(19\)30393-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30393-X), indexed in Pubmed: 31706889.
 40. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020; 323(19): 1934–1944, doi: [10.1001/jama.2020.4249](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4249), indexed in Pubmed: 32427305.
 41. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 - benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2018; 36(8): 1622–1636, doi: [10.1097/HJH.0000000000001787](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001787), indexed in Pubmed: 29847485.
 42. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce*. 2019; 5(1): 1–86.
 43. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of intensive blood pressure lowering in older hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(5): 486–493, doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.077), indexed in Pubmed: 28153104.
 44. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 — benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2018; 36(8): 1622–1636, doi: [10.1097/HJH.0000000000001787](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001787), indexed in Pubmed: 29847485.
 45. Dallaire-Théroux C, Quesnel-Olivo MH, Brochu K, et al. Evaluation of intensive vs standard blood pressure reduction and association with cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(11): e2134553, doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.34553](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34553), indexed in Pubmed: 34807261.
 46. den Brok MG, van Dalen JW, Abdulrahman H, et al. Antihypertensive medication classes and the risk of dementia: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(7): 1386–1395. e15, doi: [10.1016/j.jamda.2020.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.12.019), indexed in Pubmed: 33460618.
 47. Adesuyan M, Jani YH, Alsugeir D, et al. Antihypertensive agents and incident Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022; 9(4): 715–724, doi: [10.14283/jpad.2022.77](https://doi.org/10.14283/jpad.2022.77), indexed in Pubmed: 36281676.
 48. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013; 31(6): 1073–1082, doi: [10.1097/HJH.0b013e3283603f53](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283603f53), indexed in Pubmed: 23552124.
 49. van Middelaar T, van Vught LA, Moll van Charante EP, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens*. 2017; 35(10): 2095–2101, doi: [10.1097/HJH.0000000000001411](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001411), indexed in Pubmed: 28509727.
 50. van Dalen JW, Marcum ZA, Gray SL, et al. Association of angiotensin II-stimulating antihypertensive use and dementia risk: post hoc analysis of the PreDIVA Trial. *Neurology*. 2021; 96(1): e67–e80, doi: [10.1212/WNL.00000000000010996](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010996), indexed in Pubmed: 33154085.
 51. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015; 29(2): 113–130, doi: [10.1007/s40263-015-0230-6](https://doi.org/10.1007/s40263-015-0230-6), indexed in Pubmed: 25700645.
 52. Schroevers JL, Eggink E, Hoevenaar-Blom MP, et al. Antihypertensive medication classes and the risk of dementia over a decade of follow-up. *J Hypertens*. 2023; 41(2): 262–270, doi: [10.1097/HJH.0000000000003324](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003324), indexed in Pubmed: 36394298.
 53. Feldman L, Vinker S, Efrati S, et al. Amlodipine treatment of hypertension associates with a decreased dementia risk. *Clin Exp Hypertens*. 2016; 38(6): 545–549, doi: [10.3109/10641963.2016.1174249](https://doi.org/10.3109/10641963.2016.1174249), indexed in Pubmed: 27392121.
 54. Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension*. 2009; 54(1): 32–39, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300), indexed in Pubmed: 19470877.
 55. Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J, et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 71–78, doi: [10.2147/VHRM.S76599](https://doi.org/10.2147/VHRM.S76599), indexed in Pubmed: 25653536.
 56. Hu D, Liu L, Li W. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in 11,422 Chinese patients with hypertension: an observational study. *Adv Ther*. 2014; 31(7): 762–775, doi: [10.1007/s12325-014-0132-x](https://doi.org/10.1007/s12325-014-0132-x), indexed in Pubmed: 24985411.

57. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, et al. EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010; 55(6): 1314–1322, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999), indexed in Pubmed: [20404219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20404219/).
58. Sison J, Vega RM, Dayi Hu, et al. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized controlled versus observational studies. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(3): 501–515, doi: [10.1080/03007995.2017.1412682](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1412682), indexed in Pubmed: [29210288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29210288/).
59. Eckert S, Freytag SB, Müller A, et al. Meta-analysis of three observational studies of amlodipine/valsartan in hypertensive patients with additional risk factors. *Blood Press*. 2013; 22(Suppl 1): 11–21, doi: [10.3109/08037051.2013.793891](https://doi.org/10.3109/08037051.2013.793891), indexed in Pubmed: [23713686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713686/).
60. Yin G, Li Y, Xu W, et al. Chart review of patients receiving valsartan-amlodipine single-pill combination versus valsartan and amlodipine combination for blood pressure goal achievement and effects on the Hamilton anxiety rating/Hamilton depression rating scales. *Medicine* (Baltimore). 2019; 98(51): e18471, doi: [10.1097/MD.00000000000018471](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018471), indexed in Pubmed: [31861026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861026/).
61. Shi R, Liu K, Shi D, Liu Q, Chen X. Effects of amlodipine and valsartan on blood pressure variability and pulse wave velocity in hypertensive patients. *Am J Med Sci*. 2017; 353(1): 6–11, doi: [10.1016/j.amjms.2016.10.005](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.10.005), indexed in Pubmed: [28104105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28104105/).
62. Xu SK, Huang QF, Zeng WF, et al. A randomized multicenter study on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in patients treated with valsartan/amlodipine or nifedipine GITS. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2019; 21(2): 252–261, doi: [10.1111/jch.13457](https://doi.org/10.1111/jch.13457), indexed in Pubmed: [30582271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582271/).
63. Xu SK, Zeng WF, Li Y, et al. Effects of the valsartan/amlodipine combination and nifedipine gastrointestinal therapeutic system monotherapy on brachial pulse pressure and radial augmentation index in hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2021; 26(4): 251–256, doi: [10.1097/MBP.0000000000000527](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000527), indexed in Pubmed: [33734121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734121/).
64. Sultan EZM, Rabea H, Elberry AA, et al. Effect of amlodipine/nebivolol combination therapy on central BP and PWV compared to amlodipine/valsartan combination therapy. *Egypt Heart J*. 2022; 74(1): 15, doi: [10.1186/s43044-022-00254-0](https://doi.org/10.1186/s43044-022-00254-0), indexed in Pubmed: [35286492](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286492/).
65. Chen X, Huang Bo, Liu M, et al. Effects of different types of antihypertensive agents on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2015; 7(12): 2339–2347, doi: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58), indexed in Pubmed: [26793356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793356/).
66. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*. 2011; 42(10): 2860–2865, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.611566](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.611566), indexed in Pubmed: [21817143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21817143/).
67. Levi-Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2014; 37(6): 585–590, doi: [10.1038/hr.2014.33](https://doi.org/10.1038/hr.2014.33), indexed in Pubmed: [24671016](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24671016/).
68. Zhang Yi, Agnoletti D, Safar ME, et al. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011; 58(2): 155–160, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383), indexed in Pubmed: [21747047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21747047/).
69. Taha N, Shehata S, Abu-Zied M. P1651 Combination of valsartan/amlodipine is more effective than bisoprolol/hydrochlorothiazide on reduction of blood pressure variability in patients with moderate or severe hypertension after control. *Eur Heart J*. 2017; 38(Suppl_1), doi: [10.1093/eurheartj/ehx502.p1651](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.p1651).
70. Biaggioni I. Orthostatic hypotension in the hypertensive patient. *Am J Hypertens*. 2018; 31(12): 1255–1259, doi: [10.1093/ajh/hpy089](https://doi.org/10.1093/ajh/hpy089), indexed in Pubmed: [29982276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982276/).
71. Rivasi G, Rafanelli M, Mossello E, et al. Drug-related orthostatic hypotension: beyond anti-hypertensive medications. *Drugs Aging*. 2020; 37(10): 725–738, doi: [10.1007/s40266-020-00796-5](https://doi.org/10.1007/s40266-020-00796-5), indexed in Pubmed: [32894454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894454/).
72. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2008; 10(3): 185–194, doi: [10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x), indexed in Pubmed: [18326958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18326958/).
73. Smith TR, Philipp T, Vaisse B, et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2007; 9(5): 355–364, doi: [10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06689.x), indexed in Pubmed: [17485971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485971/).
74. Bhanu C, Nimmons D, Petersen I, et al. Drug-induced orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2021; 18(11): e1003821, doi: [10.1371/journal.pmed.1003821](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003821), indexed in Pubmed: [34752479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34752479/).
75. Ma J, Wang XY, Hu ZD, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adding an angiotensin receptor blocker (ARB) to a calcium channel blocker (CCB) following ineffective CCB monotherapy. *J Thorac Dis*. 2015; 7(12): 2243–2252, doi: [10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.39](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.39), indexed in Pubmed: [26793346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26793346/).
76. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. *J Hum Hypertens*. 2015; 29(10): 599–603, doi: [10.1038/jhh.2014.130](https://doi.org/10.1038/jhh.2014.130), indexed in Pubmed: [25631221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25631221/).
77. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, et al. Effects of antihypertensive class on falls, syncope, and orthostatic hypotension in older adults: the ALLHAT trial. *Hypertension*. 2019; 74(4): 1033–1040, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13445](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13445), indexed in Pubmed: [31476905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476905/).
78. Mukete BN, Cassidy M, Ferdinand KC, et al. Long-term anti-hypertensive therapy and stroke prevention: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(4): 243–257, doi: [10.1007/s40256-015-0129-0](https://doi.org/10.1007/s40256-015-0129-0), indexed in Pubmed: [26055616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055616/).
79. Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*. 2007; 50(1): 181–188, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089763](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089763), indexed in Pubmed: [17502490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17502490/).
80. Wanas Y, Bashir R, Islam N, et al. Assessing the risk of angiotensin receptor blockers on major cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20(1): 188, doi: [10.1186/s12872-020-01466-5](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01466-5), indexed in Pubmed: [32316917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316917/).
81. Savarese G, Costanzo P, Cleland JG, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(2): 131–142, doi: [10.1016/j.jacc.2012.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.011), indexed in Pubmed: [23219304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219304/).
82. Alosaimi M, Roos N, Alnakhli A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors nad angiotensin receptor blockers in stroke prevention: a systematic review and meta-analysis involving 297,451 patients. *Journal of Hypertension*. 2021; 39(Suppl 1): e184, doi: [10.1097/01.hjh.0000746472.35950.67](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000746472.35950.67).
83. McMurray J, Solomon S, Pieper K, et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4): 726–733, doi: [10.1016/j.jacc.2005.09.055](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.055), indexed in Pubmed: [16487836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487836/).
84. Zhong XL, Dong Yi, Xu W, et al. Role of blood pressure management in stroke prevention: a systematic review and network meta-analysis.

- sis of 93 Randomized Controlled Trials. *J Stroke*. 2021; 23(1): 1–11, doi: [10.5853/jos.2020.02698](https://doi.org/10.5853/jos.2020.02698), indexed in Pubmed: [33600699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600699/).
85. Lee HJ, Jang SI, Park EC. Effect of adherence to antihypertensive medication on stroke incidence in patients with hypertension: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017; 7(6): e014486, doi: [10.1136/bmjopen-2016-014486](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014486), indexed in Pubmed: [28674133](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674133/).
86. Chang TE, Ritchey MD, Park S, et al. National rates of nonadherence to antihypertensive medications among insured adults with hypertension, 2015. *Hypertension*. 2019; 74(6): 1324–1332, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13616](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13616), indexed in Pubmed: [31679429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679429/).
87. Tsioufis K, Kreutz R, Sykara G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020; 38(6): 1016–1028, doi: [10.1097/HJH.0000000000002381](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002381), indexed in Pubmed: [32371789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371789/).
88. Marcum ZA, Walker RL, Jones BL, et al. Patterns of antihypertensive and statin adherence prior to dementia: findings from the adult changes in thought study. *BMC Geriatr*. 2019; 19(1): 41, doi: [10.1186/s12877-019-1058-6](https://doi.org/10.1186/s12877-019-1058-6), indexed in Pubmed: [30764775](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30764775/).
89. Surma S. Od klasyki do nowoczesności. Teoria kontinuum sercowo-naczyniowego a rozwój farmakoterapii. *Choroby Serca i Naczyń*. 2022; 18(4): 200–218, doi: [10.5603/chsin.2021.0017](https://doi.org/10.5603/chsin.2021.0017).