

Walsartan — skuteczność przeciwnadciśnieniowa, tolerancja i wpływ na jakość życia

Valsartan — its antihypertensive efficacy, tolerance and impact on the quality of life

Summary

One of the main conditions essential for an effective treatment of hypertension is obtaining an equilibrium between blood pressure control, cardiovascular risk reduction, tolerance of treatment and its impact on the patient's quality of life. It was shown that in hypertensive subjects the quality of life is lower than in healthy subjects and it is particularly low in hypertensive women as compared with men. Pharmacotherapy of hypertension should contribute to a lasting improvement in the patient's quality of life, which in consequence leads to an improved compliance with treatment. Angiotensin II receptor antagonists are among well tolerated antihypertensive drug classes. One of these drugs, valsartan, is a safe and effective agent, both when used in monotherapy or in combined therapy. Valsartan allows twenty-four hour blood pressure control, without important adverse events. It also contributes to a better functioning of hypertensive patients' in important aspects of their lives, which translates itself into an improved quality of life, both in men and in women.

key words: hypertension, valsartan, tolerance, quality of life
Arterial Hypertension 2005, vol. 9, no 6, pages 415–424.

go ciśnienia tętniczego. Przyczyny tego zjawiska są liczne i złożone, ale podstawowym warunkiem wydaje się uzyskanie równowagi między długotrwałą kontrolą ciśnienia tętniczego i redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego a dobrą tolerancją zastosowanego leczenia i poprawą samopoczucia pacjentów.

Od kilkunastu lat wzrasta zainteresowanie klinicystów jakością życia (QoL, *quality of life*), która stała się ważnym wskaźnikiem całkowitych korzyści uzyskiwanych przez chorego w czasie stosowania różnych procedur diagnostyczno-leczniczych. Centralnym wymiarem „jakości życia” jest szeroko rozumiane „samopoczucie” (*well-being*), które wpływa na ocenę stanu własnego zdrowia fizycznego i psychicznego osoby chorującej, na stosowanie się pacjenta do zaleceń leczenia i zmian stylu życia (*compliance*) oraz na jego funkcjonowanie społeczne [4]. Z tego powodu ocena samopoczucia, czy szerzej jakości życia, znalazła zastosowanie w klinicznej ocenie skuteczności różnych metod leczenia. Dzięki wynikom badań nad QoL zaczęto dostrzegać, że istotne znaczenie kliniczne mają nie tylko klasyczne, ilościowe wskaźniki sukcesu terapeutycznego, jak na przykład długość życia, dobra kontrola ciśnienia tętniczego, ale także wskaźniki jakościowe: zmniejszenie objawów choroby, poprawa nastroju, dobre samopoczucie, sprawność psychofizyczna, aktywność zawodowa czy sfera seksualna.

Czynniki jakościowe mają tym większe znaczenie praktyczne, im częściej mamy do czynienia z chorobą przewlekłą, której leczenie trwa latami lub do końca życia. W badaniach dotyczących QoL łagodne i/lub umiarkowane nadciśnienie tętnicze jest traktowane jako model wszystkich asymptomatycznych chorób układu sercowo-naczyniowego, które wymagają długotrwałej terapii. W chorobach tych leczenie zwykle nie daje bezpośredniego, natychmiastowego efektu odczuwanego przez pacjenta, a jednak powinno być wdrożone i kontynuowane w celu uniknięcia rozwoju późnych powikłań.

Wstęp — znaczenie koncepcji jakości życia w nadciśnieniu tętniczym

Dane z badań epidemiologicznych [1–3] wskazują, że znaczny odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zarówno na świecie, jak i w Polsce, mimo leczenia farmakologicznego nie ma dobrze kontrolowane-

Adres do korespondencji: dr med. Marek Klocek
I Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii,
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków
e-mail: marek.klocek@wp.pl

 Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1428–5851

Jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

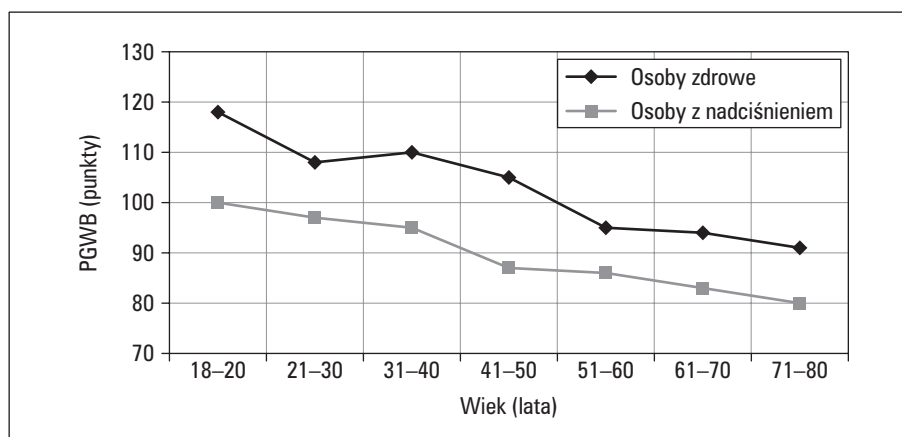
Nadciśnienie tętnicze występuje u około 30% dorosłych Polaków, lecz tylko u około 12% z nich jest skutecznie leczone [3]. Wiadomo, że 20–40% osób z nadciśnieniem tętniczym odczuwa bóle i zawroty głowy, skarży się na zmęczenie, krwawienia z nosa, wahania nastroju, zaburzenia snu i trudności w życiu seksualnym. Z kolei, większość chorych może nie mieć żadnych objawów choroby, nawet przez kilkanaście lat [5].

Pacjent z nadciśnieniem tętniczym zgłasza się do leczenia zazwyczaj z powodu podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego i nielicznych objawów, zwykle niespecyficznych i w różnym stopniu dokuczliwych. Jak wykazują prowadzone z udziałem dużych grup chorych badania kliniczne, współcześnie stosowane leki obniżające ciśnienie tętnicze w istotnym stopniu wydłużają życie chorych z nadciśnieniem. Jednakże w czasie leczenia nadciśnienia może dojść do wystąpienia różnorodnych objawów ubocznych, pogorszenia samopoczucia czy sprawności psychofizycznej w różnych wymiarach. Negatywne zjawiska związane z terapią mogą prowadzić do mniejszego lub większego upośledzenia jakości życia chorych, a także do braku współpracy w czasie leczenia, co wiąże się z pogorszeniem skuteczności kontroli nadciśnienia tętniczego w populacji. Wydaje się zatem, że idealna farmakoterapia nadciśnienia powinna zarówno przedłużać życie chorego, jak i co najmniej utrzymywać na niezmiennym poziomie jego ogólne samopoczucie i sprawność funkcjonowania upośledzone przez chorobę. Tak więc czas przeżycia i QoL są uważane za dwa najbardziej pożądane i uzupełniające się cele leczenia nadciśnienia tętniczego.

Analiza czynników wpływających negatywnie na stosunek pacjenta do terapii nadciśnienia tętniczego wykazała [5], że są nimi: negatywny wpływ leczenia hipotensyjnego na psychiczne, fizyczne lub społeczne wymiary jakości życia, konieczność długotrwałego stosowania kilku leków, duża liczba tabletek do zażywania codziennie, objawy niepożądane terapii oraz zła relacja między lekarzem a pacjentem. Z przedstawionego zestawienia wynika, że w praktyce lekarskiej powinno się oceniać QoL leczonych pacjentów zarówno przed leczeniem, w czasie leczenia oraz po zakończeniu leczenia określonym preparatem. Ignorując zdanie chorego dotyczące takich sfer, jak: jego samopoczucie, poczucie stanu zdrowia, aktywność psychofizyczna i zawodowa, pamięć i zdolność uczenia się, lekarz może się odciąć od możliwości rzeczywistego wpływu na akceptację proponowanego leczenia i być bezradnym wobec odrzucania przez pacjentów kolejnych leków z powodu występowania różnorodnych efektów obniżających QoL chorych.

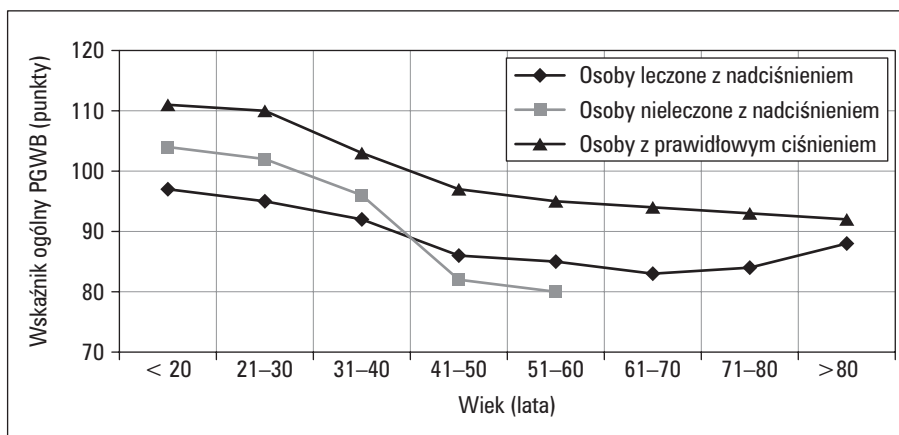
Z zagranicznych badań populacyjnych wynika [6–9], że QoL zarówno nieleczonych, jak i leczonych hipotensyjnie osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym jest niższa o 10–20% od odpowiadających im wiekiem osób zdrowych. Podobne dane uzyskano również w badaniu populacji polskiej z nadciśnieniem tętniczym [10] (ryc. 1).

Jakość życia obniża się z wiekiem zarówno u chorych z nadciśnieniem, jak i osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia [6, 9]. Jednakże u kobiet z nadciśnieniem tętniczym spadek ten jest istotnie większy niż u mężczyzn. Zaobserwowano, że obniżanie się QoL kobiet z nadciśnieniem zaczyna się już po 35 roku życia, podczas gdy u kobiet bez nadciśnienia około 10 lat później [10]. Przyczyny występowania niższej



Rycina 1. Ogólna jakość życia a wiek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n = 1539) i osób zdrowych (n = 995) według testu Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia (PGWB) [10]

Figure 1. Quality of life and age in hypertensive patients (n = 1539) and in healthy subjects (n = 995) measured by the Psychological General Well-being Index (PGWB) [10]



Rycina 2. Porównanie ogólnej jakości życia aktualnie leczonych (n = 1271), dotychczas nieleczonych (n = 268) pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (NT) oraz osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia (n = 995) według wieku [10]

Figure 2. General quality of life in actually treated (1271), not treated (n = 268) hypertensives and in healthy subjects (n = 995) in relation to age [10]

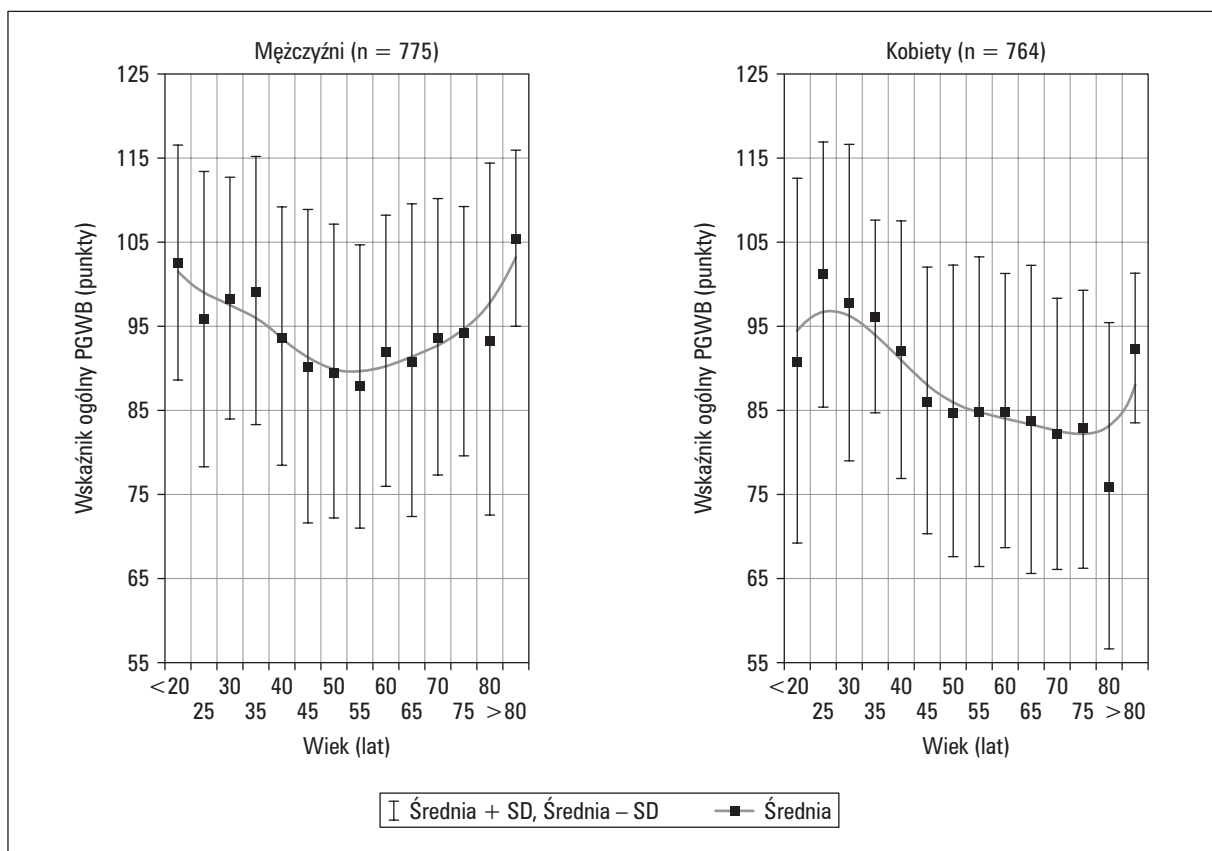
QoL w populacji chorych na nadciśnienie tętnicze są złożone i nadal stanowią przedmiot badań. Niektórzy badacze twierdzą [11], że powodem obniżenia QoL jest specyficzny wpływ choroby nadciśnieniowej na stan zdrowia. Przemawia za tym fakt, że istotne obniżenie QoL występuje na przykład u osób z nadciśnieniem tętniczym, które nie są świadome istnienia choroby [12]. Z kolei wiadomo, że pacjenci przyjmujący placebo zgłaszają, choć w mniejszym odsetku, objawy podobne do osób leczonych aktywnie. Inni badacze uważają, że obniżenie QoL u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może wynikać z faktu rozpoznania u nich choroby (tzw. efekt etykietowania, *labelling effect*). Może się to wiązać z wyższym poziomem lęku, depresji, martwienia się o własne zdrowie, absencji w pracy, a nawet wpływać na życie najbliższej rodziny [6]. Jak wykazano, efekt ten — jeszcze przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego — u części osób z nowo rozpoznanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym na pewno przyczynia się do obniżenia QoL [8]. Pacjenci tacy wymagają szczególnej uwagi ze względu na ryzyko dalszego pogorszenia QoL w czasie stosowanego leczenia. W badaniach przeprowadzonych w naszym kraju [10] potwierdzono, że w tych samych grupach wiekowych ogólna QoL zarówno leczonych, jak i nieleczonych farmakologicznie pacjentów z nadciśnieniem jest niższa niż osób zdrowych (ryc. 2).

Powodów niższej QoL u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym upatruje się także w specyficznej strukturze osobowości, która powoduje przeżywanie większej frustracji związanej z chorobą nadciśnieniową. Ten profil osobowości prawdopodobnie polega na skłonności do negatywnego postrzegania swojej sytuacji zdrowotnej i społecznej, skłonności do pesymi-

zmu, trudności w radzeniu sobie z różnymi sytuacjami (np. chorobą) czy skłonności do zachowań bierno-zależnych [13]. Należy wspomnieć, iż definicja *Health Related Quality of Life* (HRQoL) obejmuje jednocześnie wiele wymiarów zdrowia, które mogą być zaburzone u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie tylko z powodów „zdrowotnych”, ale innych, jak przyczyny społeczne czy ekonomiczne.

Jakość życia kobiet z nadciśnieniem tętniczym jest niższa niż odpowiadających im wiekiem mężczyzn [7, 10]. Dotychczas QoL kobiet była rzadko przedmiotem oddzielnej oceny w badaniach klinicznych. Interesujące jest zwrócenie uwagi na odrębności oraz cechy wspólne dotyczące poziomu ogólnej QoL kobiet i mężczyzn chorujących na pierwotne nadciśnienie tętnicze. Podobne różnice między płciami obserwuje się również w populacji osób zdrowych, a jego przyczyny są stosunkowo słabo poznane. W badaniach własnych [10], obejmujących ponad 750 kobiet w wieku 18–83 lat z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, leczonych farmakologicznie w warunkach ambulatoryjnych, stwierdzono, że ogólna jakość QoL jest niższa niż mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych (ryc. 3).

Obniżenie QoL kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie rozrodczym wynikało z upośledzenia vitalności i wzrostu poziomu lęku, a w okresie menopauzy, poza dwoma poprzednimi czynnikami, również z pogorszenia stanu zdrowia. U polskich kobiet po 60 roku życia upośledzenie QoL wynikało z pogorszenia się stanu zdrowia, nasilenia depresji i poczucia utraty kontroli nad własnym życiem [10]. Uzyskane wyniki są zgodne z danymi innych autorów wskazującymi na istotne pogarszanie się QoL u starszych kobiet chorujących na nadciśnienie tętnicze [6, 7].



Rycina 3. Porównanie jakości życia osób z nadciśnieniem tętniczym według płci i wieku (PGWB, Psychologiczny Wskaźnik Dobrego Samopoczucia) [10]

Figure 3. Quality of life in hypertensive patients in relation to gender and age (PGWB, Psychological General Well-being Index) [10]

Jednym z najbardziej istotnych czynników wpływających na poziom QoL chorych z nadciśnieniem jest wysokość ciśnienia tętniczego. Wykazano, że u osób z nadciśnieniem tętniczym wyższe wartości ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego negatywnie korelują z poziomem QoL (ryc. 4) [10]. Zależność taka występuje we wszystkich grupach wiekowych i dotyczy również izolowanego nadciśnienia skurczowego u osób w wieku podeszłym.

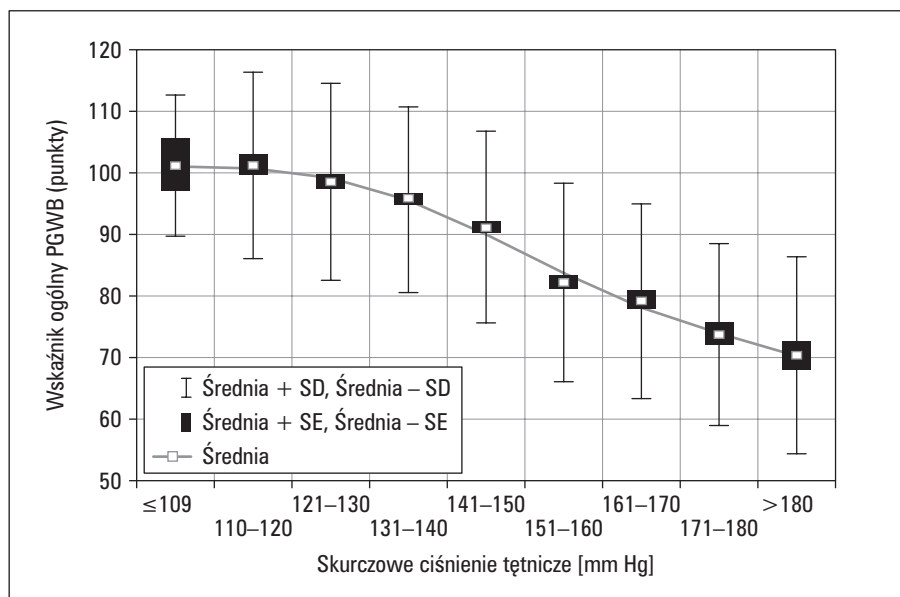
Jak wykazał Siegrist [14], obniżenie QoL życia po 40 roku życia wiąże się z większą śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, niezależnie od obecności klasycznych czynników ryzyka. Ukazały się również publikacje, w których donoszono, że osoby z wyższymi wartościami ciśnienia rozkurczowego częściej cierpią na depresję, a ponadto częściej przeżywają negatywne stany emocjonalne, głównie lęk [15, 16].

Obecnie trudno rozstrzygnąć, czy korzystny wpływ leczenia na QoL chorych zależy wyłącznie od redukcji ciśnienia tętniczego, czy może jest także szczególnym efektem stosowanych leków. W badaniu własnym [15] wartości ciśnienia tętniczego odpowiadały tylko za 17%

zmienności ogólnej QoL, ale był to jednocześnie najsilniejszy czynnik kliniczny związany z QoL. Z kolei wiadomo, że jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zmienia się wraz z liczbą stosowanych leków [7, 16]. Z dostępnych danych wynika, że QoL chorych z nadciśnieniem tętniczym jest związana przede wszystkim ze stopniem kontroli ciśnienia tętniczego. Obserwacje własne [15], a także wyniki innych autorów [7, 17] zdają się potwierdzać tę hipotezę. Należy podkreślić, że prezentowane wyniki w pełni potwierdzają wnioski z badań klinicznych [7, 15, 18] o konieczności ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego (tzn. obniżenia ciśnienia tętniczego < 140/90 mm Hg), także ze względu na poprawę QoL chorych.

Walsartan — leczenie nadciśnienia tętniczego

W efekcie osoczkowej i tkankowej blokady receptorów AT1 dla angiotensyny II przez walsartan dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Lek zalecany jest do stosowania raz dziennie, dobrze wchłania się



Rycina 4. Ogólna jakość życia a wartości skurczowego ciśnienia tętniczego pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (n = 1539) [10]

Figure 4. General quality of life and SBP in patients with essential hypertension (n = 1539) [10]

po podaniu doustnym, osiągając szczyt stężenia w osoczu po 2 godzinach [19]. Pool i wsp. [20] przeprowadzili analizę wyników dziewięciu randomizowanych, kontrolowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań klinicznych z zastosowaniem walsartanu w monoterapii u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Metaanalizą objęto 2938 osób leczonych walsartanem w dawkach 10–320 mg przez co najmniej 4 tygodnie oraz 1179 osób otrzymujących placebo. Klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego obserwowano od dawki 80 mg walsartanu, a dawka 160 mg/dobę powodowała obniżenie ciśnienia skurczowego średnio o 8,6 mm Hg, a rozkurczowego o 5,1 mm Hg. Wykazano również, że zwiększenie dawki walsartanu z 80 do 160 mg/dobę podwaja efekt hipotensyjny leku [21].

Z kolei Palatini i wsp. [22] stwierdzili, że po 12 tygodniach stosowania skojarzonego leczenia walsartanu i hydrochlorotiazynu (dobowa dawka wynosiła 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu w jednej tabletkie) w grupie 690 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym uzyskano obniżenie ciśnienia skurczowego o około 24 mm Hg, a ciśnienia rozkurczowego o około 14 mm Hg. W badaniu Val-Syst [23], obejmującym starszych chorych z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym, wykazano, że leczenie skojarzone walsartanu z hydrochlorotiazynem jest bardzo skuteczne i powoduje lepszą redukcję ciśnienia w ciągu dnia niż amlodipina. Również Neutel i Badigian [24] stosowali 80–160 mg walsartanu dziennie u pacjentów powyżej 65 roku życia z izolowanym nadciśnieniem

skurczowym i wykazali, że po 8 tygodniach leczenia ciśnienie skurczowe obniżyło się o 19,2 mm Hg, a rozkurczowe o 5,2 mm Hg. Warto dodać, że rezultaty metaanaliz wskazują na podobną skuteczność hipotensyjną monoterapii sartanami stosowanymi w równoważnych dawkach [25].

Skuteczność leczenia walsartanem w porównaniu z lekami obniżającymi ciśnienie krwi z innych klas terapeutycznych oceniano w kilku badaniach. Nie wykazano różnic między skutecznością hipotensyjną dawek 80/160 mg walsartanu dziennie a 10/20 mg lisinoprylu dziennie [26], przy mniejszej częstości kaszlu podczas stosowania walsartanu (1% vs. 8%), niż u leczonych lisinoprylem. Podobny wynik, zarówno w przypadku skuteczności hipotensyjnej, jak i częstości kaszlu podczas leczenia walsartanem i lisinoprylem uzyskano niedawno w badaniu PREVAIL [27]. Z kolei porównanie leczenia walsartanem w dawce 160 mg dziennie i enalaprylem 20 mg dziennie pozwoliło na uzyskanie niższych wartości ciśnienia tętniczego u leczonych walsartanem [28]. Wiele autorów stwierdziło porównywalną skuteczność hipotensyjną walsartanu i amlodypiny [23, 29] oraz atenololu [30].

Podsumowując uzyskane dotychczas dane dotyczące efektów hipotensyjnych walsartanu, można stwierdzić, że lek jest podobnie skuteczny w monoterapii w dawce 160 mg/dobę i w leczeniu skojarzonym w dawce 80 mg z 12,5 mg hydrochlorotiazynu na dobę [21], a ponadto zapewnia całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego [31]. Dalsze obniżenie ciśnienia można uzyskać, zwiększając dawki leku do 320 mg/dobę lub

w leczeniu skojarzonym, zwiększając dawki leków do 160 mg walsartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu na dobę [27, 30, 32, 33]. Jest to szczególnie ważne wobec sygnałów płynących z dużych badań klinicznych (*Irbesartan [Avapro®] in Diabetic Nephropathy Trial* [IDNT], *Valsartan Heart Failure Trial* [ValHeFT], *Candesartan Cilexetil [Atacand™] in Heart Failure Assessment of Reduction Mortality and Morbidity* [CHARM], *Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension* [LIFE] i *Valsartan in acute Myocardial Infarction Trial* [VALIANT]), że istotne korzyści w zakresie „twardych” punktów końcowych obserwuje się dopiero przy stosowaniu większych niż powszechnie zalecane dawki sartanów.

Walsartan — tolerancja i wpływ na jakość życia

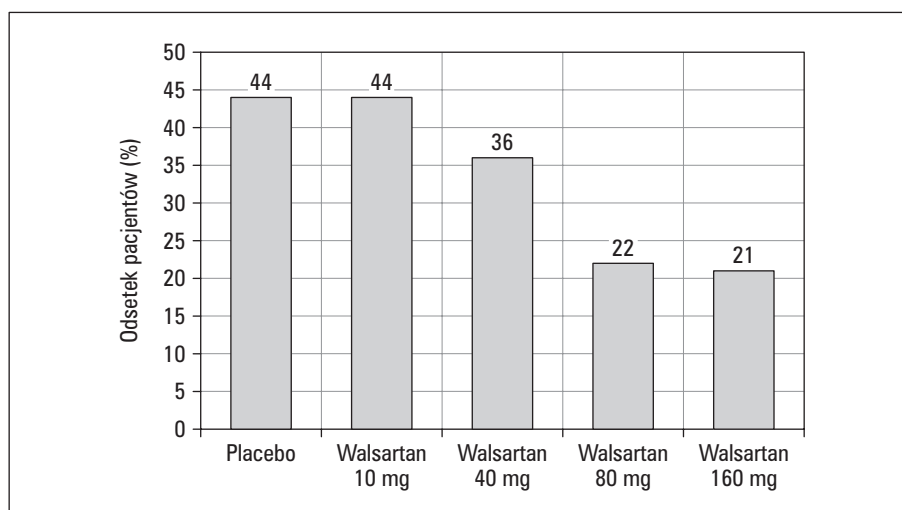
Sartany są najlepiej tolerowaną grupą leków obniżających ciśnienia tętnicze [34]. Powszechnie wiadomo, że leki tej klasy cechuje niska częstość działań niepożądanych, porównywalna z placebo [34, 35]. Antagoniści receptorów angiotensyny II są również najchętniej stosowanymi przez pacjentów lekami w długotrwałej terapii nadciśnienia tętniczego [36]. W jednym z większych badań [32] wykazano, że częstość działań niepożądanych podczas leczenia walsartanem jest podobna do ich częstości przy stosowaniu placebo lub nawet mniejsza (ryc. 5).

Dobrą tolerancję walsartanu w dawce 160 mg/dobę potwierdzono w badaniu obejmującym 367 pa-

cjentów leczonych przez rok i 259 leczonych przez 2 lata [33], a także we wcześniej cytowanym badaniu u osób starszych z izolowanym nadciśnieniem tętniczym [24]. Zestawienie najważniejszych badań oceniających częstość działań niepożądanych podczas leczenia walsartanem i innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi przedstawiono w tabeli I.

W celu zwiększenia tolerancji leczenia i poprawy współpracy pacjentów stosuje się coraz częściej połączenie dwóch leków przeciwnadciśnieniowych w jednej tabletkie. Korzyścią jest addytywny, o ile nie synergistyczny wpływ obu leków na ciśnienie tętnicze oraz zmniejszenie liczby i nasilenia działań niepożądanych na skutek stosowania mniejszych dawek obu leków [37]. Szczególnie korzystne jest połączenie antagonisty receptorów AT1 z diuretykiem w małej dawce.

Układ renina-angiotensyna-aldosteron odgrywa ważną rolę w modulowaniu funkcji kognitywnych, zwłaszcza pamięci i zdolności uczenia się, poprzez bezpośredni lub pośredni wpływ na inne neurotransmitery mózgu, głównie na acetylocholinę [39]. W kilku badaniach klinicznych potwierdzono, że niektórzy antagoniści receptorów AT1 mogą wpływać pozytywnie na funkcje kognitywne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [40, 41]. W pracy opublikowanej w 2004 roku Fogari i wsp. [28], porównując leczenie nadciśnienia tętniczego walsartanem w dawce 160 mg/dobę z enalapilem 20 mg/dobę, uzyskali lepszy efekt redukcji ciśnienia u leczonych walsartanem. W badaniu tym enalapril nie powodował jednak poprawy w zakresie funkcji kognitywnych pacjentów z nadciśnieniem, podczas gdy leczenie walsartanem wiązało się z około



Rycina 5. Odstetek pacjentów zgłaszających działania niepożądane podczas przyjmowania placebo i walsartanu we wzrastających dawkach [32]

Figure 5. Frequency of adverse events reported during treatment with placebo and walsartan in gradually increasing doses [32]

Tabela I. Występowanie działań niepożądanych podczas stosowania walsartanu i innych leków przeciwnadciśnieniowych
Table I. Adverse events reported during treatment with valsartan and other antihypertensive drugs

Porównywane leki	Dawka docelowa walsartanu	Wszystkie działania niepożądane	Kaszel	Bóle głowy	Obrzęk podudzi	Inne działania niepożądane	Pozycja piśmiennictwa
Walsartan vs. lisinopril	160 mg	4,1 vs. 9,0%	1% vs. 8%	—	—	—	26
Walsartan vs. lisinopril	160 mg	5,1 vs. 10,7%	1% vs. 7,2%	0,7% vs. 1,5%	—	0,4 vs. 0,6%	27
Walsartan vs. amlodipina	80 mg	1,5% vs. 5,5%	—	0,6% vs. 0,3%	0,6% vs. 3,2%	0,0 vs. 0,3%	22
Walsartan vs. enalapril	160 mg	6,8 vs. 12,6%	1,3% vs. 5,3%	0,3% vs. 0,5%	—	—	28
Walsartan vs. enalapril	80 mg	—	0,7% vs. 4,3%	—	—	—	38
Walsartan vs. walsartan/ /hydrochlorotiazyd vs. placebo	160 mg	15,4% vs. 18,8% vs. 25%	—	—	—	—	33

12-procentową poprawą wyników w teście pamięci ogólnej i z około 19-procentową poprawą w teście przypominania słów. Także w innym badaniu walsartan w porównaniu z enalaprem powodował istotne, korzystne zmiany w funkcjonowaniu poznawczym chorych z nadciśnieniem [42]. Antagoniści receptorów AT1 (a zwłaszcza losartan i walsartan) są zatem jak do tej pory jedyną grupą leków przeciwnadciśnieniowych wywierających korzystny wpływ na sprawność procesów kognitywnych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku średnim i starszym.

Inna ważną sferą wpływającą na QoL życia pacjentów z nadciśnieniem jest aktywność seksualna. Wiadomo, że dysfunkcje seksualne często towarzyszą nadciśnieniu tętniczemu, wpływając na poczucie ogólnego stanu zdrowia chorych i ich QoL [43–45]. Dysfunkcje seksualne występują z podobną częstością u obu płci (niektórzy autorzy donosili nawet o częstszym ich występowaniu u kobiet), mieszczącą się w przedziale 10–55% u mężczyzn i 25–63% u kobiet [46, 47]. U mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym najczęstszą formą dysfunkcji seksualnych są zaburzenia wzwodu (ED, *erectile dysfunction*). W etiologii ED dominują przyczyny organiczne (70–90% wszystkich przypadków), wśród których pierwszoplanowe miejsce zajmują — obok nadciśnienia tętniczego — cukrzyca, choroba wieńcowa i miażdżyca tętnic obwodowych [48]. Wbrew obiegowym opiniom, wielu pacjentów mimo podeszłego wieku chce utrzymać sprawność seksualną, a jak wykazują badania ponad połowa mężczyzn po 65 roku życia podejmuje aktywność seksualną, a zaburzenia tej sfery życia szczególnie dotkliwie wpływają na ogólne samopoczucie i postrzeganie stanu swojego zdrowia. Stąd zainteresowanie badaczy problematyką dysfunkcji seksualnych u pacjentów z nadciśnieniem, zwłaszcza że niektórym klasy lekom

tradycyjnie przypisuje się niekorzystny wpływ na tę sferę życia. W ostatnim czasie badania kliniczne dostarczają jednak dowodów na korzystny wpływ niektórych leków na cofanie się dysfunkcji seksualnych. Fogari i wsp. [49] wykazali zmniejszenie sprawności seksualnej u chorych na nadciśnienie leczonych atenololem w porównaniu z leczonymi lisinopremem, przy podobnej redukcji ciśnienia tętniczego. Nie tak dawno Llisteri i wsp. [50] stwierdzili poprawę sprawności seksualnej mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym leczonych losartanem. Obniżenie ciśnienia tętniczego jest więc ważnym czynnikiem prowadzącym do poprawy sprawności seksualnej mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, ale nie jest czynnikiem wystarczającym. Równie ważny wydaje się odpowiedni wybór leku.

Już dość dawno wykazano, na podstawie 6-miesięcznej obserwacji blisko 4500 mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących walsartan w dawce 80–160 mg/dobę, że postępowanie takie powoduje istotną poprawę w zakresie aktywności seksualnej badanych [51]. W tym badaniu około 75% mężczyzn dotychczas długotrwale leczonych hipotensyjnie zgłaszało występowanie istotnej dysfunkcji seksualnej (ocena na podstawie kwestionariusza IIEF-5 — *International Index of Erectile Function*). Natomiast po zmianie dotychczasowego leku na walsartan, po 6 miesiącach terapii odsetek ten zmniejszył się do 53%.

Fogari i wsp. [52] porównali wpływ 4-miesięcznego leczenia nadciśnienia tętniczego u mężczyzn walsartanem w dawce 80 mg/dobę z karwedilolem w dawce dobowej 50 mg. Autorzy stwierdzili, że ciśnienie tętnicze znormalizowało się u 48% pacjentów stosujących walsartan i u 45% leczonych karwedilolem. W tym czasie ED wystąpiła u 13,5% mężczyzn leczonych β -adrenolitykiem, u 0,9% leczonych walsartanem i u 2,5% przyjmujących placebo. Po zamianie

karwedilolu na walsartan doszło do ustąpienia ED w ciągu kolejnych 16 tygodni u wszystkich mężczyzn mających ED w czasie leczenia karwedilolem.

W innym badaniu, obejmującym 110 dotychczas nieleczonych mężczyzn z nowo rozpoznanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, bez jakichkolwiek zaburzeń sfery seksualnej, porównano wpływ walsartanu w dawce 80 mg/dobę i atenololu w dawce 50 mg/dobę na ciśnienie tętnicze, stężenie testosteronu i aktywność seksualną [30]. Po 16 tygodniach leczenia stwierdzono istotne obniżenie stężenia testosteronu i zmniejszenie aktywności seksualnej mężczyzn leczonych atenololem. Tymczasem walsartan nie wpływał na stężenie testosteronu badanych mężczyzn, nie upośledzał aktywności płciowej, zapewniając podobną redukcję ciśnienia tętniczego u badanych.

Jak niedawno donoszono, walsartan jest dobrym wyborem w leczeniu mężczyzn z nadciśnieniem i impotencją [53]. Otóż 39 mężczyzn z impotencją, mogących odbyć stosunek seksualny tylko po zastosowaniu sildenafilu, przydzielono losowo do grupy stosującej walsartan w dawce 160 mg/dobę lub lisinopril w dawce 20 mg/dobę. Po 16 tygodniach leczenia uzyskano w obu grupach podobną redukcję ciśnienia tętniczego, jednakże w grupie leczonych walsartanem 3-krotnie wzrosła liczba odbytych stosunków w porównaniu z grupą otrzymującą lisinopril ($p < 0,05$). Autorzy badania podkreślają korzystny wpływ miejscowego zahamowania działania angiotensyny II, która w ciele jamistym prącia działa naczynioskurczowo.

Ostatnie doniesienia wskazują również na korzystny wpływ walsartanu na zachowania seksualne kobiet z nadciśnieniem tętniczym [54]. We wspomnianym badaniu wzięło udział 120 seksualnie aktywnych kobiet w okresie menopauzy z nowo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym. W leczeniu stosowano walsartan w dawce 80 mg/dobę lub atenolol w dawce 50 mg/dobę, osiągając podobny efekt hipotensyjny. W odniesieniu do aktywności seksualnej badanych kobiet, walsartan powodował jej istotną poprawę (poprawa libido od +38% do +51%), a atenolol pogorszenie (spadek libido od -18% do -23%). Badanie to wskazuje na istotne znaczenie wyboru leku przeciwnadciśnieniowego w aspekcie QoL kobiet z nadciśnieniem tętniczym oraz podkreśla odmienny wpływ różnych leków na aktywność seksualną kobiet, co do tej pory nie było dostrzegane.

Podsumowanie

Walsartan, antagonistą receptorów AT1 jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym preparatem przeciwnadciśnieniowym, skutecznym, zarówno w monoter-

pii, jak i w leczeniu skojarzonym. Optymalną dawką początkową leku jest 160 mg/dobę lub połączenie 80 mg walsartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazynu. Częstość działań niepożądanych podczas leczenia walsartanem jest zbliżona do częstości ich występowania przy stosowaniu placebo. Walsartan powoduje zadowalającą, całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, bez niekorzystnych efektów metabolicznych. Natomiast wywiera wiele korzystnych efektów na QoL pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: głównie poprawia sprawność funkcji kognitywnych, a także aktywność seksualną, zarówno mężczyzn, jak i kobiet.

Streszczenie

Jednym z warunków skutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego jest uzyskanie równowagi pomiędzy kontrolą ciśnienia, redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego a tolerancją zastosowanego leczenia i jego wpływem na jakość życia chorych. Wykazano, że jakość życia chorych z nadciśnieniem tętniczym jest niższa niż osób zdrowych, a ponadto niższa u kobiet niż mężczyzn. Wdrożenie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego powinno przyczynić się do długotrwałej poprawy jakości życia, co pozwala na utrzymanie dobrej współpracy pacjenta w czasie leczenia. Jedną z klas leków przeciwnadciśnieniowych bardzo dobrze tolerowanych przez pacjentów są antagoniści receptora angiotensyny II. Pośród nich walsartan jest lekiem bezpiecznym i skutecznym, zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym. Walsartan powoduje całodobową kontrolę ciśnienia tętniczego, bez istotnych działań niepożądanych. Przyczynia się również do poprawy funkcjonowania w zakresie ważnych sfer życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, co prowadzi do poprawy jakości życia, zarówno mężczyzn, jak i kobiet.

słowa kluczowe: nadciśnienie, walsartan, tolerancja, jakość życia

Nadciśnienie Tętnicze 2005, tom 9, nr 6, strony 415–424.

Piśmiennictwo

- Hajjar I., Kotchen T.A. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Ranegas J.R. i wsp. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–2369.
- Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P. i wsp. Arterial hypertension in Poland in 2002. *J. Hum. Hypertens.* 2004; 18: 557–562.

4. Klocek M. Badanie jakości życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Nadciśnienie Tętnicze* 1998; 3: 176–184.
5. Wiklund I.K. Hypertension. W: Spilker B. (red.). *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996: 893–902.
6. Battersby C., Hartlery K., Fletcher A.E. i wsp. Quality of life in treated hypertension: a case-control community based study. *J. Hum. Hypertens.* 1995; 9: 854–859.
7. Roca-Cusachs A., Dalfo A., Badia X., Aristegui I., Roset M. Relation between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1913–1919.
8. Mena-Martin F.J., Martin-Escudero J.C., Simal-Blanco F., Carretero-Ares J.L., Arzuza-Mouronte D., Herreros-Ternandez V. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1283–1289.
9. Bardage C., Isacson D.G.L. Hypertension and health-related quality of life: an epidemiological study in Sweden. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 172–181.
10. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Część I: Wpływ czynników socjodemograficznych. *Przegl. Lek.* 2003; 60: 92–100.
11. Erickson S.R., Williams B.C., Gruppen L.D. Perceived symptoms and health-related quality of life reported by uncomplicated hypertensive patients compared to normal controls. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15: 539–548.
12. Dimenas E.S., Wiklund I.K., Dahlof C.G., Lindvall K.G., Olofsson B.K., De Faire U.H. Differences in the subjective well-being and symptoms of normotensive, borderline hypertensives and hypertensives. *J. Hypertens.* 1989; 7: 885–890.
13. Jonas B.S., Lando J.F. Negative affect as a prospective risk factor for hypertension. *Psychosom. Med.* 2000; 62: 188–196.
14. Siegrist J. Impaired quality of life as a risk factor in cardiovascular disease. *J. Chron. Disease* 1987; 40: 571–178.
15. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Jakość życia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Część II: Wpływ czynników klinicznych. *Przegl. Lek.* 2003; 60: 101–106.
16. Anderson R.T., Hogan P., Appel L., Rosen R., Shumaker S.A. Baseline correlates with quality of life among men and women with medication-controlled hypertension. The trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997; 45: 1080–1085.
17. Boissel J.P., Collet J.P., Lion L. i wsp. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. The OCAPI Study Group. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1059–1067.
18. Wiklund I.K., Halling K., Ryden-Bergsten T., Fletcher A. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Pressure* 1997; 6: 357–364.
19. Markham A., Goa K.L. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54: 299–311.
20. Pool J., Oparil S., Hedner T., Glazer R., Oddou-Stock P., Hester A. Dose-responsive antihypertensive efficacy of valsartan, a new angiotensine II-receptor blocker. *Clin. Ther.* 1998; 20: 1106–1114.
21. Verdecchia P., Angeli F. Assessment of the optimal daily dose of valsartan in patients with hypertension, heart failure, or both. *Clin. Ther.* 2004; 26: 460–472.
22. Palatini P., Malacco E., Fogari R. i wsp. A multicenter, randomized double-blind study of valsartan/hydrochlorothiazide combination versus amlodipine in patients with mild to moderate hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1691–1696.
23. Palatini P., Mugellini A., Spagnuolo V. i wsp. Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine alone or in combination with a low-dose diuretic in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-Syst Study). *Blood Pres. Monit.* 2004; 9: 91–97.
24. Neutel J.M., Bedigian M.P. Efficacy of valsartan in patients aged > 65 years with systolic hypertension. *Clin. Ther.* 2000; 22: 961–969.
25. Hansson L. The relationship between dose and antihypertensive effect of different AT1-receptor blockers. *Blood Pressure* 2001; 10: 33–39.
26. Black H.R., Graff A., Shute D. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy, tolerability, and safety compared with angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 483–489.
27. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. i wsp. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the blood pressure reduction and tolerability of valsartan in comparison with lisinopril (PREVAIL) study. *Clin. Ther.* 2004; 26: 855–865.
28. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 59, 863–868.
29. Malacco E., Vari N., Capuano V., Spagnuolo V., Borgnino C., Palatini P. A randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group comparison of valsartan and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Val-Syst Study. *Clin. Ther.* 2003; 25: 2765–2780.
30. Fogari R., Preti P., Derosa G. i wsp. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002; 58: 177–180.
31. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. i wsp. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003; 42: 283–290.
32. Pool J., Glazer R., Chiang Y-T., Gatlin M. Dose-response efficacy of valsartan, a new angiotensine II-receptor blocker. *J. Hum. Hypertens.* 1999; 13: 275–281.
33. Hall J., Marbury T., Gray J. i wsp. Long term safety, tolerability and efficacy of valsartan: results from one and two year trials. *J. Clin. Res.* 1998; 1: 147–159.
34. Neutel J.M. Safety and efficacy of angiotensin II receptor antagonists. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 13–17.
35. Biswas P.N., Wilton L.V., Shakir S.W. The safety of valsartan: results of a postmarketing surveillance study on 12 881 patients in England. *J. Hum. Hypertens.* 2002: 795–803.
36. Esposti L.D., Di Martino M., Saragoni S., Sgreccia A., Bud S., Esposti E.D. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: and how long patients remain on various antihypertensive therapy. *J. Clin. Hypertens.* 2004; 6: 76–82.
37. Meredith P.A. Angiotensin II receptor antagonists alone and combined with hydrochlorothiazide: potential benefits beyond the antihypertensive effect. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2005; 5: 171–183.
38. Holwerda N.J., Fogari R., Angeli P. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril. *J. Hypertens.* 1996; 14: 1147–1151.

39. Culman J., Blume A., Gohlke P., Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: possible therapeutic implications for AT1-receptor blockers. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 64–70.
40. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. i wsp. Influence of losartan and atenolol on cognitive function in very elderly hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17: 781–785.
41. Tedesco M.A., Ratti G., Mannella S. Comparison of losartan and atenolol on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 1130–1134.
42. Mugellini A., Preti P., Marasi G., Fogari E., Rinaldi A., Fogari R. Influence of valsartan and enalapril on cognitive function in elderly hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 27A.
43. Burchardt M., Burchardt T., Anastasiadis A.G. i wsp. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension. *Intern. J. Impot. Res.* 2001; 13: 276–281.
44. Jensen J., Lendorf A., Stimpel H., Frost J., Ibsen H., Rosenkilde P. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12: 271–275.
45. Klocek M., Rajzer M., Kawecka-Jaszcz K. Występowanie zaburzeń wzrodu u mężczyzn z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 3: 181–189.
46. Laumann E.O., Paik A., Rosen R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537–544.
47. Spector I.P., Carey M.P. Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. *Arch. Sex. Behav.* 1990; 19: 389–408.
48. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. i wsp. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 175–181.
49. Fogari R., Zoppi A., Corradi L., Mugellini A., Poletti L., Lusardi P. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril and atenolol: a cross-over study. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 1244–1247.
50. Llisterri J.L., Lozano Vidal J.V., Aznar Vicente J. i wsp. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 336–341.
51. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Pressure Supplement* 2003; 2: 29–34.
52. Fogari R., Zoppi A., Poletti L., Marasi G., Mugellini A., Corradi L. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 27–31.
53. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. i wsp. Different effect of valsartan and lisinopril on sildenafil use in hypertensive men with erectile dysfunction. *J. Hypertens.* 2002; 20 (supl. 4): S239.
54. Fogari R., Preti P., Zoppi A. i wsp. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 77–81.