

Ocena i porównanie skuteczności i tolerancji walsartanu (Vanatex) stosowanego w monoterapii i w połączeniu z hydrochlorotiazydem (Vanatex HCT) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym I stopnia

Evaluation and comparison of antihypertensive effect and tolerance of valsartan (Vanatex) alone and in combination with hydrochlorothiazide (Vanatex HCT) in patients with I grade arterial hypertension

Summary

Background Angiotensin receptor blockers (ARBs) are one of the five groups of antihypertensive agents recommended by the ESH/ESC as a first line pharmacotherapy of arterial hypertension and valsartan has a good reputation among these. ARB with thiazide diuretic is a preferred combination of antihypertensive drugs. The antihypertensive effect and tolerance of valsartan alone (Vanatex) and in combination with hydrochlorothiazide (Vanatex HCT) was evaluated in our trial.

Material and methods 82 hypertensive patients, who were not treated in the last 3 months were qualified for the trial. Every participant was given the 80 mg daily dose of valsartan. 4 weeks later patients with blood pressure exceeding 140/90 in office measurement were randomly subdivided into two groups, where valsartan dose was doubled or hydrochlorothiazide 12.5 mg dose was added. After another 4 weeks antihypertensive effect and tolerance were evaluated.

Results In a whole study population the antihypertensive effect of 11.3/9.3 mm Hg was obtained, i.e. 10.6/11.1 mm Hg in Vanatex 80 group, 11.3/8.0 mm Hg in Vanatex 160 group

and 12.0/8.6 mm Hg in Vanatex HCT group. Significant reduction of blood pressure during the day and night was also proved in 24 hour ambulatory blood pressure monitoring, which was carried out at the beginning and the end of the trial. Blood pressure control was obtained in 44% of all participants. No adverse effects were observed.

Conclusion Valsartan (Vanatex) in monotherapy 80 and 160 mg daily and in combination with hydrochlorothiazide 12.5 mg (Vanatex HCT) shows a desirable antihypertensive effect, both during the day and the night. It is good to start the monotherapy with Vanatex 80 mg daily. When a more effective therapy is needed adding a hydrochlorothiazide is more efficient (BP normalization in 58% of cases) than doubling the valsartan dose (BP normalization in 38% of cases).
key words: hypertension, valsartan, hydrochlorothiazide
Arterial Hypertension 2013, vol. 17, no 4, pages: 322–331

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel./faks: (61) 854–90–90
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Antagoniści receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blockers*) stanowią jedną z pięciu grup leków zalecanych w najnowszych wytycznych

Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) w pierwszorazowej terapii nadciśnienia tętniczego, a ich połączenia z diuretykami tiazydowymi należą do preferowanych dwulekowych schematów hipotensyjnych [1]. Ich przydatność w terapii hipotensyjnej została udowodniona w wielu dużych wieloośrodkowych badaniach klinicznych, między innymi VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension*), ONTARGET. Walsartan ma w tej grupie ugruntowaną pozycję. Jednocześnie wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku i ESH/ESC z roku 2013 zalecają u pacjentów z NT I stopnia rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od monoterapii, a w razie niedostatecznej skuteczności — podwojenie dawki leku lub zastosowanie terapii skojarzonej, przy czym preferowane jest w takiej sytuacji zastosowanie leku złożonego. Według metaanalizy Walda i wsp. [2] ten drugi wybór intensyfikacji terapii hipotensyjnej jest skuteczniejszy.

Obecnie dostępnych jest w Polsce wiele preparatów walsartanu oraz jego forma skojarzona z diuretykiem tiazydowym w preparacie złożonym. Mimo że przeprowadzono badania biorównoważności z preparatem referencyjnym z udziałem wszystkich tych preparatów, ich skuteczność hipotensyjna w badaniach klinicznych może być różna.

W badaniu będącym przedmiotem niniejszego opracowania oceniano skuteczność hipotensyjną i tolerancję walsartanu (preparat Vanatex) w monoterapii i w połączeniu z hydrochlorotiazylem (preparat Vanatex HCT). Efekt hipotensyjny oceniano na podstawie pomiarów gabinetowych ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*), a także 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*).

Material i metody

Do badania włączono 82 chorych z nadciśnieniem tętniczym nowo wykrytym lub nieleczonym przez okres co najmniej 3 miesięcy. Uczestnicy byli rekrutowani w maju i czerwcu 2013 roku spośród pacjentów Kliniki Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania:

- wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu;
- wiek 25–70 lat;

- nadciśnienie tętnicze łagodne nieleczone przez okres co najmniej 3 miesięcy [skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) 140–159 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic blood pressure*) 90–99 mm Hg] rozpoznane według kryteriów wytycznych ESH/ESC 2013;

- łączne ryzyko sercowo-naczyniowe oszacowane jako duże według kryteriów wytycznych ESH/ESC 2013.

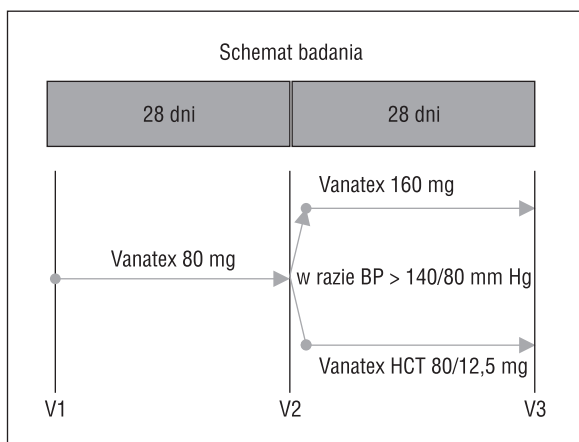
Kryteria wyłączenia stanowiły:

- nadciśnienie tętnicze wtórne;
- nadciśnienie białego fartucha;
- niestabilna choroba wieńcowa i przebyty zawał mięśnia sercowego;
- współistnienie innych chorób, takich jak: kardiomiopatie i wady zastawkowe, niewydolność skurczowa serca (pacjenci z frakcją wyrzutową < 40%), nowotwory złośliwe, marskość wątroby, niewydolność nerek, choroby neurologiczne i psychiczne;
- wywiad w kierunku uzależnienia od alkoholu, leków;
- kobiety w wieku rozrodczym planujące ciążę (kobiety podczas każdej wizyty zobowiązane były do wykonania testu ciążowego metodą paskową);
- migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu utrudniające wiarygodny automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego;
- trudno wyczuwalne tętno nad tętnicą szyjną lub udową;
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych:
 - aktywność reninowa osocza (ARO) > 6,9 ng/ml/godz.,
 - potas < 3,5 mmol/l lub > 5,5 mmol/l,
 - kreatynina > 1,2 mg/dl,
 - hemoglobina < 7,4 mmol/l,
 - płytki krwi < 150 tys./l,
 - krwinki czerwone < 3,9 mln/ μ l,
 - krwinki białe < 3,6 i > 10 tys./l.

Obecność któregokolwiek z wyżej wymienionych kryteriów powodowała wyłączenie pacjenta z uczestnictwa w badaniu.

Wszyscy pacjenci po uzyskaniu wyczerpujących informacji dotyczących badania (forma ustna i pisemna) wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Uczestnicy włączeni do badania w ciągu 8 tygodni odbyli 3 wizyty, zgodnie z założonym schematem leczenia (ryc. 1).

Podczas pierwszej wizyty (V1), kwalifikacyjnej, pacjent został poinformowany o planie badania, zapoznany z jego warunkami i poproszony o wyrażenie pisemnej zgody na dobrowolny udział w programie. Przeprowadzono dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, obliczono wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) oraz stosunek obwodu talii do bioder (WHR, *waist to hip ratio*). Przepro-



Rycina 1. Schemat wizyt i dawkowania leków w trakcie badania
Figure 1. The scheme of appointments and drug doses during the study

wadzone 3-krotny pomiar BP sfigmomanometrem automatycznym po 15 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej, który stanowił podstawę zakwalifikowania pacjenta do badania. Pomiarów ciśnienia dokonywano za pomocą elektronicznego aparatu OMRON 705-IT. Model ten uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oceny według Amerykańskiego Towarzystwa na rzecz Rozwoju Aparatury Medycznej (AAMI, *Association for the Advancement of Medical Instrumentation*) oraz Brytyjskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego (BSH, *British Hypertension Society*).

Pierwotnie dokonywano pomiaru BP na obu kończynach górnych i do dalszych pomiarów wybierano ramię, na którym wartość ciśnienia była wyższa. Wartość BP określano jako średnią z trzech kolejnych pomiarów wykonanych co 2 minuty. Najczęściej stosowano standardowy mankieta z poduszką gumową szerokości 12 cm i długości 35 cm, ale również sporadycznie dobierano inny mankieta odpowiedni do grubego lub szczupłego ramienia.

Następnie wykonywano następujące badania laboratoryjne: morfologię krwi obwodowej, oznaczenie stężenia jonów Na, K, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), aktywności aminotransferaz alaninowej (AIAT) i asparaginianowej (AspAT), lipidogram (cholesterol całkowity i z podziałem na frakcję HDL i LDL oraz trójglicerydy). Badania laboratoryjne wykonano w Centralnym Laboratorium Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Morfologię krwi oznaczano w analizatorze ABX Penta 120, a badania biochemiczne w analizatorze Dimension XPand Plus firmy Dade Behring.

Oceniano samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6. Następnie do badania 24-godzinnego ABPM używano aparatu 2430TM firmy A&D. Model ten uzyskał rekomendację ESH po spełnieniu kryteriów oceny według AAMI oraz BHS. Pomiar rozpoczynano między godziną 08.00 a 10.00. Badania wykonywano tylko w dni robocze. Po założeniu aparatu ABPM pacjent opuszczał klinikę z zaleceniami powrotu do swojej normalnej aktywności życiowej i zawodowej. Pacjentom zalecano również, aby udawali się na spoczynek nocny między godziną 22.00 a 23.00 i wstawali w godzinach 6.00–7.00. Uzyskane dane przetwarzano za pomocą programu komputerowego dołączonego do aparatu. Przy wczytywaniu wyników z aparatu ABPM do komputera pory czuwania i snu zapisywano jednak indywidualnie.

Częstotliwość pomiarów w przedziale dziennym ustawiona była co 15 minut, natomiast w przedziale nocnym — co 30. Poinformowano pacjentów, by podczas pomiaru prostowali ramię, na którym jest mierzone BP. Do końcowej analizy statystycznej przyjęto tylko te zapisy, w których uzyskano powyżej 90% ważnych pomiarów. Analizę statystyczną profilu dobowego BP dokonywano po wykluczeniu pomiarów błędnych.

Jako pomiary błędne uznano, zgodnie z obowiązującymi normami, badania, w których:

- SBP było wyższe niż 240 mm Hg lub było niższe niż 50 mm Hg;
- DBP było wyższe niż 140 mm Hg lub niższe niż 40 mm Hg;
- amplituda ciśnienia była niższa niż 10% wartości SBP.

Na podstawie pomiarów ABPM określano następujące parametry: 24-godzinne SBP, 24-godzinne DBP, SBP w stanie czuwania, DBP w stanie czuwania, SBP w czasie snu, DBP w czasie snu. Obowiązujące normy dla ABPM przyjęte według ESH/ESC 2013 są niższe niż dla pomiarów tradycyjnych (doba < 130/80 mm Hg, dzień < 135/85 mm Hg, noc < 120/70 mm Hg).

Pacjent po opuszczeniu gabinetu wracał do swoich normalnych zajęć. Następnego dnia rano ponownie zgłaszał się na badania.

Podczas drugiego dnia wizyty zdejmowano aparat do 24-godzinnego pomiaru BP; odczytywano, drukowano oraz interpretowano wynik. Ponadto zapoznano pacjenta z wynikami badań dnia poprzedniego oraz włączano preparat Vanatex w dawce 80 mg.

Po 4 tygodniach aktywnego leczenia odbywała się kolejna wizyta (V2) mająca na celu ocenę kontroli BP. Przeprowadzono badania podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar BP. W przypadku braku dobrej kontroli BP (> 140/90 mm Hg) pacjent był

randomizowany do podania podwójnej dawki preparatu Vanatex (160 mg) lub leku złożonego Vanatex HCT 80/12,5 mg, zaś w przypadku dobrej kontroli BP pacjent nadal otrzymywał Vanatex w dawce 80 mg. Oceniano także samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6.

Trzecia wizyta (V3) odbywała się po kolejnych 4 tygodniach aktywnego leczenia hipotensyjnego. Przeprowadzono badania podmiotowe, przedmiotowe oraz 3-krotny pomiar BP. Następnie przeprowadzono następujące badania laboratoryjne: morfologię, oznaczenie stężenia jonów Na, K, mocznika, kreatyniny, kwasu moczowego, glukozy, białka C-reaktywnego oznaczonego metodą o dużej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*), ALAT, AspAT oraz lipidogram. Oceniano samopoczucie pacjenta w skali od 1 do 6. Następnie zakładano aparat do ABPM. Pacjent po opuszczeniu gabinetu wracał do swoich normalnych zajęć. Następnego dnia rano ponownie zgłaszał się na badania.

Wyniki

Do badania włączono 82 pacjentów. Wszyscy uczestnicy ukończyli cały schemat badania i ich wyniki zostały poddane analizie statystycznej. Charakterystykę głównych parametrów grupy badanej przedstawiono w tabeli I.

W czasie pierwszej wizyty średnie BP w pomiarach gabinetowych wyniosło $150,8 \pm 2,9/90,9 \pm 3,5$ mm Hg. Podczas drugiej wizyty było istotnie niższe i wynosiło $144,5 \pm 3,3/85,2 \pm 5,5$ mm Hg ($p < 0,001$). Z kolei podczas trzeciej wizyty zanotowano dalszy spadek BP w pomiarach gabinetowych do wartości $139,5 \pm 4,1/81,6 \pm 2,6$ mm Hg ($p < 0,001$). U 44% uczestników badania wartość BP wynosiła poniżej 140/90 mm Hg, w tym u 37% w grupie przyjmującej Vanatex w dawce 80 mg, 38% w grupie przyjmującej Vanatex w dawce 160 mg i 58% w grupie osób otrzymujących Vanatex HCT.

Przez 4 tygodnie po pierwszej wizycie wszyscy pacjenci otrzymywali walsartan w dawce 80 mg na dobę. U 30 osób z najlepszą kontrolą BP w czasie drugiej wizyty pozostawiono walsartan w najmniejszej dawce, natomiast pozostałe 52 osoby randomizowano po równo do grupy przyjmującej walsartan 160 mg lub walsartan 80 mg z hydrochlorotiazylem 12,5 mg. Podczas drugiej wizyty u pacjentów z grupy przyjmującej 80 mg walsartanu średnie SBP było o 5,4 mm Hg niższe ($p < 0,001$) niż w grupie osób zakwalifikowanych do intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Natomiast w czasie trzeciej wizyty różnice tych wartości mieściły się w przedziale poni-

Tabela I. Charakterystyka badanej populacji

Table I. Baseline characteristics of the study group

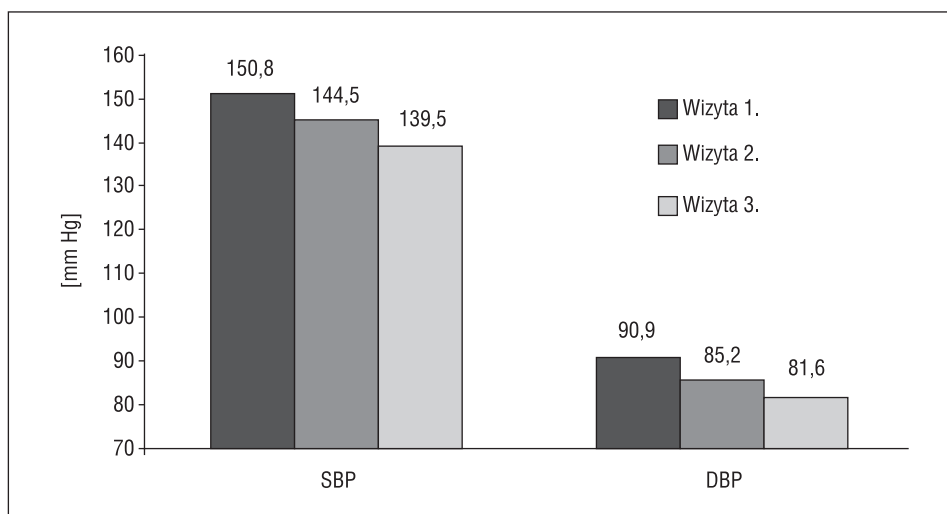
Wiek	45,5 ± 6,2
Wzrost [cm]	178,3 ± 6,4
Masa ciała [kg]	90,6 ± 7,0
Obwód talii [cm]	104,8 ± 4,3
Obwód bioder [cm]	100,7 ± 4,2
BMI [kg/m ²]	28,4 ± 1,2
WHR [cm/cm]	1,04 ± 0,01
SBP [mm Hg]	150,8 ± 2,9
DBP [mm Hg]	90,9 ± 3,5

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist to hip ratio*) — stosunek obwodu talii do bioder; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze

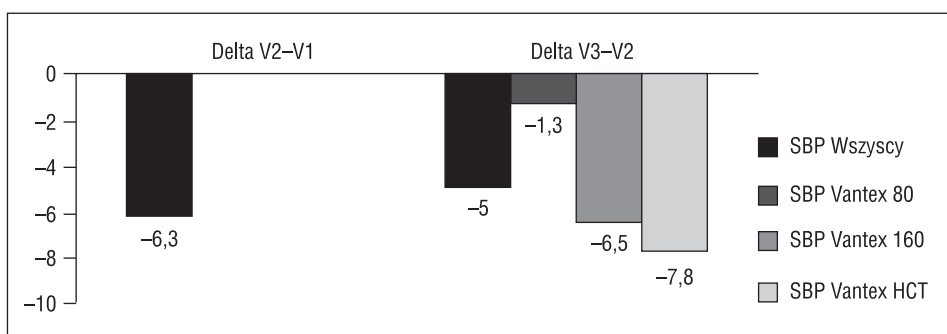
żej statystycznej istotności ($p = 0,21$): u pacjentów otrzymujących 80 mg walsartanu — $139,8 \pm 3,5$ mm Hg, 160 mg walsartanu — $140,1 \pm 4,2$ mm Hg, zaś walsartan z hydrochlorotiazylem 80/12,5 mg — $138,6 \pm 4,5$ mm Hg. Średnie DBP u pacjentów z grupy pozostającej na walsartanie 80 mg było o 6,2 mm Hg niższe ($p < 0,001$) niż w grupie osób zakwalifikowanych do intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Podczas trzeciej wizyty różnica była już dużo niższa, choć nadal istotna statystycznie ($p < 0,001$): wartość DBP u pacjentów pozostających na walsartanie 80 mg wynosiła $80,4 \pm 1,6$ mm Hg, walsartanie 160 mg — $82,4 \pm 2,0$ mm Hg, zaś na walsartanie 80 mg z hydrochlorotiazylem 12,5 mg — $82,2 \pm 3,5$ mm Hg (ryc. 2, 3, tab. II).

Pacjenci pozostający na walsartanie 80 mg w ciągu pierwszych 4 tygodni terapii uzyskali efekt hipotensyjny $9,4/9,2$ mm Hg ($p < 0,001$), a po kolejnych 4 tygodniach BP obniżyło się już nieistotnie o kolejne $1,3/0,9$ ($p = 0,15$). Natomiast pacjenci otrzymujący Vanatex w dawce 160 mg, którzy po pierwszych 4 tygodniach stosowania preparatu Vanatex w dawce 80 mg, uzyskali efekt hipotensyjny $4,8$ ($p < 0,001$)/ $1,8$ ($p = 0,052$) mm Hg, po 4 tygodniach intensywniejszego leczenia uzyskali istotne statystycznie obniżenie BP o kolejne $6,5/4,2$ mm Hg ($p < 0,001$). Pacjenci z grupy Vanatex HCT, którzy przez pierwsze 4 tygodnie otrzymywali Vanatex w dawce 80 mg uzyskali efekt hipotensyjny $4,2$ ($p < 0,001$)/ $4,4$ ($p = 0,0054$) mm Hg, po 4 tygodniach intensywniejszego leczenia uzyskali istotne statystycznie obniżenie BP o kolejne $7,8/4,1$ mm Hg ($p < 0,001$).

Podsumowując, w ciągu trwania badania w całej badanej populacji uzyskano efekt hipotensyjny $11,3/9,3$ mm Hg, w grupie przyjmującej Vanatex w dawce 80 mg — $10,6/11,1$ mm Hg, w grupie otrzymującej go w dawce 160 mg — $11,3/8,0$ mm Hg,



Rycina 2. Średnie wartości ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w całej badanej grupie na kolejnych wizytach
Figure 2. Mean values of the office systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure in the study group on each appointment



Rycina 3. Średnie zmiany ciśnienia skurczowego (SBP) w pomiarach gabinetowych między kolejnymi wizytami
Figure 3. Mean changes of the values of the office systolic (SBP) blood pressure between each appointment

Tabela II. Średnie wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych w poszczególnych grupach podczas kolejnych wizyt

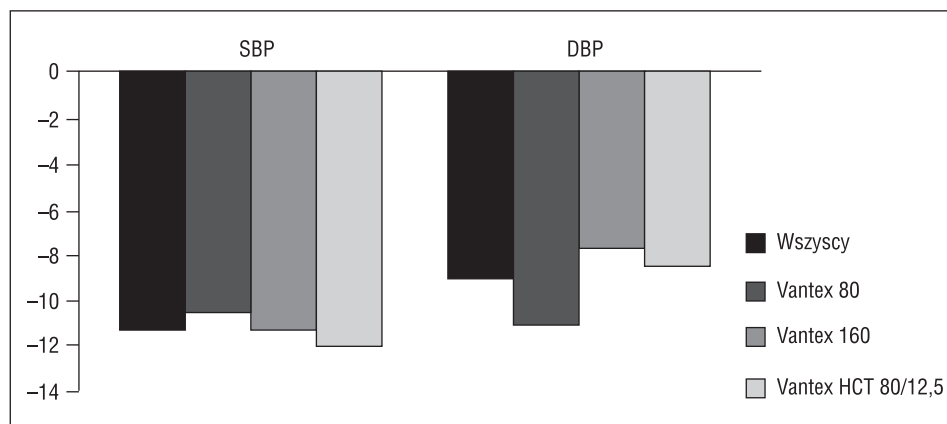
Table II. Mean office blood pressure in each group on each appointment

Pomiary gabinetowe	Grupa	V1	V2	V3
SBP	Wszyscy pacjenci	150,8 ± 2,9	144,5 ± 3,3	139,5 ± 4,1
	Vanatex 80 mg	150,5 ± 2,9	141,1 ± 1,4	139,8 ± 3,5
	Vanatex 160 mg	151,4 ± 2,6	146,6 ± 2,2	140,1 ± 4,2
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	150,6 ± 3,2	146,4 ± 2,6	138,6 ± 4,5
DBP	Wszyscy	90,9 ± 3,5	85,2 ± 5,5	81,6 ± 2,6
	Vanatex 80 mg	91,5 ± 3,1	81,3 ± 1,4	80,4 ± 1,6
	Vanatex 160 mg	90,4 ± 3,8	88,6 ± 3,3	82,4 ± 2,0
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	90,7 ± 3,2	86,3 ± 7,3	82,2 ± 3,5

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; V1 — pierwsza wizyta; V2 — druga wizyta; V3 — trzecia wizyta

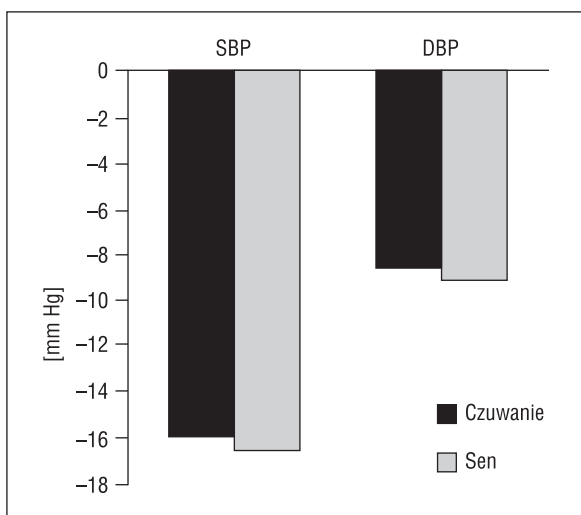
a w grupie, której podawano Vanatex HCT — 12,0/8,6 mm Hg. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami ($p > 0,1$) (ryc. 4).

Redukcja BP została również potwierdzona w 24-godzinnym ABPM wykonywanym w trakcie pierwszej i trzeciej wizyty. Istotne obniżenie SBP



Rycina 4. Zmiany ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych podczas całego badania w poszczególnych grupach

Figure 4. Changes of the office BP during the study in each group



Rycina 5. Zmiany ciśnienia skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w pomiarach ABPM między pierwszą a trzecią wizytą

Figure 5. Changes of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure in ABPM during the study

i DBP nastąpiło zarówno w stanie czuwania $152,0 \pm 8,8/90,2 \pm 7,4$ mm Hg *v.* $136,0 \pm 6,6/81,8 \pm 5,6$ mm Hg ($p < 0,001$), jak i w czasie snu z $132,0 \pm 13,86/76,3 \pm 8,9$ *v.* $115,1 \pm 10,6/67,2 \pm 7,3$ mm Hg (ryc. 5).

W trakcie analizy zaobserwowano, że mimo początkowego braku różnic w gabinetowych pomiarach ciśnienia między grupami w trakcie pierwszej wizyty, uwidoczniły się one później między pacjentami, u których pozostawiono dawkę 80 mg, a tymi, którzy podlegali intensyfikacji leczenia ($p = 0,33$ dla SBP i $p = 0,25$ dla DBP). W grupie, która w połowie badania podlegała intensyfikacji leczenia, odnotowano istotnie statystycznie wyższe SBP w stanie czuwania $153,5 \pm 9,1$ *v.* $149,5 \pm 7,8$ mm Hg ($p < 0,025$), jak i w czasie snu $135,4 \pm 14,3$ *v.* $125,9 \pm 10,9$ ($p < 0,005$). Podczas trzeciej wizyty różnice w pomiarach ABPM były już

nieistotne statystycznie, zarówno w okresie czuwania $135,0 \pm 4,7$ *v.* $136,5 \pm 7,4$ mm Hg ($p > 0,1$), jak i snu $112,8 \pm 9,2$ *v.* $116,5 \pm 11,2$ mm Hg ($p > 0,1$) (tab. III).

W ciągu 8 tygodni badania obniżyło się ciśnienie tętna zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Całodobowe średnie ciśnienie tętna spadło średnio o 7,8 mm Hg ($p < 0,001$) w całej badanej populacji, w grupie stosującej Vanatex w dawce 80 mg o 7,5 mm Hg ($p < 0,001$), w grupie otrzymującej Vanatex w dawce 160 mg o 9,9 mm Hg ($p < 0,001$), z kolei w grupie leczonej preparatem Vanatex HCT — o 6,1 mm Hg ($p < 0,001$).

Nie zaobserwowano zmian w ocenie samopoczucia uczestników badania (w skali 1–6). Podczas pierwszej wizyty swoje samopoczucie na 5 ocenili 81 spośród 82 pacjentów, a 1 ocenił je na 6. W czasie drugiej wizyty wszyscy pacjenci ocenili swoje samopoczucie na 5, natomiast w czasie trzeciej rozkład ocen był taki sam jak na pierwszej (tab. IV).

Uczestników badania szczegółowo wypytywano o odczuwane działania niepożądane w trakcie drugiej i trzeciej wizyty. Żaden z nich nie zgłosił takiego faktu.

Dyskusja

W wielu badaniach porównywano działanie ARB w monoterapii lub w połączeniu z hydrochlorotiazylem. W badaniu Fogariego i wsp. [3] po 4 tygodniach monoterapii walsartanem w dawce 160 mg lub olmesartanem w dawce 20 mg u pacjentów, u których nie uzyskano normalizacji BP, włączano dodatkowo 12,5 mg hydrochlorotiazylem. Pacjenci leczeni preparatem złożonym na bazie walsartanu mieli istotnie większe spadki BP w ABPM w ciągu całej doby, w ciągu dnia i w ciągu nocy niż chorzy otrzymujący preparat złożony z olmesartanu i hydrochlorotiazylem. Liczba działań niepożądanych była podobna w obu bada-

Tabela III. Średnie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) w ciągu całej doby, czuwania i snu mierzone metodą ABPM. Podano istotność statystyczną różnic pomiędzy wizytami**Table III.** Mean systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure in ABPM in 24-hour, daily and nocturnal analysis. The p-values of statistical significance of the differences are given

Parametr	Grupa	V1	V3	p
SBP 24 h	Wszyscy	146,9 ± 9,1	131,3 ± 5,4	< 0,001
	Vanatex 80 mg	144,2 ± 7,1	129,9 ± 4,0	< 0,001
	Vanatex 160 mg	149,7 ± 7,5	131,4 ± 5,1	< 0,001
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	147,4 ± 11,7	133,0 ± 6,7	< 0,001
DBP 24 h	Wszyscy	86,8 ± 6,1	79,0 ± 5,9	< 0,001
	Vanatex 80 mg	85,7 ± 6,1	78,9 ± 5,8	< 0,001
	Vanatex 160 mg	87,0 ± 5,2	78,7 ± 5,5	< 0,001
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	87,7 ± 7,1	79,4 ± 6,6	< 0,001
SBP w stanie czuwania	Wszyscy	152,0 ± 8,8	136,0 ± 6,6	< 0,001
	Vanatex 80 mg	149,5 ± 7,8	135,0 ± 4,7	< 0,001
	Vanatex 160 mg	152,8 ± 10,5	136,1 ± 7,1	< 0,001
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	154,1 ± 7,7	136,9 ± 7,7	< 0,001
DBP w stanie czuwania	Wszyscy	90,2 ± 7,4	81,8 ± 5,6	< 0,001
	Vanatex 80 mg	89,2 ± 6,3	81,8 ± 4,4	< 0,001
	Vanatex 160 mg	89,6 ± 7,3	82,2 ± 6,4	< 0,001
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	92,1 ± 8,4	81,3 ± 6,1	< 0,001
SBP podczas snu	Wszyscy	132,0 ± 13,9	115,1 ± 10,6	< 0,001
	Vanatex 80	125,9 ± 10,9	112,8 ± 9,2	< 0,001
	Vanatex 160	135,8 ± 16,2	114,1 ± 10,4	< 0,001
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	135,1 ± 12,4	118,8 ± 11,7	< 0,001
DBP podczas snu	Wszyscy	76,3 ± 8,9	67,2 ± 7,3	< 0,001
	Vanatex 80 mg	73,6 ± 9,1	65,8 ± 6,5	0,002
	Vanatex 160 mg	78,0 ± 9,3	67,0 ± 7,5	< 0,001
	Vanatex HCT 80/12,5 mg	77,9 ± 7,8	69,1 ± 8,0	< 0,001

SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; V1 — pierwsza wizyta; V2 — druga wizyta; V3 — trzecia wizyta

nych grupach. Także w badaniu Schweizera i wsp. [4] walsartan w dawce 160 mg w połączeniu z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg skuteczniej obniżał BP niż kandesartan w dawce 32 mg, również w połączeniu z 25 mg hydrochlorotiazylem [4]. W badaniu Destro i wsp. [5] porównano leczenie przez 8 tygodni walsartanem w dawce 160 mg i olmesartanem w dawce 20 mg. Zarówno walsartan, jak i olmesartan istotnie ($p < 0,001$) obniżyły BP w 24-godzinnym ABPM w ciągu całej doby. Jednak po 2 tygodniach istotnie większy efekt hipotensyjny za obserwowano w grupie otrzymującej walsartan [5].

W badaniu Oparil i wsp. [6] wykazano, że najczęściej pacjentów odpowiada na leczenie walsartanem w zakresie dawek 80–160 mg. Według wskazań producenta [7], leczenie należy zaczynać od dawki 80 mg na dobę i w razie braku zadowalającego efektu zwiększyć dawkę lub dodać lek moczopędny. Taki

schemat zastosowano w badaniu będącym przedmiotem niniejszego opracowania. Po 4 tygodniach przyjmowania walsartanu w dawce 80 mg 30 uczestników (37%) pozostało na takiej farmakoterapii wobec zadowalającego efektu hipotensyjnego, a u pozostałych osób zintensyfikowano leczenie przez podwojenie dawki walsartanu lub dodanie hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg na dobę. Po kolejnych 4 tygodniach pacjenci, u których leczenie zintensyfikowano, uzyskali podobny efekt hipotensyjny jak osoby otrzymujące niższą dawkę. Nie zaobserwowano też różnic między grupą przyjmującą większą dawkę walsartanu a grupą przyjmującą postać złożoną leku.

W badaniu VALOR [8] oceniano skuteczność hipotensyjną walsartanu w monoterapii (w dawce 160 mg) oraz w połączeniu z hydrochlorotiazylem w dawce 12,5 mg lub 25 mg. Po 8 tygodniach uzyskany efekt hipotensyjny w monoterapii wynosił 20,7/

Tabela IV. Badania laboratoryjne przeprowadzone w czasie pierwszej (V1) i trzeciej (V3) wizyty. Podano istotność statystyczną różnic pomiędzy wizytami

Table IV. Mean values of laboratory tests before and after Vanatex treatment. The p-values of statistical significance of the differences are given

Parametr	V1	V3	p
Na [mmol/l]	140,7 ± 3,8	140,7 ± 3,3	0,94
K [mmol/l]	4,59 ± 0,36	4,53 ± 0,34	0,33
Kwas moczowy [mg/dl]	4,70 ± 0,73	4,61 ± 0,49	0,27
AspAt [U/l]	22,2 ± 4,7	22,2 ± 2,99	0,82
AlAt [U/l]	19,6 ± 4,2	18,5 ± 3,5	0,07
Glukoza [mmol/l]	4,77 ± 0,41	4,59 ± 0,3	0,002
Mocznik [mmol/l]	4,30 ± 0,43	4,4 ± 0,4	0,09
Kreatynina [μ mol/l]	1,04 ± 0,65	0,97 ± 0,09	0,58
CRP [mg/l]	1,03 ± 0,16	1,02 ± 0,14	0,99
WBC [$10^9/l$]	6,47 ± 0,75	6,34 ± 0,51	0,025
RBC [$10^{12}/l$]	4,61 ± 0,16	4,57 ± 0,15	0,036
HGB [mmol/l]	9,60 ± 0,67	9,49 ± 1,10	0,49
HCT [l/l]	0,44 ± 0,01	0,44 ± 0,01	0,72
PLT [$10^9/l$]	279,4 ± 46,7	287,3 ± 36,4	0,048
Chol [mmol/l]	5,27 ± 0,54	5,3 ± 0,43	0,22
TGL [mmol/l]	1,61 ± 0,22	1,69 ± 0,36	0,030
LDL [mmol/l]	3,41 ± 0,27	3,45 ± 0,25	0,08
HDL [mmol/l]	1,55 ± 0,18	1,57 ± 0,14	0,15

/6,6 mm Hg, a w połączeniu z hydrochlorotiazylem odpowiednio 27,9/10,2 mm Hg oraz 28,3/10,1 mm Hg. W badaniu przeprowadzonym w Poradni Kliniki Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu grupa przyjmująca walsartan w dawce 80 mg uzyskała efekt hipotensyjny 10,6/11,1 mm Hg, w dawce 160 mg — 11,3/8,0 mm Hg, grupa przyjmująca walsartan 80 mg z hydrochlorotiazylem 12,5 mg uzyskała obniżenie BP o 12,0/8,6 mm Hg. Trzeba jednak zaznaczyć, że w badaniu VALOR randomizacja odbywała się na początku badania, czyli grupy otrzymujące różne dawki nie różniły się między sobą, stąd u chorych otrzymujący wyższe dawki efekt hipotensyjny był większy. W badaniu przeprowadzonym na poznańskich pacjentach większą dawkę (lub dołączony drugi lek) otrzymywała grupa, która po pierwszych 4 tygodniach gorzej odpowiedziała na terapię najniższą dawką walsartanu. Stąd końcowy efekt hipotensyjny w grupach otrzymującej 160 mg walsartanu i z lekiem był podobny jak w grupie otrzymującej walsartan 80 mg. Uzyskane wyniki potwierdzają za-

sadność rozpoczynania terapii od małej dawki i intensyfikacji leczenia u tych pacjentów, którzy nie uzyskują zadowalającego efektu. Zwraca uwagę fakt, że uzyskany efekt hipotensyjny w zakresie SBP jest niższy w przeprowadzonym badaniu niż w badaniu VALOR (11,3/8,0 *v.* 20,7/6,6 mm Hg w monoterapii w dawce 160 mg), jednak także wyjściowe wartości ciśnienia były tutaj dużo niższe (151,4/90,4 *v.* 167,9/93,2).

Analiza zapisów ABPM badania ujawniła, że mimo braku różnic w gabinetowych pomiarach ciśnienia w czasie pierwszej wizyty między pacjentami, uwidoczniły się one później między tymi, u których nie zwiększono dawki walsartanu, a tymi którzy podlegali intensyfikacji leczenia ($p = 0,33$ dla SBP i $p = 0,25$ dla DBP). W grupie, która w połowie badania podlegała intensyfikacji leczenia, odnotowano istotnie statystycznie wyższe wartości SBP zarówno w stanie czuwania $149,5 \pm 7,8$ *v.* $153,5 \pm 9,1$ mm Hg ($p < 0,025$), jak i podczas snu $125,9 \pm 10,9$ *v.* $135,4 \pm 14,3$ ($p < 0,005$). Może być to argument przemawiający za tym, że obok pomiaru gabinetowego warto wykonać badanie ABPM jako wspomagające decyzję dotyczącą wdrażania terapii hipotensyjnej.

Cięśnienie tętna, definiowane jako różnica między SBP a DBP jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby wieńcowej [9]. W badaniu Calvo i wsp. [10] terapia walsartanem zmniejszała średnie całodobowe ciśnienie tętna o 6,5 mm Hg ($p < 0,001$). W badaniu będącym przedmiotem niniejszego opracowania ciśnienie tętna w ciągu całej doby badane za pomocą ABPM zmniejszyło się o średnio o 7,8 mm Hg. Spadek był największy w grupie otrzymującej Vanatex 160 mg (9,9 mm Hg), a najmniejszy w grupie przyjmującej Vanatex HCT (6,1 mm Hg).

Walsartan, tak jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT_1 , jest lekiem rzadko wywołującym działania niepożądane. Ich częstość jest porównywalna z występującą po stosowaniu placebo. Zazwyczaj pacjenci zgłaszają bóle i zawroty głowy, objawy infekcji górnych dróg oddechowych, kaszel, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle pleców i stawów. Hydrochlorotiazyd najczęściej powoduje zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty i bóle głowy, parestezje, zaburzenia uwagi i koncentracji. W dużych dawkach może zaburzać gospodarkę lipidową (zwiększa stężenia cholesterolu i trójglicerydów), węglowodanową (upośledza tolerancję glukozy) i mineralną (hipokaliemia). Podczas stosowania leku złożonego mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym z jego składników. Połączenie walsartanu z hydrochlorotiazylem wydaje się szczególnie korzystne, ponieważ wiele działań niepożądanych wywołanych przez diuretyki tiazydowe jest ni-

welowanych przez antagonistów receptora angiotensyny II. Dotyczy to na przykład niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową, lipidową, hipokaliemii czy hiperurykemie [11]. W porównaniu z inhibitorami ACE (np. enalaprilem i lizinoprilem) walsartan wykazuje taką samą [12] lub wyższą skuteczność hipotensyjną [13], ale rzadziej wywołuje suchy kaszel [12, 14], a w badaniu Fogari i wsp. [13] wykazano poprawę funkcji poznawczych po 16-tygodniowej terapii walsartanem przy braku takiego skutku w przypadku enalaprilu. W trakcie badania przeprowadzonego przez autorów niniejszego opracowania żaden pacjent nie zgłosił działań niepożądanych.

Wnioski

1. Walsartan (Vanatex) w dawkach 80 i 160 mg zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z hydrochlorotiazylem 12,5 mg (Vanatex HCT) wykazuje pożądaną efekt hipotensyjny, średnio 11,3/9,3 mm Hg. Przy zastosowanych schematach dawkowania kontrolę BP po 8 tygodniach uzyskano u 44% uczestników badania.
2. Analiza zapisów ABPM wskazuje, że efekt hipotensyjny preparatów Vanatex i Vanatex HCT utrzymuje się całą dobę.
3. Terapię lekiem Vanatex w nadciśnieniu łagodnym lub umiarkowanym warto zaczynać od dawki 80 mg na dobę. W przypadku konieczności intensyfikacji farmakoterapii skuteczniejsza okazała się zmiana preparatu na złożony Vanatex HCT (normalizacja ciśnienia w 58 %) niż podwojenie dawki preparatu Vanatex (normalizacja ciśnienia w 38%).
4. Pacjenci wymagający intensyfikacji terapii nie różnili się wyjściowo wartością SBP w pomiarze gabinetowym w porównaniu z pacjentami leczonymi skutecznie preparatem Vanatex w dawce 80 mg, natomiast mieli oni istotnie wyższe wyjściowe SBP w pomiarze ABPM.

Streszczenie

Wstęp Antagoniści receptora angiotensynowego (ARB, *angiotensin receptor blockers*) są jedną z pięciu grup leków zalecanych w najnowszych wytycznych ESH/ESC w pierwszorazowej terapii nadciśnienia tętniczego, a walsartan ma w tej grupie ugruntowaną pozycję. Ich połączenia z diuretykami tiazydowymi należą do preferowanych dwulekowych schematów

hipotensyjnych. W niniejszym badaniu oceniano skuteczność hipotensyjną i tolerancję jednego z preparatów walsartanu (Vanatex) w monoterapii i w połączeniu z hydrochlorotiazylem (Vanatex HCT).

Materiał i metody Do badania włączono 82 chorych z nadciśnieniem tętniczym I stopnia nowo wykrytym lub nieleczonym przez okres co najmniej 3 miesięcy. Wszystkim uczestnikom włączano leczenie preparatem Vanatex w dawce 80 mg. Po 4 tygodniach pacjentów, którzy nie uzyskali kontroli ciśnienia, randomizowano do dwóch grup: zwiększono dwukrotnie dawkę walsartanu do 160 mg lub dodano hydrochlorotiazyl w dawce 12,5 mg. Po kolejnych 4 tygodniach oceniano skuteczność hipotensyjną i tolerancję wszystkich trzech schematów.

Wyniki W całej badanej populacji uzyskano efekt hipotensyjny 11,3/9,3 mm Hg, w grupie otrzymującej Vanatex w dawce 80 mg 10,6/11,1 mm Hg, w grupie przyjmującej dawkę 160mg — 11,3/8,0 mm Hg, zaś w grupie otrzymującej Vanatex HCT 12,0/8,6 mm Hg. Istotna redukcja ciśnienia tętniczego w stanie czuwania, w czasie snu i w ciągu całej doby została również potwierdzona w ABPM wykonywanym w trakcie pierwszej i trzeciej wizyty. Kontrolę ciśnienia tętniczego po 8 tygodniach uzyskano u 44% uczestników. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u uczestników badania.

Wnioski Walsartan (Vanatex) w dawkach 80 i 160 mg zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z hydrochlorotiazylem 12,5 mg (Vanatex HCT) wykazuje pożądaną efekt hipotensyjny, który utrzymuje się całą dobę. Terapię lekiem Vanatex w nadciśnieniu łagodnym lub umiarkowanym warto zaczynać od dawki 80 mg na dobę. W przypadku konieczności intensyfikacji farmakoterapii skuteczniejsza okazała się zmiana preparatu na złożony (normalizacja ciśnienia w 58 %) niż podwojenie dawki leku (normalizacja ciśnienia w 38%).

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, walsartan, hydrochlorotiazyl

Nadciśnienie Tętnicze 2013, tom 17, nr 4, strony: 322–331

Piśmiennictwo

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
2. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.* 2009; 122: 290–300.
3. Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. i wsp. Hydrochlorothiazide added to valsartan is more effective than when added to olmesartan in reducing blood pressure in moderately hypertensive

- patients inadequately controlled by monotherapy. *Adv. Ther.* 2006; 23: 680–695.
4. Schweizer J., Hilsmann U., Neumann G., Handrock R., Klebs S. Efficacy and safety of valsartan 160/HCTZ 25 mg in fixed combination in hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCTZ 25 mg in free combination. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 2877–2885.
 5. Destro M., Scabrosetti R., Vanasia A., Mugellini A. Comparative efficacy of valsartan and olmesartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Adv. Ther.* 2005; 22: 32–43.
 6. Oparil S., Dyke S., Harris F. i wsp. The efficacy and safety of valsartan compared with placebo in the treatment of patients with essential hypertension. *Clin. Ther.* 1996; 18: 797–810.
 7. Charakterystyka produktu leczniczego Vanatex 80 mg. Polpharma, 2010.
 8. Lacourciere Y., Hebert D., Assouline L., Rehel B., Khder Y. Effective blood-pressure control with valsartan/HCTZ combination therapy in patients with moderate to severe systolic hypertension: the VALOR trial. *J. Hypertens.* 2004; 22: S115.
 9. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., Larson M.G., Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 354–360.
 10. Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E., Ruilope L.M. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2004; 22: 837–846.
 11. Niklas A., Tykarski A. Walsartan + hydrochlorotiazyd. Via Medica, Gdańsk 2009.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Mallion J.-M., Boutelant S., Chabaux P. i wsp. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: blood pressure reduction in essential hypertension compared with an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril. *Blood Pressure Monitoring* 1997; 2: 179–184.