

Joanna Niegowska¹, Kalina Kawecka-Jaszcz²,
Danuta Czarnecka², Andrzej Tykarski⁶, Krzysztof Klimek⁴,
Zbigniew Czyż³, Grzegorz Dutkiewicz⁴, Wojciech Kosmala⁵,
Maria Pietrzak-Nowacka⁴, Anna Posadzy-Małańczyńska⁶,
Monika Przewłocka-Kosmala⁵, Maciej Sosnowski³, Eugeniusz Szmatoch⁴

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

²I Klinika Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³III Katedra i Klinika Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

⁴Klinika Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

⁵Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

⁶Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Naczyń Akademii Medycznej w Poznaniu

Walsartan w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego — wieloośrodkowe, randomizowane badania w Polsce*

Valsartan in the Treatment of Primary Hypertension — Polish Multicenter, Randomised Studies

Summary

Background The aim of the study was the evaluation of valsartan's efficacy and tolerance in patients with mild and moderate essential hypertension.

Material and Methods The research carried out in six medical centres in Poland included 93 patients (60 male, 34 female), aged 18–80 (mean age: 50), with primary hypertension, whose diastolic blood pressure (DBP) at the end of a two-week placebo treatment ranged 95–115 mm Hg. Valsartan (Diovan®, Novartis) was administered as a single daily dose of 80 mg for 8 weeks. In case of patients whose DBP did not come down below 95 mm Hg after 4 weeks, a daily dose of 12,5 mg hydrochlorothiazide was added to the treatment. Blood pressure was measured with the traditional method (standardised mercurial manometers) every 2 weeks. After the period of placebo administration (PA), and after 4 and 8 weeks of treatment, 24-hour ambulatory blood pressure measurements (APBM) were performed with a Spacelab 90121 recorder.

Results In both 4-week treatment periods, statistically significant reduction of blood pressure, as compared to the period of PA, was observed. After 8 weeks of treatment,


systolic blood pressure (SBP) decreased from $156 \pm 14,8$ mm Hg to 136 ± 15 mm Hg (standard measurement), and from $144 \pm 15,3$ mm Hg to $134 \pm 14,3$ mm Hg (ABPM). DBP decreased respectively from $103 \pm 4,4$ mm Hg to $89 \pm 8,9$ mm Hg (standard method) and from $98 \pm 12,2$ to $90 \pm 12,9$ mm Hg in ABPM. After 8 weeks, in 61 patients who underwent only valsartan treatment, SBP decreased by 20 mm Hg on average, and DBP decreased by 16 mm Hg in standard method, and in ABPM by 9 and 8 mm Hg, respectively. After 8 weeks, in 32 patients who required combination treatment, SBP decreased by 21 mm Hg on average, and DBP decreased by 13 mm Hg in standard method, and in ABPM by 12 and 9 mm Hg, respectively. Side effects in form of headache, vertigo, general weakness and pyrosis were observed in 6 patients taking valsartan and in 8 in the combination treatment group. The side effects were moderate and withdrew as the treatment continued.

Conclusion Valsartan is an effective and well tolerated antihypertensive drug, both when administered in monotherapy and in combination with hydrochlorothiazide.

key words: mild and moderate primary hypertension, valsartan, ABPM

Arterial Hypertension 2000, vol. 4, no 3, pages 187–193.

*Badanie finansowane dzięki dotacji firmy Novartis Poland Sp. z o.o.
Adres do korespondencji: dr hab. med. Joanna Niegowska
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel./faks: (22) 812–18–63

 Copyright © 2000, Via Medica, ISSN 1428–5851

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest podstawowym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca, bowiem udowodniono, że u osób zdrowych, a więc charakteryzujących się prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, ryzyko tej choroby jest istotnie najniższe. Nadciśnienie tętnicze pierwotne sprzyja też rozwojowi zmian miażdżycowych w układzie naczyń tętniczych oraz naczyniopochodnych chorób mózgu. Dlatego w znaczącym stopniu przyczynia się do wzrostu śmiertelności w populacji ogólnej [1–4].

Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno uwzględniać przede wszystkim metody niefarmakologiczne, a dopiero na drugim miejscu farmakoterapię, ponieważ nadciśnienie pierwotne rzadko bywa schorzeniem izolowanym [3, 4]. Przy wyborze najodpowiedniejszego leku hipotensyjnego należy kierować się bezpieczeństwem jego stosowania oraz tolerancją, skutecznością w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi wartości ciśnienia tętniczego, a także możliwością stosowania leku w dawce jednorazowej, dobrze kontrolującej ciśnienie tętnicze w ciągu całej doby. Uzyskanie odpowiedniego efektu terapeutycznego zależy także od współpracy lekarza i pacjenta oraz kosztów terapii [3, 4].

Walsartan należy do stosunkowo nowej grupy leków hipotensyjnych — antagonistów angiotensyny II, która jednak ze względu na swoje walory farmakologiczne traktowana jest jako jedna z podstawowych. Działanie leków z tej grupy polega na blokowaniu podtypów receptorowych angiotensyny II, w tym receptora AT₁.

Receptory AT₁ zlokalizowane są głównie w komórkach mięśni gładkich tętniczek przedwłośniczkowych w układzie krążenia nerkowego i trzewnego. Blokada receptora AT₁ wywołuje spadek ciśnienia tętniczego, ogranicza wchłanianie zwrotne sodu, oraz uwalnianie aldosteronu, obniża aktywność układu adrenergicznego (w tym działania noradrenaliny), zmniejsza napięcie mięśni gładkich naczyń krwionośnych [6].

Klinicznym efektem powyższej blokady, poza obniżeniem ciśnienia krwi, jest ograniczenie przerostu mięśnia lewej komory oraz procesu przebudowy ściany naczyniowej tętnic i możliwość zastosowania w zastoinowej niewydolności krążenia. Antagoniści receptora AT₁ nie zaburzają metabolizmu bradykinin czy substancji P, dlatego takie działania niepożądane, jak silny kaszel i obrzęk naczynioruchowy, są w istotnym stopniu ograniczone. Leki tej grupy mogą zmniejszać lepkość krwi, zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę, co wiąże się prawdopodobnie ze zmianą aktywności układu adrenergicznego [6–9].

Reprezentantem antagonistów receptora AT₁ jest lek hipotensyjny walsartan, (Diovan® firmy Novartis) o nazwie chemicznej (S)-N-Valeryl-N-{2 –(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl}-valine. Walsartan jest swoistym i wysoce selektywnym antagonistą receptora AT₁ angiotensyny II, przy czym nie blokuje on działania podtypu receptora AT₂ [10, 11]. Walsartan charakteryzuje się szybkim wchłanianiem z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, wysokim stopniem powiązań z białkami osocza (94–97%). Lek podlega minimalnemu metabolizmowi oksydacyjnemu, a przy stosowaniu przewlekłym farmakokinetyka pozostaje niezmienną [11–13].

Walsartan charakteryzuje się długim okresem działania, łagodnym początkiem działania i brakiem odruchowej tachykardii. Stosowany jest w jednej dawce dobowej, co ułatwia systematyczne prowadzenie przewlekłej farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjną tego leku potwierdzają badania kliniczne oparte na metodzie 24-godzinnej monitorowania ciśnienia krwi. Wskazują one, że walsartan nie zakłóca dobowego rytmu ciśnienia, nie powoduje odruchowego przyspieszenia czynności serca oraz hipotonii ortostatycznej. Wyniki badań porównujące walsartan z innymi lekami hipotensyjnymi wykazały, że w leczeniu łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego jest on co najmniej tak skuteczny, jak amlodypina [18], enalapryl [19], lizynopryl [9] i hydrochlorotiazyd [17].

Walsartan jest lepiej tolerowany (z dobrym wskaźnikiem ryzyka do korzyści niż dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny oraz diuretyki tiazydowe [20, 21]). Choć leczenie jednym lekiem hipotensyjnym jest rozwiązaniem idealnym, jednak u około 40% pacjentów ciśnienie krwi nie obniża się wystarczająco przy monoterapii i konieczne jest dołączenie drugiego, a czasami trzeciego leku. Jak wynika z badań, walsartan nie wchodzi w interakcję z furosemidem, warfaryną lub digoksyną. Ponadto nie ma interakcji pomiędzy nim a atenololem czy amlodypiną. W wypadku nieskuteczności monoterapii walsartan był z powodzeniem kojarzony z hydrochlorotiazylem [22, 23].

Celem pracy jest ocena skuteczności hipotensyjnej i tolerancji walsartanu podawanego doustnie w dawce 80 mg raz na dobę u chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Material i metody

Badania przeprowadzono w 6 ośrodkach klinicznych w Polsce w warunkach ambulatoryjnych u 94 pacjentów (34 K/61 M) w wieku 18–80 lat

(śr. $50 \pm 12,8$ lat) z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, które zostało także zaakceptowane przez odpowiednie dla każdego ośrodka lokalne Komisje Etyczne. Zgodnie z protokołem badanie zakończyło 93 pacjentów, jeden pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu z powodów rodzinnych.

Badanie trwało 10 tygodni i było prowadzone metodą pojedynczej ślepej próby. Przez pierwsze 2 tygodnie pacjenci otrzymywali placebo, a przez 8 tygodni — walsartan (Diovan® firmy Novartis). Do aktywnego leczenia walsartanem kwalifikowano pacjentów z wartościami ciśnienia rozkurczowego (mierzonego wg V fazy Korotkowa) znajdującymi się w przedziale 95–115 mm Hg po 2 tygodniach stosowania placebo. Lek lub placebo podawano 1 raz na dobę. Walsartan był podawany w dawce 80 mg/dobę w godzinach 7.00–9.00 przez 8 tygodni z możliwością dodania hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg/dobę po 4 tygodniach leczenia u pacjentów, u których ciśnienie rozkurczowe nie spadło poniżej 95 mm Hg. Wizyty lekarskie odbywały się w odstępach 2-tygodniowych i obejmowały, poza pomiarem ciśnienia i częstości akcji serca, ogólne badanie lekarskie i ocenę działań niepożądanych. Ciśnienie mierzono metodą tradycyjną (standaryzowane manometry rtęciowe, pomiary na lewym ramieniu w pozycji siedzącej po co najmniej 15-minutowym odpoczynku, 3-krotnie w odstępach 3-minutowych, po 24 h od zażycia ostatniej dawki leku). Po okresie stosowania placebo, po 4 i 8 tygodniach aktywnego leczenia u wszystkich pacjentów wykonywano całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM — *ambulatory monitoring blood pressure*) aparatem SpaceLab 90121.

Próby laboratoryjne takie jak: badanie ogólne moczu, morfologia, badania płytek krwi, oznaczenie stężenia w surowicy kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, glukozy, transaminaz, fosfatazy zasadowej, bilirubiny

oraz badanie elektrograficzne wykonywano 2-krotnie — na początku i na końcu aktywnego leczenia.

Wyniki poddano analizie statystycznej za pomocą testu t-Studenta. Do oceny statystycznej 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego przyjmowano jedynie wyniki pacjentów, u których co najmniej 80% pojedynczych pomiarów wykonano prawidłowo, a przerwa w pomiarach nie przekraczała 2 h.

Wyniki

Wstępną charakterystykę badanej grupy z uwzględnieniem różnic wartości SBP i DBP przed leczeniem wszystkich badanych pacjentów, grupy osób wymagających monoterapii walsartanem oraz grupy chorych dla których konieczna była terapia skojarzona, wynikających z protokołu badania przedstawia tabela I.

Po okresie przyjmowania placebo w grupie włączonej do aktywnego leczenia ciśnienie skurczowe wynosiło $156 \pm 14,8$ mm Hg, a rozkurczowe — $103 \pm 4,4$ mm Hg. Po 4 tygodniach leczenia walsartanem uzyskano znamienne statystycznie obniżenie ciśnienia skurczowego o 14 mm Hg ($p < 0,0001$) i rozkurczowego o 12 mm Hg ($p < 0,0001$). Po tym okresie spośród 93 pacjentów 61 kontynuowało monoterapię walsartanem, a 32 wymagało leczenia skojarzonego z hydrochlorotiazydem.

W tabeli II oraz na rycinie 1 przedstawiono zachowanie się ciśnienia tętniczego w poszczególnych okresach badania w zależności od zastosowanego leczenia. Po kolejnych 4 tygodniach terapii w grupie leczonej walsartanem utrzymywało się porównywalne, znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego, natomiast w grupie pacjentów, u których efekt hipotensyjny walsartanu był umiarkowany, terapia skojarzona walsartanu z hydrochlorotiazydem spowodowała dalsze istotne obniżenie ciśnienia tętniczego. Skuteczność hipotensyjna zastosowanego schematu leczenia opartego na walsartanie wynosiła 77,4%.

Tabela I Charakterystyka badanej grupy

Table I Characteristics of the studied group

	Wszyscy badani (n = 94)	Osoby leczone walsartanem (n = 61)	Osoby leczone walsartanem i HCTZ (n = 32)
Kobiety/mężczyźni	34/60	27/34	7/25
Wiek	$50 \pm 12,8$		
BMI [kg/m ²]	$27 \pm 3,7$		
SBP [mm Hg] (przed leczeniem)	$156 \pm 14,8$	$153 \pm 14,5$	$162 \pm 13,9$
DBP [mm Hg] (przed leczeniem)	$103 \pm 4,4$	$102 \pm 3,8$	$106 \pm 4,2$

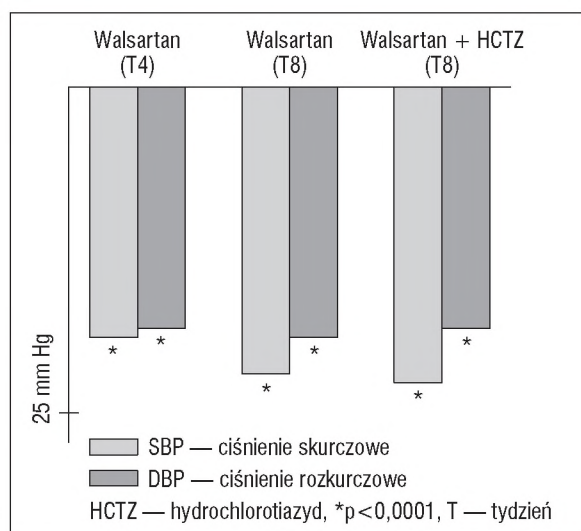
HCTZ — hydrochlorotiazyd, BMI — wskaźnik masy ciała, SBP — ciśnienie skurczowe, DBP — ciśnienie rozkurczowe

Tabela II Wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia walsartanem lub leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem

Table II Blood pressure during treatment with valsartan or during combined treatment with valsartan and hydrochlorothiazide

Grupy terapeutyczne	Liczba osób	Wartości ciśnienia					
		SBP [mm Hg]			DBP [mm Hg]		
		Placebo (T2)	Walsartan (T4)	Walsartan lub walsartan + HCTZ (T8)	Placebo (T2)	Walsartan (T4)	Walsartan lub walsartan + HCTZ (T8)
Wszyscy badani	94	156 ± 14,8	142 ± 15,1*	136 ± 15,0*	103 ± 4,4	91 ± 8,1*	89 ± 8,9*
Osoby wymagające monoterapii	61	153 ± 14,5	137 ± 11,6*	133 ± 12,7*	102 ± 3,8	87 ± 4,8*	96 ± 8,0*
Osoby wymagające terapii skojarzonej	32	162 ± 13,9	153 ± 15,4	141 ± 17,6**	106 ± 4,2	100 ± 4,9**	93 ± 8,8**

SBP — ciśnienie skurczowe, DBP — ciśnienie rozkurczowe, HCTZ — hydrochlorotiazyd, *p < 0,0001, **p < 0,001, T — tydzień



Rycina 1. Efekt hipotensyjny leczenia walsartanem lub leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem

Figure 1. Hypotensive effect of treatment with valsartan or combined treatment with valsartan and hydrochlorothiazide

Stwierdzony tradycyjnymi metodami pomiaru efekt hipotensyjny walsartanu znalazł potwierdzenie w całodobowej rejestracji ciśnienia tętniczego (tab. III, IV). Znamiennej statystycznie spadek ciśnienia tętniczego dotyczył w tym samym stopniu pory dziennej co nocnej. Analiza 24-godzinnego ABPM wykazała, że po 8 tygodniach aktywnego leczenia ładunek ciśnieniowy skurczowo-rozkurczowy z pomiarów dziennych zmniejszył się odpowiednio o 20 i 22 % (p < 0,0001), a z pomiarów nocnych odpowiednio o 16 i 18 % (p < 0,0001).

Leczenie walsartanem nie spowodowało istotnych klinicznie, niekorzystnych zmian w badanych parametrach biochemicznych. Działania niepożądane

w postaci bólów i zawrotów głowy, osłabienia i zgagi zaobserwowano u 6 pacjentów leczonych walsartanem oraz u 8 chorych poddanych terapii skojarzonej. Powyższe dolegliwości były umiarkowane i ustępowały w trakcie dalszego leczenia. Ponadto u jednego pacjenta wystąpiło zapalenie ucha środkowego, prawdopodobnie bez związku z zastosowaną terapią walsartanem (tab. V).

Dyskusja

Diovan® (walsartan) wykazuje zależne od dawki działanie hipotensyjne w przedziale 40–160 mg/dobę [14, 24]. W badaniu przeprowadzonym przez autorów niniejszej pracy dobowe monitorowanie ciśnienia metodą automatyczną wykazało po 8 tygodniach aktywnego leczenia istotne zmniejszenie obciążenia ciśnieniowego (zarówno w dzień, jak i w nocy) z zachowaniem fizjologicznego rytmu dobowego ciśnienia. Świadczy to o porównywalnej skuteczności hipotensyjnej walsartanu w godzinach dziennych i nocnych oraz utrzymywaniu ciśnienia tętniczego pod kontrolą przez 24 h po podaniu jednej dawki. Podobny efekt hipotensyjny obserwowano w innych badaniach [16, 25]. Nie stwierdzono wzrostu ciśnienia tętniczego, czyli tak zwanego *rebound phenomenon* po odstawieniu leku. W kilku doniesieniach porównywano efekt hipotensyjny walsartanu z innymi lekami hipotensyjnymi. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby leczono pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym walsartanem w dawce 80 mg lub amlodypiną w dawce 5 mg przez 8 tygodni [18]. Walsartan i amlodypina wykazywały

Tabela III Dobowe, dzienne oraz nocne wartości ciśnienia w 24-h ABPM u osób wymagających leczenia tylko walsartanem
Table III 24-h, day and night time blood pressure in ABPM during treatment with valsartan

Parametr	Okres	Placebo	Walsartan 80 mg (n = 61)	
			(T4)	(T8)
SBP [mm Hg]	doła	140 ± 15,6	130 ± 13,6*	131 ± 14,2*
	dzień	145 ± 15,9	134 ± 13,2*	135 ± 15,3*
	noc	130 ± 16,7	122 ± 16,3*	121 ± 14,7*
DBP [mm Hg]	doła	95 ± 11,7	87 ± 11,8*	87 ± 12,2*
	dzień	99 ± 12,1	91 ± 11,9*	91 ± 12,9*
	noc	86 ± 11,6	79 ± 12,5*	80 ± 11,6*
HR [min ⁻¹]	doła	82 ± 12,3		79 ± 10,1**
	dzień	83 ± 12,0		81 ± 10,1***
	noc	70 ± 9,3		69 ± 9,5

SBP — ciśnienie skurczowe, DBP — ciśnienie rozkurczowe, HR — częstość rytmu serca, *p < 0,0001, **p < 0,01, ***p < 0,05, T — tydzień

Tabela IV Dobowe, dzienne oraz nocne wartości ciśnienia w 24-h ABPM u osób wymagających leczenia skojarzonego walsartanem i hydrochlorotiazylem

Table IV 24-h, day and night time blood pressure in ABPM during combined treatment with valsartan and hydrochlorothiazide

Parametr	Okres	Placebo	Walsartan 80 mg	Walsartan + HCTZ
			(T4)	(T8)
SBP [mm Hg]	doła	151 ± 11,5	144 ± 11,3*	139 ± 13,3*
	dzień	156 ± 11,7	148 ± 11,9*	143 ± 14,1*
	noc	141 ± 15,0	134 ± 13,4*	127 ± 14,4*
DBP [mm Hg]	doła	104 ± 11,2	98 ± 11,4*	95 ± 13,0*
	dzień	107 ± 11,8	101 ± 11,2*	99 ± 12,9*
	noc	95 ± 12,5	90 ± 13,8*	85 ± 15,4*
HR [min ⁻¹]	doła	87 ± 13,0		83 ± 10,2**
	dzień	91 ± 12,9		87 ± 10,9***
	noc	77 ± 14,3		74 ± 10,8***

SBP — ciśnienie skurczowe, DBP — ciśnienie rozkurczowe, HR — częstość rytmu serca, HCTZ — hydrochlorotiazyd, *p < 0,0001, **p < 0,01, ***p < 0,05, T — tydzień

Tabela V Działania niepożądane w trakcie leczenia walsartanem z hydrochlorotiazylem

Table V Side effect during treatment with valsartan and hydrochlorothiazide

Działanie niepożądane	Walsartan 80 mg (n = 61)		Walsartan 80 mg + HCTZ (n = 32)	
	n	(%)	n	(%)
Bóle głowy	3	4,9	5	15,6
Zawroty głowy	1	1,6	3	9,4
Oslabienie	1	1,6	1	3,1
Zgaga	1	1,6	0	0
Zapalenie ucha	1	1,6	0	0

HCTZ — hydrochlorotiazyd

porównywalną skuteczność hipotensyjną, ocenianą według średniego obniżenia rozkurczowego ciśnienia krwi i odsetka pacjentów reagujących na leczenie. W innym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano porównywalną skuteczność hipotensyjną w grupie pacjentów z nadciśnieniem samoistnym leczonych walsartanem w dawce 80 mg lub enalaprylem w dawce 20 mg przez 8 tygodni. Walsartan porównywano również z lizynoprylem [15, 27], stwierdzając mniejszą częstość suchego kaszlu w grupie otrzymującej walsartan, przy podobnej skuteczności hipotensyjnej w porównaniu z lizynoprylem. Podobną skuteczność hipotensyjną i tolerancję obserwowano w badaniu porównującym walsartan w dawce 80 mg z hydrochlorotiazylem w dawce 25 mg u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym leczonych przez 8 tygodni [17]. Skuteczność hipotensyjna oraz znakomita tolerancja walsartanu zostały udokumentowane w dużym programie badawczym obejmującym 5000 pacjentów. Pojedyncza dawka dzienna leku zapewnia więc 24-godziną kontrolę z zachowaniem fizjologicznych dobowych wahań ciśnienia. Walsartan utrzymuje kontrolę ciśnienia krwi w czasie snu, nie powodując jego nadmiernego obniżenia. Utrzymuje także kontrolę w czasie wczesnoporanego wzrostu ciśnienia tętniczego, które odgrywa istotną rolę w wywoływaniu epizodów układu sercowo-naczyniowego (zarówno śmiertelnych, jak i niekończących się zgonem). W naszym badaniu skuteczność hipotensyjna walsartanu wynosiła 77%. W innych badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie preparatem Diovan® 80 mg zwiększył się przy dodaniu hydrochlorotiazylu z 36 do 51%. Walsartan jest dobrze tolerowany zarówno podczas krótkiego, jak i długotrwałego leczenia. Podczas leczenia tym preparatem nie jest potrzebne specjalne monitorowanie badań biochemicznych. W przeprowadzonym przez autorów niniejszego opracowania badaniu oraz w innych doniesieniach nie obserwowano klinicznie istotnych zmian parametrów laboratoryjnych. Działania niepożądane w postaci bólów i zawrotów głowy występowały jedynie u 6 pacjentów leczonych walsartanem oraz u 8 chorych poddanych terapii skojarzonej. Powyższe dane są zgodne z obserwacjami innych autorów [28].

Posumowując, można przyjąć, że walsartan jest skutecznym lekiem, który podobnie jak inne leki hipotensyjne pierwszej linii normalizuje ciśnienie w monoterapii u 50–60% chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

Na podstawie dotychczasowych doświadczeń zgodnie z najnowszym raportem JNC VI ogłoszonym w 1997 roku zastosowanie antagonistów receptorów

angiotensyny II należy rozważyć u chorych z nadciśnieniem współistniejącym z niewydolnością serca, cukrzycą i nefropatią cukrzycową, zaburzeniami lipidowymi czy astmą. Należy podkreślić, że obecnie realizowane są duże programy badawcze oceniające m.in. miejsce walsartanu w terapii niewydolności serca (ValHeHT) czy w zapobieganiu pozawałowej niewydolności serca u chorych z niską frakcją wyrzutową (VALIANT). Jeden z programów (VALUE) ma na celu wykazanie w 5-letniej obserwacji wpływu leczenia walsartanem na ogólną chorobowość i śmiertelność chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Streszczenie

Wstęp Celem pracy jest ocena skuteczności hipotensyjnej i tolerancji walsartanu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym.

Metody Badaniami objęto 93 pacjentów (34K/60M), w wieku 18–80 lat (śr. 50 lat) z nadciśnieniem pierwotnym pochodzących z 6 ośrodków klinicznych w Polsce, u których przy końcu 2-tygodniowego stosowania placebo wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP — *diastolic blood pressure*) mieściły się w granicach 95–115 mm Hg. Walsartan (Diovan®, Novartis) stosowano w jednorazowej dawce dobowej 80 mg przez 8 tygodni, z możliwością dodania hydrochlorotiazylu w dawce 12,5 mg/dobę po 4 tygodniach leczenia pacjentom, u których DBP nie spadło poniżej 95 mm Hg. Ciśnienie mierzone co 2 tygodnie metodą tradycyjną (standaryzowane manometry rtęciowe). Po okresie stosowania placebo (PA), po 4 i 8 tygodniach leczenia aktywnego u pacjentów wykonywano całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego (ABPM) aparatem Spacelab 90121.

Wyniki W dwóch 4-tygodniowych okresach badania uzyskano istotne statystycznie obniżenie ciśnienia tętniczego w porównaniu z okresem po PA. Ciśnienie skurczowe (SBP — *systolic blood pressure*) po 8 tygodniach leczenia obniżyło się ze $156 \pm 14,8$ mm Hg do 136 ± 15 mm Hg — mierzone metodą standardową oraz ze $144 \pm 15,3$ mm Hg do $134 \pm 14,3$ mm Hg — w rejestracji dobowej. Ciśnienie rozkurczowe obniżyło się odpowiednio z $103 \pm 4,4$ mm Hg do $89 \pm 8,9$ mm Hg — mierzone metodą standardową oraz z $98 \pm 12,2$ do $90 \pm 12,9$ mm Hg — w zapisie dobowym ABPM. U 61 osób poddanych monoterapii (Diovan®) po 8 tygodniach leczenia SBP średnio obniżyło się o 20 mm Hg, a DBP o 16 mm Hg — mierzone metodą standardową, a w zapisie dobowym ABPM odpowiednio o 9 i 8 mm Hg. U 32 pacjentów wymagających leczenia skojarzonego SBP po 8 tygodniach lecze-

nia obniżyło się o 21 mm Hg, zaś DBP o 13 mm Hg — mierzone metodą standardową, a w zapisie dobowym odpowiednio o 12 i 9 mm Hg. Działania niepożądane w postaci bólów i zawrotów głowy, osłabienia i zgagi obserwowano u 6 pacjentów stosujących Diovan® i u 8 chorych leczonych metodą skojarzoną. Powyższe dolegliwości były umiarkowane i ustępowały w trakcie dalszego leczenia.

Wnioski Walsartan jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem hipotensyjnym zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z hydrochlorotiazidem.

słowa kluczowe: łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze pierwotne, walsartan, całodobowa redukcja ciśnienia tętniczego

Nadciśnienie Tętnicze 2000, tom 4, nr 3, strony 187–193.

Piśmiennictwo

- Murray C.J.L., Lopez A.D. red.: The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality on disability for diseases, in injuries, and risk factors in 1999 and projected to 2020. Geneva, World Health Organization 1996.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. i wsp.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990, 335, 765–774.
- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines For The Management of Hypertension: Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens.* 1999, 17, 151–183.
- The sixth report of the Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch. Int. Med.* 1997, 157, 2413–2446.
- Adamska-Dyniewska H., Pieloch Z., Kasznicki J., Broncel M. W: Adamska-Dyniewska H. red. *Leki współczesne, które warto znać*; cz. IV, wyd. Towarzystwo Terapii Monitorowanej, Łódź, 1999, 9–19, 62–72, 92–100, 101–111.
- Adamska-Dyniewska H.: Receptory angiotensynowe i ich rola biologiczna. Losartan — przedstawiciel nowej grupy leków selektywnie blokujących receptor AT₁. *Problemy Terapii Monitorowanej* 1997, 8, 1, 9–20.
- Hope S., Brecher P., Chabanian A.: Comparison of the effects of AT₁ receptor blockade and angiotensin converting enzyme inhibition on atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 1999, 12, 28–34.
- Johnston C. Risvanis J.: Preclinical pharmacology of angiotensin II receptor antagonists: update and outstanding issues. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 306S–310S.
- Benz J., Oshrain C., Henry D., Avery Ch., Chiang Y., Gatlin M.: Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double — blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J. Clin. Pharmacol.* 1997, 37, 101–107.
- Criscione L., de Gasparo M., Bünlmayer P., Whitebread S., Ramjoué H.P., Wood J.: Pharmacological profile of valsartan: a potent, orally active, nonpeptide antagonist of the angiotensin II AT₁ — receptor subtype. *J. Pharmacol.* 1993, 110, 761–771.

- Markham A., Goa K.: Valsartan a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997, 54 (2), 299–311.

- Colussi D.M., Parisot C., Rossolino M.L. i wsp.: Plasma protein binding of an angiotensin II receptor antagonist: valsartan. *J. Clin. Pharmacol.* 1997, 37, 214–221.

- Waldmeier F., Flesch G., Muller P. i wsp.: Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [¹⁴C] — radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. *Xenobiotica* 1997, 27(1), 59–71.

- 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.

- 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 to an angiotensin — converting enzyme inhibitor, lisinopril. *J. Human. Hypertens.* 1997, 11, 483–489.

- Neutel J., Weber M., Pool J. i wsp.: Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin. Ther.* 1997, 19, 447–458.

- Hegner G., Faust G., Freytag F., Meilenbrock S., Sullivan J., Bodin F.: Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared to hydrochlorothiazide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997, 52, 173–177.

- Corea L., Cardoni O., Fagari R. i wsp.: Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: A comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, 60, 341–346.

- 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 to placebo and enalapril. *J. Hypertens.* 1996, 15, 1147–1151.

- Johnston C.I.: Angiotensin receptor antagonists. Focus on losartan. *Lancet* 1995, 346, 1403–1407.

- Gavras H.P., Salerno C.M.: The angiotensin II type I receptor blocker losartan in clinical practice. A review. *Clin. Ther.* 1996, 18, 1058–1067.

- Hansson L.: Rational for combination therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1987, 23 (supl. 1), 15–19.

- Chrysant S.G.: Fixed combination therapy for the treatment of hypertension. *Arch. Fam. Med.* (w druku).

- Oddou-Stock P., Getlin M., Kobi P.: Comparison of two angiotensin II antagonists, valsartan and losartan in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1997, 10, 84A (streszczenie H29).

- Lipicky R.J.: Trough/peak ratio: the rationale behind the United States Food and Drug Administration recommendations. *J. Hypertens.* 1994, 12 (supl.), 517–519.

- Kaplan N.: *Clinical Hypertension*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1994, 27.

- Perico N., Spormann D., Peruzzi E. i wsp.: Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist for the treatment of hypertension: Efficacy and safety compared to lisinopril in patients with stable renal insufficiency. *J. Am. Soc. Neph.* 1997, 8(4), 320A (streszczenie A1474).

- Data on file. Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland.