

## Preparaty złożone zawierające walsartan w świetle aktualnych badań klinicznych

### *Valsartan based combined drugs - data from clinical trials*

**Dariusz Kozłowski, Olga Staszak, Łukasz Rekść, Grzegorz Raczak**

Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca, II Katedra Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Przeprowadzone w ostatnich latach duże próby kliniczne dowodzą, że terapia złożona nadciśnienia tętniczego posiada ugruntowaną pozycję. Coraz szerzej obecne na rynku preparaty złożone – jako bezpośredni efekt płynących z wielośrodkowych badań informacji – mogą w nieodległej przyszłości stać się podstawą terapii hipotensyjnej u większości chorych. W bardziej odległej perspektywie być może wejdą w skład hipotetycznej politabletki redukującej ryzyko sercowo-naczyniowe. Niniejsze opracowanie przedstawia wiedzę literaturową dotyczącą leków złożonych zawierających walsartan. *Geriatrics 2009; 3: 219-227.*

*Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, walsartan, hydrochlorotiazid, badania kliniczne, preparaty złożone*

#### Summary

Large clinical trials performed in the last few years prove that combined therapy of essential hypertension has reached a safe position lately. Combined drug regimens present in the pharmaceutical market more expansively – as a direct effect of information acquired from multicenter trials – may in a near future become a basic part of treatment in vast number of hypertensive patients. One day they may form a hypothetical polypill reducing the cardiovascular risk. *Geriatrics 2009; 3: 219-227.*

*Keywords: hypertension, valsartan, hydrochlorotiazid, clinical trials, combined drugs*

#### Wprowadzenie

Nadciśnienie tętnicze (NT) pozostaje nadal najbardziej rozpowszechnionym schorzeniem w populacji ogólnej. Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe zaczyna różnić się od ryzyka dla populacji ogólnej od wartości ciśnienia tętniczego wynoszących 115/75 mmHg [1]. Znalazło to odzwierciedlenie w późniejszej klasyfikacji nadciśnienia tętniczego wg WHO, gdzie za wartości optymalne przyjęto poniżej 120 mmHg dla ciśnienia skurczowego oraz poniżej 70 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego. Inny zespół badawczy wykazał w metaanalizie obejmującej ponad 400 tysięcy osób, że wzrost ciśnienia rozkurczowego zaledwie o 5 mmHg zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu aż o 34%, a choroby niedokrwiennej serca o ponad 20% [2].

Pierwsze próby uzyskania danych na temat rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w populacji polskiej datują się na lata 70. ubiegłego wieku [3-5]. Przeprowadzone zostały przez zespół prof. S Rywika w oparciu o badanie populacji osób powyżej 20. roku życia zamieszkałych w Płocku i Sochaczewie. Pamiętać należy, że obowiązywały wówczas inne kryteria rozpoznania NT wg WHO:  $\geq 160/95$  mmHg. Liczbę osób chorych na NT (zarówno utrwalone, jak i tzw. chwiejne) szacowano wtedy na około 3,5-5,0 mln osób, co odpowiadało 18-30% dorosłych kobiet i 12-16% dorosłych mężczyzn. W 2002 roku przeprowadzono badanie NATPOL III PLUS [6]. Zespół dr. T. Zdrojewskiego po przeanalizowaniu danych uzyskanych z reprezentatywnej grupy 3051 osób określił występowanie NT w populacji polskiej na 29%, bez wyraźnej różnicy

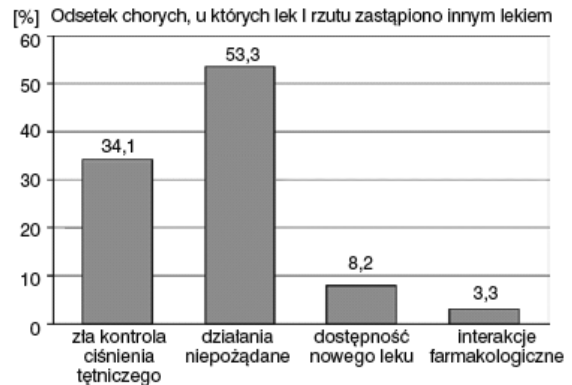
między płciami. Najbardziej aktualne dane na temat rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w naszym kraju pochodzą z 2005 roku [7]. Badanie **WOBASZ** objęło ponad 13 tysięcy osób w przedziale wiekowym 20-74 lata. Częstość NT zaobserwowana w tym ogólnopolskim projekcie wynosiła 36%, z wyraźną różnicą między mężczyznami (42,1%) i kobietami (32,9%).

## Problem skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego

Mimo rozpowszechnienia wiedzy na temat NT oraz postępu w opracowywaniu coraz bardziej skutecznych preparatów hipotensyjnych odsetek chorych na nadciśnienie tętnicze skutecznie leczonych wynosi w Polsce średnio około 13%, z wyraźną różnicą wśród płci [8]. Nie jest niespodzianką, że zaledwie 10% mężczyzn dobrze kontroluje wartości RR, u kobiet odsetek ten jest wyższy i wynosi około 16%. Podobny odsetek – 12% prawidłowej kontroli wartości RR podają autorzy badania NATPOL III PLUS [6]. A przecież dysponujemy analizą badania **HOT** (*Hypertension Optimal Treatment*) [9], gdzie wykazano najmniejszą częstość incydentów sercowo-naczyniowych przy ciśnieniu tętniczym około 138/83 mmHg. Dodatkowych dowodów dostarczyło badanie kliniczne **FEVER** [10], gdzie w grupie aktywnego leczenia uzyskano wartości RR średnio 138,1/82,3 mmHg oraz redukcję o 28% częstości występowania incydentów wieńcowych, udarów mózgowych oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w stosunku do grupy placebo, gdzie wartości średnie RR wynosiły 141,6/83,9 mmHg. Problem leży głównie po stronie pacjenta (niechęć do przyjmowania leku, a zwłaszcza wielu leków) i lekarza (brak dostatecznej edukacji pacjenta i skuteczności w osiąganiu wartości docelowych RR).

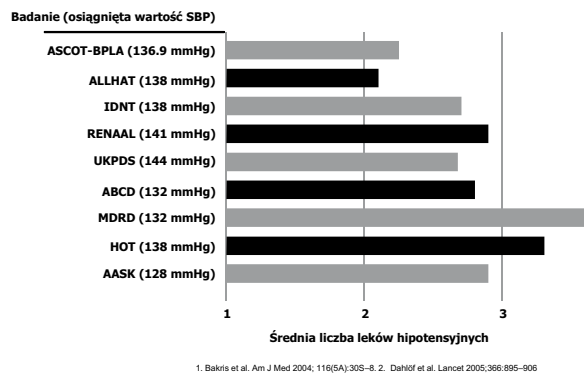
Obok złej kontroli ciśnienia tętniczego kolejnym zagadnieniem są występujące podczas terapii objawy niepożądane. Stanowią one najczęstszą przyczyną zmiany terapii hipotensyjnej (Rycina 1.). Lekarz powinien być wyczulony na zgłaszane przez pacjenta działania uboczne, należy wykazywać gotowość zmiany dawki leku lub samego leku, o ile pacjent zgłosi takie zapotrzebowanie.

Dane z badań klinicznych jednoznacznie wskazują, że z pomocą monoterapii wartości docelowe RR osiąga niewielki odsetek pacjentów poddawanych leczeniu.



Rycina 1. Przyczyny ograniczonej skuteczności monoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Źródło: Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000;18:1691-9.



Rycina 2. Osiągnięcie wartości docelowych w polipragmatycznym leczeniu nadciśnienia tętniczego

Dane z ramienia nadciśnieniowego badania ASCOT pokazują dobitnie, że w grupie pacjentów z NT zaliczanych do populacji wysokiego ryzyka w celu osiągnięcia RR <140/90 mmHg blisko 90% osób musiało otrzymywać co najmniej dwa leki hipotensyjne [11]. W badaniu HOT tylko u 33% chorych osiągnięto docelowe wartości ciśnienia za pomocą monoterapii, 45% wymagało podawania 2 leków, a 22% – 3 lub więcej [9]. Z kolei analiza badań dotyczących populacji wysokiego ryzyka (chory z cukrzycą, chory z przewlekłą chorobą nerek) dokonana przez prof. Bakrisa wykazała, że aby

osiągnąć zalecane wartości docelowe dla tej populacji pacjentów musieli oni przyjmować średnio 3 leki hipotensyjne [12]. (Rycina 2).

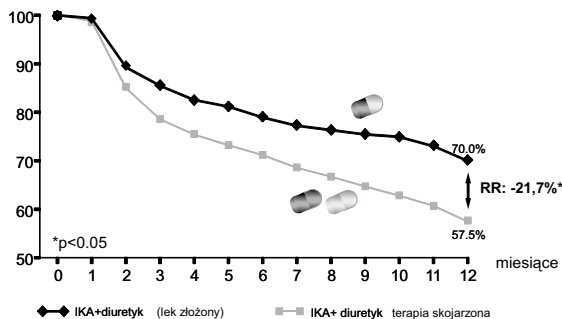
## Preparaty złożone a wytyczne

Rola preparatów złożonych jako leków pierwszego rzutu w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego została ostatecznie usankcjonowana w ostatnim wydaniu **wytycznych ESC/ESH z 2009 roku**. Poprzednie wytyczne zachęcały jedynie do rozważenia rozpoczęcia terapii od podawania dwóch leków, gdyż dotychczas traktowano leczenie skojarzone raczej jako kolejny etap po nieskutecznej monoterapii [13]. Jednak coraz więcej danych wskazuje na to, że u ogromnej większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego można osiągnąć jedynie dzięki połączeniu co najmniej 2 leków hipotensyjnych. Połączenie 2 leków hipotensyjnych ma również przewagę przy rozpoczynaniu leczenia, szczególnie u pacjentów:

- ▶ z wysokim wyjściowo ciśnieniem tętniczym
- ▶ u chorych obciążonych dużym lub bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym z powodu obecności uszkodzeń narządowych, cukrzycy, choroby nerek lub choroby sercowo-naczyniowej

U tych pacjentów jest zazwyczaj pożądanym szybkie uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. Dobór preparatów do terapii skojarzonej odbywa się w oparciu o wzajemne wygaszanie działań niepożądanych oraz synergistyczne działanie, najlepiej w oparciu o różne punkty uchwytu. Dzięki zniesieniu działań niepożądanych leki złożone jako lepiej tolerowane przez chorego poprawiają jego komfort życia, co przekłada się na pełniejszą realizację zaleceń lekarskich (pojęcie *compliance*) [14].

Nadciśnienie tętnicze, jak każda choroba o przewlekłym charakterze, wprowadza szczególny rodzaj długotrwałej relacji lekarz-pacjent oraz wymaga długotrwałej farmakoterapii. Jak w innych chorobach przewlekłych - odsetek współpracujących chorych jest niezadowolający. Wyniki z pracy Dezii i wsp. wskazują, że lek złożony zwiększa liczbę chorych przyjmujących zaleconą terapię, a co za tym idzie poprawia efektywność leczenia nadciśnienia tętniczego.

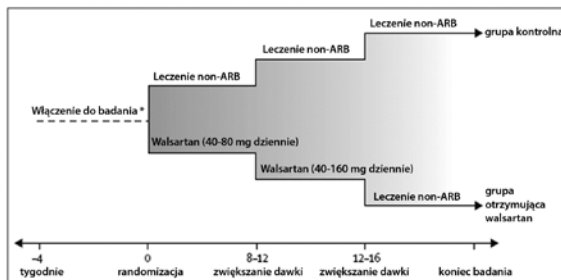


Dezii CM. Manag Care 2000; 9 (9): S2-S6

Rycina 3. Współpraca chorych w przyjmowaniu leków hypotensyjnych

## Terapia złożona w aktualnych badaniach klinicznych, w których podstawową substancją czynną jest walsartan

Pośrednie wnioski na temat skuteczności połączenia walsartanu z hydrochlorotiazylem można było wysnuć na podstawie opublikowanego w 2007 roku badania **JHS (Jikei Heart Study)**, w którym przeanalizowano wpływ stosowania walsartanu dodanego do standardowej terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami układu krążenia. Testowano hipotezę, iż terapia walsartanem przynosi dodatkowe korzyści, ponad te osiągnięte dzięki odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [15]. Populacja badana została dobrana tak, aby jak najlepiej odzwierciedlać przekrój chorób układu sercowo-naczyniowego populacji japońskiej. Uczestnicy badania byli w wieku 20-79 lat. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego musiało być ustalone co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania oraz wprzódby leczone. Rozpoznanie choroby wieńcowej i niewydolności serca ustalono w oparciu o objawy kliniczne (typowe dolegliwości) oraz badania dodatkowe (angiografia, echokardiografia). Osoby włączone do badania musiały otrzymywać standardowe leczenie (diuretyki, ACEL, beta-blokery lub kombinacje) przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Chorzy w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy dodanego walsartanu lub leczenia konwencjonalnego. Schemat badania przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Schemat protokołu badania Jikei Heart Study.

(ARB=angiotensin receptor blocker. Walsartan podawany był raz dziennie.)

\* obie grupy otrzymywały leczenie non-ARB

Źródło: [21]

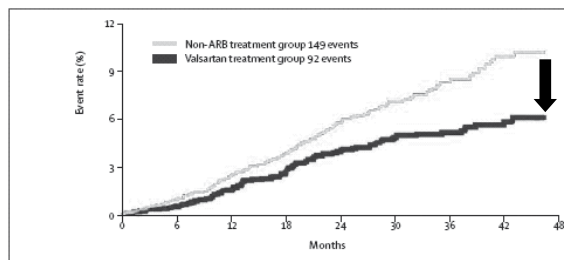
Za pierwotny punkt końcowy badania przyjęto łącznie śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową. Celem badania było uzyskanie ciśnienia tętniczego  $<130/80$  mmHg.

Kontrolę ciśnienia tętniczego  $<130/80$  mmHg osiągnięto u 75% badanych w grupie przyjmującej walsartan oraz 70% w grupie kontrolnej. Ciśnienie tętnicze i akcja serca nie różniły się pomiędzy obiema grupami w czasie całego badania ( $p=0,196$  dla SBP i  $p=0,176$  dla DBP). Średnia liczba leków hipotensyjnych w grupie walsartanu była nieznacznie wyższa niż w grupie kontrolnej. Pierwotny punkt końcowy zanotowano u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej walsartan (92 - 6,0%) niż w grupie kontrolnej (142 - 9,7%) (HR 0,61, 95% CI 0,47-0,79,  $p=0,0002$ ) - Rycina 5. Ten punkt końcowy złożony był z kilku wtórnych punktów końcowych - różnica w liczbie występujących punktów końcowych związana była głównie z:

- zmniejszoną częstością udaru (29 vs 48 odpowiednio w grupie walsartanu i kontrolnej; HR 0,6, 95% CI 0,38-0,95,  $p=0,028$ ) i TIA,
- dławicy piersiowej (19 vs 53; odpowiednio walsartan vs kontrola, HR 0,35, 95% CI 0,2-0,58,  $p=0,0001$ )
- niewydolności serca (odpowiednio 19 vs 36, HR 0,53; 95% CI 0,31-0,94,  $p=0,0293$ ).

Działania niepożądane występowały u 2,5% badanych pacjentów, z taką samą częstością w obu grupach badanych. Wniosek z badania JHS jest jednoznaczny: dołączenie walsartanu do leczenia konwencjonalnego zmniejszyło częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (powikłania sercowe, mózgowie i nerkowe).

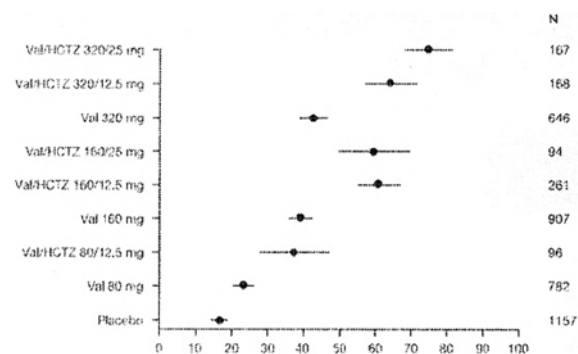
Główną korzyścią ze stosowania walsartanu było zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu, przejściowych ataków niedokrwiennych, duszniczy bolesnej, rozwarstwienia aorty oraz niewydolności serca.



Rycina 5. Krzywa Kaplana-Meiera: częstość występowania pierwotnego punktu końcowego

Źródło: [21]

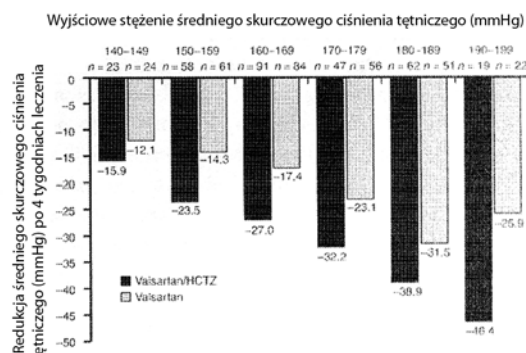
Inna praca - **Weiera i wsp.**, [16], która ukazała się w 2007 roku jest **metaanalizą** obejmującą 9 randomizowanych, podwójnie ślepych, kontrolowanych placebo badań, w których zastosowano walsartan 80-320 mg 1x dziennie *versus* walsartan/hydrochlorotiazid w dawkach od 80/12,5 mg-320/25 mg. Wszystkie te badania obejmowały okres 4-8 tygodni a grupa badana liczyła 4288 pacjentów. Celem tej metaanalizy była ocena zmian ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) oraz ocena procentowa liczby pacjentów, która osiągnęła docelowe wartości dla leczenia nadciśnienia ( $<140/90$  mmHg). Na podstawie tej metaanalizy stwierdzono, że obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego było wprost proporcjonalne do zastosowanej dawki walsartanu. Im wyższa dawka walsartanu tym lepszy efekt. Natomiast terapia kombinowana była dodatkowo bardziej efektywna niż monoterapia. Stwierdzono, że dla połączenia walsartan/hydrochlorotiazid w dawce 160/12,5-25 mg wartości docelowe ciśnienia osiągnięto w 64,3% chorych. Stwierdzono również, że liczba osób, które przerwały leczenie z powodów ubocznych była taka sama w monoterapii, jak i terapii złożonej. Ciekawym wynikiem tej metaanalizy jest stwierdzenie, że najlepsze obniżenie ciśnienia za pomocą terapii złożonej osiągnano w grupie pacjentów powyżej 65. roku życia, dodatkowo afroamerykanów i osób z BMI  $>30$ . Oczywiście, największy odsetek chorych (~80%) osiągnęło wartości docelowe (wg raportu amerykańskiego JNC7) przy użyciu leku złożonego w najwyższych proporcjach dawek. Przedstawiono to na Rycinie 6.



Rycina 6. Osiągnięcie wartości docelowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego za pomocą walsartanu i walsartanu/hydrochlorotiazidu [cyt. za 16]

Kolejne badanie **Calhouna i wsp.**, które uka-  
zało się w 2008 roku, przeprowadzone było w USA  
i określało skuteczność oraz tolerancję terapii zło-  
żonej walsartan/hydrochlorotiazid w początkowym  
stadium leczenia ciężkiej postaci nadciśnienia [17].  
Większość pacjentów z tą postacią nadciśnienia ma  
najwyższe ryzyko wszelkich incydentów sercowo-  
naczyniowych i w związku z tym obniżenie u nich  
ciśnienia jest rzeczą niezwykle ważną. Badanie, które  
zaplanowano na 6 tyg. było randomizowane, podwój-  
nie ślepe, wieloośrodkowe. Przeprowadzone zostało  
na 680 pacjentach. Podstawowym preparatem był lek  
złożony walsartan/hydrochlorotiazid, w początkowej  
dawce 160/12,5 mg, którą podwyższano co dwa tygo-  
dnie, maksymalnie do dawki 320/25 mg (tzw. metoda  
podkręcania – *titration*). Jednocześnie porównywano  
ten sposób leczenia z walsartanem, który był stosowa-  
ny w dawkach 160-320 mg. Pacjenci, którzy zostali  
włączeni do badania byli w wieku od 18-80 lat i mieli  
rozpoznane ciężkie nadciśnienie samoistne (średnie  
ciśnienie rozkurczowe w czasie pozycji siedzącej >110  
mmHg i średnie ciśnienie skurczowe w pozycji sie-  
dzącej >140 mmHg). Górną granicą, której nie mogli  
przekroczyć pacjenci, aby uczestniczyć w badaniu  
było ciśnienie rozkurczowe 120 mmHg i skurczowe  
200 mmHg. Na podstawie badania stwierdzono, że  
istotnie statystycznie więcej pacjentów osiągnęło  
poziom docelowy <140/90 mmHg w czwartym tygo-  
dniu badania w ramieniu terapii złożonej (39,6% vs  
21,8%;  $p < 0,001$ ). Wartości te utrzymywały się również  
w 6 tygodniu badania. Za pomocą terapii walsartan/  
hydrochlorotiazid udało się znacznie obniżyć ciśnienie

tętnicze w 4 tygodniu badania o wartość 31,23 mmHg  
vs 21,18 mmHg ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z monoterapią  
walsartanem. Jeśli chodzi o działania uboczne, to były  
one porównywalne i nieistotne statystycznie w obydwu  
grupach badanych tj. w badaniu leku złożonego 34,9%  
i w monoterapii 36,7%. W związku z tym badacze  
wysunęli wniosek, że początkowo terapia ciężkiego  
nadciśnienia za pomocą leku złożonego walsartan/  
hydrochlorotiazid jest skuteczna i dobrze tolerowana.

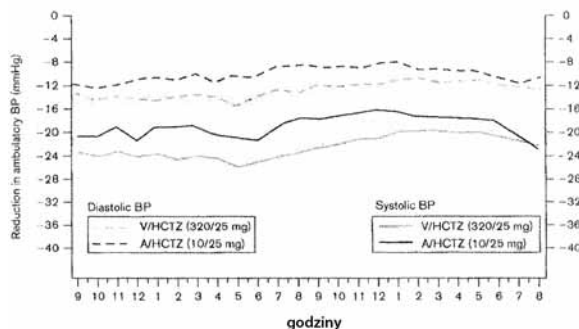


Rycina 7. Średnia redukcja ciśnienia skurczowego w 4 tygodniu leczenia w odpowiednich podgrupach pacjentów, którzy na początku badania charakteryzowali się ciśnieniem skurczowym 140-199 mmHg [cyt. za 17]

Ponadto należy dodatkowo zaznaczyć, że im  
wyższe było ciśnienie skurczowe na początku badania  
tym większa redukcja ciśnienia za pomocą leczenia  
złożonego, co przedstawiono szczegółowo na Rycinie 7.

Kolejnym badaniem, w którym były porównywane  
dawki połączenia walsartan/HCTZ z amlodypiną/  
HCTZ jest badanie z 2009 roku Yves Lacourcière i wsp.  
[19]. Badanie **EVALUATE Study** było badaniem, które  
przeprowadzono na grupie 480 pacjentów poddanych  
monitorowaniu ciśnienia tętniczego za pomocą ABPM  
(*Ambulatory Blood Pressure Monitoring* – monitorowa-  
nie całodobowe RR), u których rozpoznano II st. nad-  
ciśnienia tętniczego. Badanie to było wieloośrodkowe,  
podwójnie ślepe z grupami równoległymi i przede  
wszystkim obejmowało etapy zwiększania odpowied-  
nich dawek leków. Pacjenci, po wstępnym okresie  
„wypłukania” z leków (*washout*) i osiągnięciu wartości  
ciśnienia skurczowego >160 mmHg, ale <200 mmHg  
byli randomizowani do leczenia: samym walsartanem  
160 mg lub amlodypiną 5 mg bądź lekami łączonymi  
z hydrochlorotiazidem i podkręcanymi dawkami leków

przez 6-10 tygodni. Punktem końcowym była zmiana ciśnienia w 24-godz. ambulatoryjnym pomiarze ciśnienia dobowym metodą holterowską. W 10 tyg. okazało się, że ciśnienie obniżyło się istotnie statystycznie w grupach leków złożonych walsartan/HCTZ o 34,2/14,2 mmHg i w grupie amlodypiny/HCTZ o 34,1/14,7 mmHg. Zmiany te oczywiście były istotne statystycznie w stosunku do wyjściowych o poziomie istotności  $p < 0,0001$ . Jak stwierdzono, w ABPM połączenie walsartan/HCTZ dawało większą redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w porównaniu z połączeniem amlodypina/HCTZ. Różnice te wynosiły o 3,8 mmHg dla ciśnienia skurczowego do 2,7 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego i były istotne statystycznie. Natomiast, jeśli chodzi o osiągnięcie docelowej wartości przez pacjentów to w obydwu grupach wynosiły one odpowiednio 55,3% dla walsartanu i 54,9% dla amlodypiny, oczywiście w połączeniu z HCTZ. Jeśli wyniki te porównać z rekomendacjami ABPM (wartości  $< 130/80$  mmHg) to w grupie walsartanowej osiągnięto takie wartości u 54,3% chorych, a w amlodypinowej u 42,7% chorych. Obydwa sposoby leczenia były dobrze tolerowane. Autorzy wyciągnęli wnioski, że w oparciu o monitoring ABPM leczenie walsartan/HCTZ jest istotnie statystycznie efektywniejsze niż połączenie amlodypina/HCTZ. Wyniki tego badania przedstawiono na Rycinie 8.



Rycina 8. Redukcja ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w monitorowaniu holterowskim ciśnienia tętniczego (ABPM) w grupie walsartan/HCTZ i amlodypina/HCTZ [cyt. za 19]

Inne badanie, przeprowadzone w Kanadzie o akronimie **VALOR** pokazało, że walsartan w dawce 160 mg raz dziennie jest bezpieczny i skuteczny u starszych pacjentów z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego [20]. Natomiast dodanie do takiego leczenia

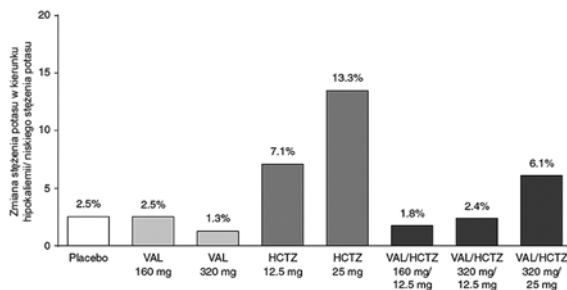
hydrochlorotiazidu w dawce 12,5 mg-25 mg istotnie statystycznie, dodatkowo obniża ciśnienie skurczowe i powoduje lepszy efekt terapeutyczny niż sam walsartan 160 mg w monoterapii. W badaniu tym tolerancja, tak w terapii kombinowanej, jak i monoterapii była bardzo dobra. Badanie obejmowało 767 osób z ciśnieniem skurczowym  $> 160$  mmHg, ale  $< 200$  mmHg, było wielośrodkowe i podwójnie ślepe. Bardzo istotnym w badaniu był średni wiek włączonych - 60 lat. Dzięki badaniu można było stwierdzić, że leczenie w takiej grupie pacjentów, z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego, jest bezpieczne.

Kolejną grupą preparatów złożonych wkraczających na nasz rynek są połączenia sartanów i antagonistów kanału wapniowego z grupy dihydropirydynowych. Preparaty zawierające wzmiankowane połączenie na rodzimym rynku goszczą od niedawna. Warto więc przyjrzeć się co na ich temat mówią próby kliniczne. Skuteczność preparatu złożonego z walsartanu i amlodypiny po pierwotnym niepowodzeniu monoterapii została zbadana w analizie opublikowanej w 2007 r. W próbie **EX-FAST** (*The Exforge in Failure after Single Therapy*) naukowcy szwajcarscy przyjrzeni się grupie chorych, u których zastosowana w pierwszym rzucie monoterapia nie była skuteczna [21]. Podzielono ją na dwie podgrupy – w obydwu podawano preparat amlodypiny i walsartanu, ale w różnych kombinacjach dawek: odpowiednio 5/160 mg ( $n=443$ ) lub 10/160 mg ( $n=451$ ). Po 16 tygodniach kontrolę nadciśnienia (wartości  $< 140/90$  mmHg lub  $< 130/80$  mmHg dla chorych z cukrzycą) osiągnięto u 72,7% (95% CI, 68,6-76,9) pacjentów przyjmujących aml/val 5/160 mg i u 74,8% (95% CI, 70,8-78,9) pobierających je w dawkach 10/160 mg. Większą redukcję RR mierzonego w pozycji siedzącej obserwowano w grupie otrzymującej wyższą dawkę amlodypiny w kombinacji ( $20,0 \pm 0,7$  vs  $17,5 \pm 0,7$  mmHg;  $P=0,0003$  i  $11,6 \pm 0,4$  vs  $10,4 \pm 0,4$  mmHg;  $P=0,0046$ ). Znaczącą redukcję ciśnienia tętniczego uzyskano w obydwu grupach niezależnie od sposobu wcześniejszej monoterapii, stopnia ciężkości nadciśnienia, obecności lub nie cukrzycy, wskaźnika masy ciała i wieku. Najczęstszym działaniem ubocznym było wystąpienie obrzęków obwodowych. Uzyskane wyniki pozwoliły na wysunięcie wniosków, że terapia preparatem złożonym z amlodypiny i walsartanu jest skuteczną formą terapii u chorych z niepowodzeniem monoterapii jako leczenia pierwszego rzutu.



## Tolerancja i bezpieczeństwo preparatów złożonych zawierających walsartan

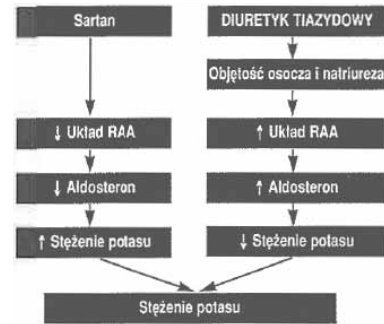
Omawiając skuteczność leczenia skojarzonego walsartanu z diuretykiem tiazydowym warto podkreślić fakt, że połączenie to nie tylko zwiększa skuteczność hipotensyjną, ale także wykazuje korzystny profil tolerancji. Skojarzenie diuretyku z antagonistą receptora angiotensyny II korzystnie wpływa na zmniejszenie nasilenia hipokaliemii (Rycina 9). Ten korzystny efekt jest uzyskany dzięki zaszębiającym się mechanizmom działania redukującym swoiste dla klasy działania niepożądane (Rycina 10).



Rycina 9. Odsetek hipokaliemii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych przez 8 tygodni walsartanem (VAL), hydrochlorotiazydem (HCTZ) lub kombinacją VAL+HCTZ. Wyniki randomizowanego, podwójnie ślepego badania (n=1346)

Źródło: Pool JL, Glazer R, Weinberger M, et al. Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a doubleblind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. Clin Ther 2007 Jan; 29: 61-73

Omawiając bezpieczeństwo leczenia skojarzonego walsartanem i diuretykiem tiazydowym warto odnotować badanie **Val-Syst** przeprowadzone u chorych w podeszłym wieku z izolowanym skurczowym nadciśnieniem tętniczym. U chorych w wieku od 60 do 80 lat, stosując metodę ABPM, zaobserwowano efekt hipotensyjny uzyskany w toku leczenia skojarzonego walsartan/HCTZ porównywalnym do efektu uzyskanego podczas leczenia amlodypina/HCTZ. Leczenie skojarzone walsartan/HCTZ charakteryzowało się jednak wyższą tolerancją w porównaniu do leczenia skojarzonego amlodypina/HCTZ. Częstość zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie amlodypiny (31,9% vs 20,2%; p<0,003).



Rycina 10. Wpływ leczenia skojarzonego antagonistą receptora angiotensyny II diuretykiem tiazydowym na stężenie potasu

Źródło: Januszewicz A, Prejbisz A. Miejsce preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego. Terapia; nr 7-8 (227-228) lipiec-sierpień 2009.

Podsumowując należy stwierdzić, że złożone preparaty hipotensyjne uzyskały szacowne miejsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Szereg korzyści wynikających z zastosowania hipotensyjnych preparatów złożonych z ARB i HCTZ przedstawiono w tabeli 1. Dzięki zastosowaniu preparatów złożonych istnieje mniejsza liczba działań niepożądanych, ponieważ mniejsze dawki leków działając synergistycznie, dają lepszy efekt hipotensyjny. Współpraca pomiędzy lekarzem a pacjentem, który docelowo może przyjmować tylko jeden lek złożony 1 raz dziennie jest na pewno lepsza niż przyjmowanie leku dwa razy lub wielokrotnie więcej. Podobnie ma się z liczbą leków, bowiem przyjmowanie jednej tabletki jest bardziej akceptowane przez chorych niż przyjmowanie wielu leków. Jak zwykle chcielibyśmy dodać, że leczenie nadciśnienia tętniczego podobnie jak wielu innych chorób jest sztuką i dlatego wybranie odpowiedniego połączenia winno być bardzo racjonalne [22].

Tabela 1.

Korzyści wynikające z zastosowania preparatu złożonego z ARB i HCTZ:
▶ prostszy schemat leczenia
▶ poprawa współpracy pacjenta z lekarzem
▶ silniejszy efekt hipotensyjny wynikający z synergistycznego działania obu molekuł
▶ wyższa efektywność leczenia hipotensyjnego w tzw. trudnych/opornych na leczenie grupach pacjentów
▶ ułatwiony proces podwyższania dawki ( <i>tritiation</i> )
▶ redukcja częstości występowania działań niepożądanych np. zmniejszenie nasilenia hipokaliemii w toku stosowanego HCTZ
▶ szereg poza-hipotensyjnych korzyści np. pozytywny wpływ na regresję powikłań narządowych NT

ARB – Angiotensin Receptor Blocker; HCTZ - hydrochlorotiazid

Adres do korespondencji:  
 Dariusz Kozłowski  
 Klinika Kardiologii i Elektroterapii Serca  
 II Katedra Kardiologii  
 Gdański Uniwersytet Medyczny  
 ul. Dębinki 7; 80-211 Gdańsk  
 Tel.: (+48 58) 349 39 10  
 E-mail: dkozl@gumed.edu.pl

## Piśmiennictwo

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-3.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J. 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;335:765-74.
- Czerwińska S, Rywik S, Mikołajczyk W. Zmienność ciśnienia tętniczego osób dwukrotnie zbadanych w odstępie 5 lat (w oparciu o badanie losowej próby populacji Płocka). *Przeegl Epidemiol* 1971;25:119-27.
- Rywik S, Mikołajczyk W, Wagrowska H, Korewicki J, Szczypiorowski B, Liszewska-Pfejfer D. Badanie długofalowe ciśnienia i nadciśnienia tętniczego. Część II. Zmienność ciśnienia tętniczego oraz dynamiki nadciśnienia w zależności od stopnia uprzemysłowienia badanego regionu. *Kardiol Pol* 1979;22:393-404.
- Rywik S, Wagrowska H, Mikołajczyk W, Korewicki J, Szczypiorowski B, Liszewska-Pfejfer D. Badania długofalowe populacji Płocka i Sochaczewa dotyczące dynamiki ciśnienia i nadciśnienia tętniczego: Część III. Dynamika ciśnienia i nadciśnienia w powtarzanych trzykrotnie badaniach losowych próbek tych populacji. *Kardiol Pol* 1979;22:405-15.
- Zdrojewski T, Wyrzykowski B, Szczech R, Wierucki Ł, Naruszewicz M, Narkiewicz K i wsp. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press* 2005; 14 Suppl 2:6-10.
- Tykowski A, Posadzy-Małaczyńska A, Wyrzykowski B i wsp. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol Pol* 2005;63:S614-S619.
- Broda G, Rywik S, Kurjeta P. Ciśnienie tętnicze krwi. W: Stan zdrowia populacji polskiej w wieku 20-74 lata w okresie 2003-2005. Warszawa: Instytut Kardiologii w Warszawie; 2005.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M i wsp. ASCOT Investigators Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
- Bakris GL. Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: achieve blood pressure goals. *J Clin Hypertens* 1999;1:141-7.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53 GL.
- Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999;21:973-85.
- Allemann Y, Fraile B, Lambert M, Barbier M, Ferber P, Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:185-94.
- Weir MR, Crikelair N, Levy D, Rocha R, Kuturu V, Glazer R. Evaluation of the dose response with valsartan and valsartan/hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9:103-12.
- Calhoun DA, Glazer RD, Pettyjohn FS, Coenen PDM, Zhao Y, Grosso A. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide in the initial treatment of severe hypertension. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2302-11.



18. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646-53.
19. Lacourciere Y, Wright JT Jr, Samuel R, Zappe D, Purkayastha D, Black HR. Effects of force-titrated valsartan/hydrochlorothiazide versus amlodipine/hydrochlorothiazide on ambulatory blood pressure in patients with stage 2 hypertension: the EVALUATE Study. *Blood Press Monit* 2009;14:112-20.
20. Brookes L. VALOR - Valsartan/HCTZ combination therapy in patients with moderate to severe systolic hypertension. [www.medscape.com](http://www.medscape.com)
21. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I i wsp. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;28:1431-9.
22. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ i wsp. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009, 27:2324-43.