

# Skuteczność hipotensyjna oraz bezpieczeństwo terapii eprosartanem u chorych z nadciśnieniem tętniczym — otwarta, wieloośrodkowa próba kliniczna

## Hypotensive efficacy and safety of eprosartan treatment — an open-label, multi-center clinical study

### Summary

**Background** Effective treatment of hypertension remains a major problem in modern cardiology. Despite constant advances in pharmacotherapy there is an urgent need for pharmacological agents combining hypotensive efficacy with high safety profile and good tolerance. Angiotensin II receptor antagonists fulfill these criteria.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy, safety and tolerance of eprosartan treatment in patients with mild or moderate arterial hypertension.

**Material and methods** 564 patients with newly diagnosed or not effectively treated hypertension were enrolled into the study. The patients received eprosartan 600 mg/daily. The efficacy and safety of the treatment was assessed after 4 and 12 weeks of therapy.

**Results** Twelve weeks of eprosartan treatment resulted in the reduction of both systolic and diastolic blood pressure by 26.1 mm Hg and 12.6 mm Hg respectively ( $p < 0.001$ ). Significant decrease of the resting heart rate was also observed.

During 3 months of eprosartan treatment there were no significant changes of electrolyte and glucose concentrations and renal function parameters. Improvement of lipid profile was observed.

Adverse events were rare and of mild (8.7%). The most common side effects included headache, dizziness, nausea and

weakness. After 12 weeks of treatment in 91.5% of patients the treatment tolerance was assessed as very good or good.

**Conclusions** Eprosartan is an effective hypotensive agent; achieved blood pressure values confirm that it is a potent hypotensive agent.

Eprosartan reduces mean resting heart rate.

Eprosartan is metabolically safe (favourably influences blood lipids, no effect on glucose concentration, kaliuresis and renal parameters was observed)

Adverse events associated with eprosartan treatment in the dose of 600 mg/day are relatively rare and most commonly mild. No serious adverse events associated with the study drug were observed.

**key words:** eprosartan, arterial hypertension, treatment tolerance, adverse events

*Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 4, pages 255–262.*

### Wstęp

W ostatnich dziesięcioleciach notuje się stały przyrost liczby chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wynika to z jednej strony ze zmiany stylu życia charakteryzującego się nieprawidłową, bogatą w tłuszcze nasycone i sól, dietą oraz niewielką aktywnością fizyczną. Z drugiej strony, coraz szersza wiedza na temat nadciśnienia tętniczego i precyzyjne, długoletnie obserwacje chorych skutkują bardziej radykalnymi kryteriami

Adres do korespondencji: lek. med. Maciej Janiszewski  
Katedra i Klinika Kardiologii, II Wydział Lekarski Akademii Medycznej  
ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa  
e-mail: m.janiszewski@amkard.waw.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

dotyczącymi diagnostyki i skuteczności leczenia. Aktualne zalecenia dotyczące rozpoznawania nadciśnienia tętniczego wyróżniają w grupie pacjentów wcześniej uznawanych za zdrowych podgrupę wysokiego ryzyka — chorych z ciśnieniem wysokim prawidłowym lub, jak w przypadku kryteriów amerykańskich, grupę chorych w stanie „przednaciśnieniowym” [1, 2]. Nowe podejście do rozpoznawania nadciśnienia tętniczego spowodowało, że liczba osób chorych lub zagrożonych dramatycznie się zwiększyła. Chorzy ci wymagają wdrożenia postępowania leczniczego: wszyscy — nefarmakologicznego, zaś grupa z wyższymi wartościami — farmakologicznego.

Mimo coraz szerszej wiedzy dotyczącej nadciśnienia tętniczego, skuteczność jego leczenia pozostaje niezadowolająca. Z danych amerykańskich wynika, że pomimo stałego postępu, nadal u 30% chorych nadciśnienie tętnicze pozostaje niezdiagnozowane, a u znacznej części jest leczone nieskutecznie [2]. Z danych z badania NATPOL III PLUS wynika, że w Polsce skuteczność leczenia jest jeszcze niższa i nie przekracza 12% [3]. Dzieje się tak pomimo dostępności szerokiej i zróżnicowanej grupy leków hipotensyjnych. Jedną z przyczyn zaistniałej sytuacji jest niezadowolająca współpraca pomiędzy lekarzem a pacjentem. Niejednokrotnie chorzy zaprzestają leczenia uznając, że osiągnęli prawidłowe wartości ciśnienia, nie przestrzegają regularności leczenia, czy w końcu rezygnują z terapii z powodu występowania działań niepożądanych. Dlatego jednym z podstawowych wymagań stawianych nowoczesnym lekom hipotensyjnym jest ich dobra tolerancja przez pacjentów. Wymóg ten sprowadza się do skutecznego i równomiernego obniżania ciśnienia tętniczego podczas całej doby przy dawkowaniu raz dziennie (wysoka wartość wskaźnika *trough/peak*) oraz wysokiego stopnia bezpieczeństwa i braku uciążliwych działań niepożądanych.

Od lat trwają badania nad stworzeniem leku, który poza skutecznością hipotensyjną charakteryzowałby się korzystnym wpływem na towarzyszące nadciśnieniu schorzenia, powodowałby regresję niekorzystnych zmian w organizmie powstałych w efekcie długoletniego nadciśnienia tętniczego, a jednocześnie był jak najlepiej tolerowany przez chorych.

Najnowszą, dużą grupą leków hipotensyjnych, które posiadają wiele cech „idealnego leku”, są antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny (antagoniści RA). Grupa tych leków poza wysoką skutecznością hipotensyjną charakteryzuje się korzystnym profilem metabolicznym, a przede wszystkim wysokim stopniem bezpieczeństwa i doskonałą tolerancją. Leki z tej grupy od lat z powodzeniem są stosowane w monoterapii nadciśnienia tętniczego, a od 1999 roku znajdują się na liście Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako jedna z grup

zalecanych w rozpoczynaniu leczenia nadciśnienia tętniczego [4]. Obecnie dostępnych jest 6 leków z grupy antagonistów RA, wśród nich eprosartan (metanosulfonian eprosartanu). Eprosartan poza selektywnym blokowaniem postsynaptycznego receptora AT1 cechuje się dodatkowym działaniem blokującym receptor AT1 zlokalizowany w błonie presynaptycznej nerwów współczulnych, co prowadzi do zahamowania wydzielania noradrenaliny i dodatkowo przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego [5].

Celem przeprowadzonego badania była ocena skuteczności hipotensyjnej oraz bezpieczeństwa i tolerancji leczenia eprosartanem u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w latach 2002–2003 w 26 polskich ośrodkach (pełna lista badaczy w załączniku A). Miało ono charakter wieloośrodkowej próby otwartej o zasięgu ogólnopolskim. Podstawowym kryterium włączenia do badania było stwierdzenie nadciśnienia tętniczego *de novo* lub wcześniej rozpoznane nadciśnienie leczone nieskutecznie, maksymalnie 2 lekami. Do badania włączano chorych powyżej 18 roku życia, bez przeciwwskazań do terapii antagonistami RA.

Pacjenci zakwalifikowani do badania podczas pierwszej wizyty otrzymywali eprosartan (Teveten) w dawce 600 mg, z zaleceniem przyjmowania leku raz dziennie w godzinach porannych. Obserwacja trwała 12 tygodni. Podczas pierwszej wizyty (W0) przeprowadzano szczegółowy wywiad dotyczący dotychczasowego przebiegu choroby, wcześniejszego leczenia, schorzeń współistniejących, przeprowadzano badanie przedmiotowe z pomiarem ciśnienia tętniczego i czynności serca w pozycji siedzącej oraz pobierano próbki krwi do podstawowych oznaczeń biochemicznych (stężenie potasu, kreatyniny i glukozy [na czczo] w surowicy krwi oraz pełny lipidogram). Pierwszą kontrolę przeprowadzano po 4 tygodniach (W1). Podczas wizyty poza padaniem podmiotowym i przedmiotowym oceniano ewentualne działania uboczne i kwalifikowano pacjenta do kolejnego etapu leczenia. Lekarz prowadzący chorego decydował o utrzymaniu dotychczasowego leczenia bądź o dołączeniu leku z innej grupy (decyzja o wyborze leczenia skojarzonego pozostawała w gestii lekarza prowadzącego).

Obserwację zamykała wizyta po 12 tygodniach leczenia (W2), podczas której przeprowadzano ponownie pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe, oceniano działania niepożądane i pobierano próbki do badań kontrolnych krwi (zestaw badań jak podczas wizyty W0). Ponadto proszono lekarza prowadzącego o subiektywną ocenę skuteczności i tolerancji leczenia eprosartanem.

Do badania włączono 564 chorych w wieku 19–83 lat (średni wiek wynosił 54,2 roku). W badanej grupie znalazło się 284 mężczyzn (50,3%) i 280 kobiet (49,7%). Wśród badanych dominowali chorzy z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym (94%). Średni czas trwania nadciśnienia w badanej grupie wynosił 106 miesięcy (min. 1 miesiąc, maks. 480 miesięcy). W chwili włączenia do badania 211 chorych (37%) miało rozpoznaną chorobę niedokrwinną serca, z czego 67 (11,9%) było po przebyłym zawale serca. U 117 chorych (20,7%) stwierdzono cukrzycę typu 2, a u 288 (51%) zaburzenia lipidowe. Najczęściej stosowanymi lekami hipotensyjnymi były leki  $\beta$ -adrenolityczne (62%) oraz diuretyki (34,8%). Z innych leków 42,5% chorych przyjmowało kwas acetylosalicylowy, 16,7% azotany, 36,9% statyny. Pełną charakterystykę leków przyjmowanych w chwili włączenia do badania przedstawiono w tabeli I.

## Wyniki

### Redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego

W chwili włączenia do badania średnie ciśnienie skurczowe w badanej populacji wynosiło  $160,2 \pm 19,5$  mm Hg. Po 4 tygodniach przyjmowania eprosartanu zostało ono obniżone do wartości  $139,5 \pm 13,6$  mm Hg, a po kolejnych 8 tygodniach do  $134,1 \pm 11,1$  mm Hg (ryc. 1). Redukcja ciśnienia tętniczego w poszczególnych pomiarach była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela I.** Charakterystyka leków przyjmowanych podczas badania

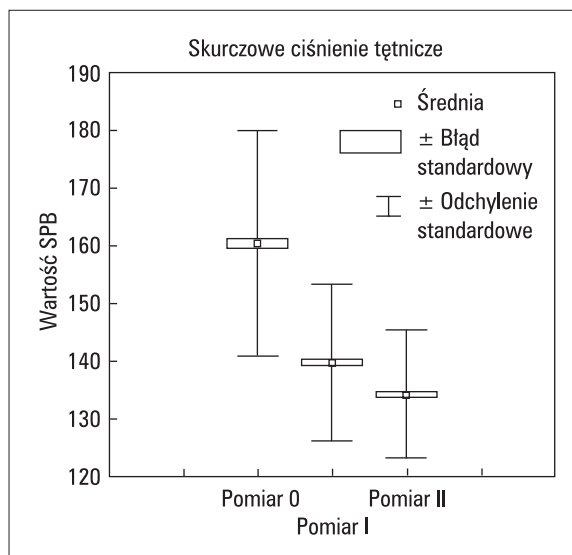
**Table I.** Hypotensive treatment in the study population

Leki	Odsetek chorych przyjmujących lek podczas badania
$\beta$ -adrenolityki	62,0
Diuretyki	34,8
Antagoniści wapnia	32,4
Inhibitory konwertazy angiotensyny	13,3
$\alpha_1$ -adrenolityki	5,0
Kwas acetylosalicylowy	42,5
Tiklopidyna	2,8
Azotany	16,7
Statyny	36,9
Fibraty	3,8

Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono za pomocą testu ANOVA Friedmana oraz nieparametrycznych testów U-Manna Whitneya i testu Wilcoxon.

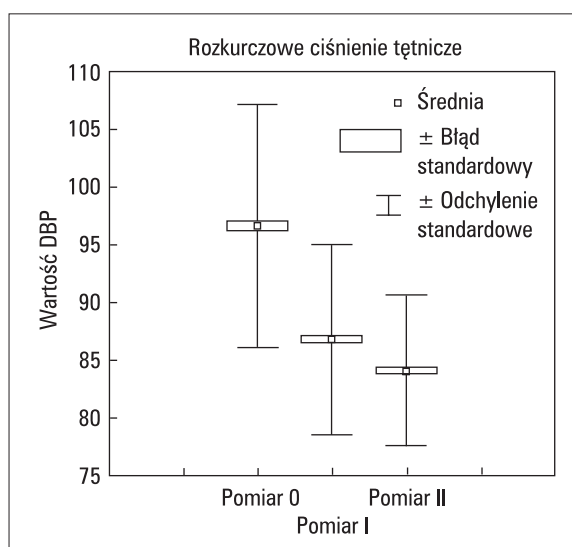
### Redukcja rozkurczowego ciśnienia tętniczego

W chwili włączenia do badania średnie ciśnienie rozkurczowe w badanej populacji wynosiło  $96,5 \pm 10,6$  mm Hg. Po 4 tygodniach przyjmowania eprosartanu zostało ono obniżone do wartości  $86,6 \pm 8,4$  mm Hg, a po kolejnych 8 tygodniach do  $83,9 \pm 6,6$  mm Hg (ryc. 2). Redukcja ciśnienia tętniczego w poszczególnych pomiarach była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ).



**Rycina 1.** Redukcja średniego ciśnienia skurczowego w kolejnych tygodniach badania

**Figure 1.** Mean systolic blood pressure reduction in the consecutive weeks of the study



**Rycina 2.** Redukcja średniego ciśnienia rozkurczowego w kolejnych tygodniach badania

**Figure 2.** Mean diastolic blood pressure reduction in the consecutive weeks of the study

### Analiza zmiany częstości rytmu serca

Podczas 12-tygodniowego okresu leczenia analizowano również zmianę częstości rytmu serca. Wyjściowo średnia częstość rytmu w spoczynku wynosiła  $77,3/\text{min} \pm 19,4/\text{min}$ . Po 4 tygodniach leczenia częstość rytmu serca obniżyła się do  $74,5/\text{min} \pm 7,6/\text{min}$ , a po 12 tygodniach wynosiła  $73,7/\text{min} \pm 7,0/\text{min}$ . Zmniejszenie częstości rytmu serca podczas terapii było istotnie statystycznie, na poziomie istotności  $p < 0,0001$ .

### Ocena skuteczności hipotensyjnej

#### — analiza podgrup

Niezależnie od oceny skuteczności hipotensyjnej eprosartanu w całej analizowanej populacji, dokonano analizy skuteczności w wybranych podgrupach pacjentów: w podgrupie kobiet, u osób poniżej 45 roku życia, u chorych ze współistniejącą cukrzycą. Skuteczność eprosartanu w wymienionych grupach nie różniła się istotnie od skuteczności stwierdzanej w całej badanej grupie.

### Ocena skuteczności hipotensyjnej w terapii skojarzonej

W grupie pacjentów, którzy w chwili włączenia do leczenia eprosartanu przyjmowali już leki obniżające ciśnienie tętnicze, dokonano analizy najbardziej korzystnych hipotensyjnie zestawień lekowych. W przypadku terapii dwulekowej największą redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano po dołączeniu eprosartanu do leku moczopędnego (spadek o 27,7 mm Hg) lub  $\beta$ -adrenolityku (spadek o 26,6 mm Hg). W przypadku ciśnienia rozkurczowego najskuteczniejsze było zestawienie eprosartanu z lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym (redukcja o 11,0 mm Hg).

Z zestawień trójlekowych najskuteczniejsze w redukcji ciśnienia skurczowego było połączenie epro-

sartanu z  $\beta$ -adrenolitykiem i antagonistą wapnia, a w przypadku ciśnienia rozkurczowego zestawienie eprosartanu z lekiem moczopędnym i antagonistą wapnia.

### Ocena bezpieczeństwa eprosartanu

#### — wpływ na parametry biochemiczne

Analizie poddano wpływ 12-tygodniowego leczenia eprosartanem na stężenie potasu, kreatyniny i glukozy na czczo. Średnie stężenie potasu w surowicy na początku badania wynosiło  $4,4 \pm 0,42 \text{ mg/dl}$  i nie zmieniło się podczas leczenia. Wyjściowe stężenie kreatyniny wynosiło  $0,96 \pm 0,31 \text{ mg/dl}$ , a po 12 tygodniach  $0,94 \pm 0,18 \text{ mg/dl}$ . Podobnie nieznamienna była różnica w wyjściowym i końcowym stężeniu glukozy na czczo, które wynosiło odpowiednio  $102,0 \pm 25 \text{ mg/dl}$  i  $98,7 \pm 19,2 \text{ mg/dl}$ .

### Wpływ leczenia eprosartanem na parametry lipidowe

Oceniono wpływ leczenia eprosartanem na zmiany parametrów lipidowych. Analizę prowadzono w podgrupie 265 pacjentów, którzy podczas badania nie przyjmowali leków hipolipemizujących. Po 12 tygodniach leczenia zaobserwowano istotne statystycznie obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL. Nie stwierdzono różnic w stężeniach cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów. Wartości parametrów lipidowych na początku i na końcu leczenia przedstawiono w tabeli II.

### Analiza działań niepożądanych

W trakcie leczenia eprosartanem działania niepożądane wystąpiły u 49 chorych (8,7%). W większości miały one charakter łagodny i przemijający. Do najczęściej zgłaszanych należały: zawroty i bóle głowy, nudności oraz uczucie osłabienia. U jednego chorego

**Tabela II.** Zmiana parametrów lipidowych po 12 tygodniach leczenia eprosartanem  
**Table II.** Change in lipid concentrations after 12 weeks of treatment

		Średnie stężenie [mg/dl]	Odchylenie standardowe	Wartość p
Cholesterol całkowity	Wizyta — 1 tydzień	217,6	36,98	p = 0,0001
	Wizyta — 12 tydzień	205,0	33,03	
Cholesterol frakcji LDL	Wizyta — 1 tydzień	132,1	31,94	p = 0,001
	Wizyta — 12 tydzień	122,5	26,22	
Cholesterol frakcji HDL	Wizyta — 1 tydzień	49,1	13,87	NS
	Wizyta — 12 tydzień	49,2	10,86	
Triglicerydy	Wizyta — 1 tydzień	156,6	71,22	NS
	Wizyta — 12 tydzień	150,6	61,36	

**Tabela III.** Działania niepożądane podczas 12-tygodniowego leczenia eprosartanem**Table III.** Adverse events during 12-week treatment with eprosartan

	Liczba przypadków	Odsetek chorych, u których wystąpiło działanie niepożądane (%)
Zawroty głowy	11	2
Nudności	6	1
Ból głowy	4	0,7
Oslabienie	4	0,7
Wymioty	2	0,4
Szttywnienie karku	2	0,4
Obrzęk twarzy i rąk	1	0,1
Hipotonia bez zastąpienia	1	0,1
Niesmak w ustach	1	0,1
Uporczywy kaszel	1	0,1
Zaburzenia snu	1	0,1
Zaczerwienienie skóry	1	0,1

wystąpił suchy, męczący kaszel, który ustąpił po odstawieniu eprosartanu. Pełną listę zgłaszanych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli III.

### Ocena tolerancji leczenia

Po 12 tygodniach leczenia eprosartanem lekarze prowadzący oceniali tolerancję stosowanego leczenia przez chorych. W 447 przypadkach (79,3%) oceniono ją jako bardzo dobrą, w 69 przypadkach (12,2%) jako dobrą, w 3 (0,5%) jako zadowalającą, a w 26 (4,5%) jako słabą.

### Dyskusja

Antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny, mimo że są stosunkowo nową grupą leków hipotensyjnych, mają już stałe miejsce w terapii nadciśnienia tętniczego. Dowodzi tego umieszczenie tej grupy leków zarówno w europejskich, jak i amerykańskich zaleceniach dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego [1, 2, 4]. Tak wysoka pozycja, osiągnięta w stosunkowo krótkim czasie, wiąże się z licznymi zaletami leków z tej grupy. Wiele dużych badań klinicznych potwierdza ich wysoką skuteczność hipotensyjną. W badaniach porównawczych, prowadzonych z użyciem różnych preparatów z tej klasy, wykazano ich wysoką skuteczność, nieustępującą inhibitorom konwertazy angiotensyny, lekom  $\beta$ -adrenolitycznym czy antagonistom wapnia [6–10]. Najbardziej istotną zaletą leków z grupy antagonistów RA jest prawdopodobnie wysokie bezpieczeństwo i do-

skonała tolerancja leczenia. W większości badań klinicznych, w których stosowano antagonistów receptora AT1 podkreślano bardzo niewielką, zbliżoną do placebo, liczbę objawów ubocznych [11–14].

Pomimo oczywistych zalet, leki z grupy antagonistów RA zaleca się w Polsce rzadko, zaś doświadczenia polskich lekarzy w stosowaniu tych leków są na ogół niewielkie. Celem przedstawionej pracy była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leczenia eprosartanem, kompetycyjnym antagonistą receptora AT1 dla angiotensyny II. Z wcześniej prowadzonych badań wynika, że maksymalny efekt hipotensyjny uzyskuje się po 2–3 tygodniach leczenia, zaś optymalną dawką jest 600 mg/d. [15, 16]. W przedstawionym badaniu wybrano dawkę 600 mg, zaś ocenę skuteczności hipotensyjnej prowadzono po 4 i 12 tygodniach terapii. Analiza po 12 tygodniach poza oceną trwałości efektu hipotensyjnego miała na celu ocenę wpływu długotrwałego leczenia eprosartanem na podstawowe parametry biochemiczne, jak również ocenę występowania późnych działań niepożądanych.

Po 4 tygodniach leczenia uzyskano istotną redukcję zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Po rozpoczęciu terapii eprosartanem w monoterapii lub po dołączeniu go do wcześniej przyjmowanych leków hipotensyjnych uzyskano średnią redukcję ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg. Jest to wynik zbliżony do danych z piśmiennictwa, gdzie podaje się średnią redukcję skurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie 7,5–29 mm Hg. Co ważne, po 12 tygodniach leczenia eprosartanem silny efekt

hipotensyjny nie tylko nie zmniejszył się, ale uległ dalszemu wzmocnieniu. Średnia różnica ciśnienia skurczowego na początku i pod koniec leczenia wyniosła 26 mm Hg. Podobnie istotną redukcję odnotowano w przypadku ciśnienia rozkurczowego, które po 4 tygodniach leczenia obniżyło się średnio o 10 mm Hg, a po 12 tygodniach o kolejne 2 mm Hg [15–17].

Interesująca wydaje się obserwacja dotycząca zmian częstości rytmu serca podczas terapii eprosartanem. Po 12 tygodniach stosowania tego leku zaobserwowano istotne statystycznie zwolnienie spoczynkowej czynności serca (z 77 do 74/min). Być może efekt ten wiąże się z hamowaniem aktywności układu współczulnego. Jest to unikalna cecha eprosartanu, niewystępująca u innych przedstawicieli grupy antagonistów RA, a wynikająca ze zdolności do blokowania presynaptycznych receptorów AT1 zlokalizowanych na zakończeniach włókien współczulnych. Dotychczas obserwowano to zjawisko w odniesieniu do działań obwodowych (podwójny mechanizm zmniejszający opór obwodowy i odpowiedź naczyniową) [5, 18]. Odpowiedź na pytanie, czy efekt ten występuje również centralnie i może wpływać na częstość rytmu serca wymaga dalszych badań eksperymentalnych.

Jednym z podstawowych zadań stawianych nowym grupom leków hipotensyjnych jest łączenie wysokiej skuteczności z dobrą tolerancją leku przez chorego. Na dobrą tolerancję składa się przede wszystkim brak działań ubocznych i prosty schemat dawkowania. Eprosartan, podobnie jak inne leki z grupy antagonistów receptora AT1, spełnia obydwa wymienione warunki. W badaniach prowadzonych przez Blooma stwierdzono, że podczas rocznej obserwacji leki te najrzadziej były odstawiane przez chorych (w porównaniu z  $\beta$ -adrenolitykami, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami wapnia i diuretykami tiazydowymi) [19]. W przedstawionym badaniu potwierdzono wysokie bezpieczeństwo i doskonałą tolerancję leczenia eprosartanem. Podczas 12 tygodni leczenia działania niepożądane występowały rzadko i miały najczęściej charakter łagodny i przemijający. Na uwagę zasługuje bardzo rzadkie występowanie kaszlu, objawu ubocznego będącego jedną z najczęstszych przyczyn przerywania terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny, a więc lekami pokrewnymi antagonistom RA. Występowanie kaszlu jest spowodowane zmniejszoną degradacją bradykininy; antagoniści RA nie wpływają na szlak przemian bradykininy i nie powodują kaszlu, jednocześnie zachowując korzystny wpływ blokujący układ renina-angiotensyna-aldosteron [20–22].

Nadciśnienie tętnicze rzadko jest patologią izolowaną. Dlatego też istotne jest, aby współczesne leki hipotensyjne nie pogarszały przebiegu schorzeń towarzyszących i mogły być bezpiecznie stosowane w skoja-

rzeniu z innymi preparatami przyjmowanymi przez chorego. Przeprowadzone badanie potwierdziło wysokie bezpieczeństwo metaboliczne eprosartanu. U badanych chorych po 12 tygodniach leczenia nie stwierdzono pogorszenia funkcji nerek, hiperkaliemii i niekorzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową. Interesująca jest obserwacja dotycząca istotnego statystycznie obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL podczas leczenia eprosartanem (analizę przeprowadzono u chorych nieprzyjmujących leków obniżających stężenia lipidów). Efekt hipolipemizujący był dotychczas obserwowany podczas leczenia innym przedstawicielem grupy antagonistów RA — telmisartanem [23]. Być może występuje on również w przypadku eprosartanu jakkolwiek brak udowodnionego związku między blokowaniem receptora AT1 a hamowaniem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A. Wydaje się, że do tej obserwacji należy podejść z dystansem, ponieważ poprawa parametrów lipidowych może również wynikać z lepszego przestrzegania zaleceń dietetycznych przez pacjentów uczestniczących w badaniu, pozostających w częstych kontaktach ze swoim lekarzem prowadzącym.

Eprosartan okazuje się lekiem bezpiecznym w terapii skojarzonej. W badanej grupie większość chorych oprócz eprosartanu przyjmowała również inne leki ( $\beta$ -adrenolityki, diuretyki, kwas acetylosalicylowy, statyny i inne). Podczas 12-tygodniowego badania nie obserwowano działań ubocznych, które mogłyby być efektem wzajemnych interakcji. Niewielka liczba interakcji eprosartanu wynika z tego, że jego metabolizm nie przebiega przy użyciu cytochromu P-450, a więc szlakiem wykorzystywanym przez wiele powszechnie stosowanych leków. Z danych z piśmiennictwa wynika, że eprosartan może być bezpiecznie stosowany łącznie z antagonistami wapnia, lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, hydrochlorotiazidem czy statynami [24–28].

## Wnioski

— Eprosartan jest skutecznym lekiem hipotensyjnym, a uzyskane średnie wartości redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, wynoszące odpowiednio 26 i 12 mm Hg, plasują go w grupie leków o silnym działaniu hipotensyjnym.

— Eprosartan wpływa korzystnie na obniżenie średniej spoczynkowej częstości rytmu serca.

— Eprosartan jest lekiem bezpiecznym metabolicznie (korzystny wpływ na profil lipidowy, neutralność wobec glikemii, wydalania potasu i wydolności nerek).

— Działania niepożądane związane z leczeniem eprosartanem w dawce 600 mg/d. występują względnie rzadko (niespełna 9%) i w większości przypadków

są łagodne. Nie obserwowano ciężkich działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem hipotensyjnym.

— Analiza połączeń lekowych wykazała, że w przypadku zestawień dwulekowych największy spadek skurczowego ciśnienia tętniczego zapewnia połączenie eprosartanu z diuretykiem lub  $\beta$ -adrenolitykiem. Podobnie w przypadku redukcji ciśnienia rozkurczowego preferowanym zestawieniem jest połączenie eprosartanu z lekiem  $\beta$ -adrenolitycznym, antagonistą wapnia lub diuretykiem.

Omówione badanie, przeprowadzone na dużej grupie pacjentów (ponad 47 tysięcy dni terapii), potwierdziło większość wcześniejszych doniesień o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania eprosartanu w terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym. Podstawowym problemem dla szerszego stosowania eprosartanu w warunkach polskich pozostaje wysoki koszt leczenia (podobnie jak w przypadku innych leków z grupy antagonistów receptora AT1). Niemniej jednak w sytuacji, gdy koszt preparatu nie jest bezwzględny przeciwwskazaniem, warto rozważyć zastosowanie eprosartanu w monoterapii oraz jako uzupełnienie wcześniej stosowanego leczenia hipotensyjnego.

### Załącznik A

Lista badaczy biorących udział w badaniu:

Chmielewski Marek (Warszawa), Chrostowska Marzena (Gdańsk), Domagała Agnieszka (Warszawa), Gierlak Włodzimierz (Warszawa), Goch Aleksander (Łódź), Gryglewska Barbara (Kraków), Halawa Bogumił (Wrocław), Hawranek Michał (Zabrze), Janiszewski Maciej (Warszawa), Jołda-Mydlowska Beata (Wrocław), Kidała Krzysztof (Warszawa), Klich-Rączka Alicja (Kraków), Klocek Marek (Kraków), Kobusiak-Prokopowicz Małgorzata (Wrocław), Kucharski Wojciech (Wrocław), Lipko Andrzej (Kraków), Łukasiewicz Monika (Gdynia), Mazurek Walentyna (Wrocław), Mrozowska Dorota (Łódź), Niewiadomski Ryszard (Łódź), Olczyk Sławomir (Warszawa), Salomon Piotr (Wrocław), Rawicki Jacek (Warszawa), Syska-Sumińska Joanna (Warszawa), Szczęch Radosław (Gdańsk), Tabor Zbigniew (Katowice).

### Streszczenie

**Wstęp** Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego pozostaje jednym z głównych problemów współczesnej kardiologii. Mimo stałego postępu w farmakoterapii, nadal trwają poszukiwania leków, które łączyłyby skuteczność hipotensyjną z wysokim profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją leczenia przez chorych. Jedną z grup leków spełniających te założenia są antagoniści receptora AT1 dla angiotensyny.

Celem badania była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa i tolerancji leczenia eprosartanem u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

**Materiał i metody** Do badania włączono 564 chorych ze świeżo rozpoznany, lub nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym. Chorzy otrzymali eprosartan w dawce 600 mg/d. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii oceniano po 4 i 12 tygodniach leczenia.

**Wyniki** Dwunasto-tygodniowe leczenie eprosartanem spowodowało obniżenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, odpowiednio o 26,1 mm Hg i 12,6 mm Hg ( $p < 0,001$ ). Obserwowano również istotne zwolnienie spoczynkowej czynności serca.

Trzy-miesięczne leczenie eprosartanem nie wpłynęło na stężenia elektrolitów, glikemii i parametrów wydolności nerek. Stwierdzono natomiast poprawę w zakresie parametrów lipidowych.

Działania niepożądane występowały rzadko i miały charakter łagodny (8,7%). Do najczęściej stwierdzanych objawów ubocznych należały bóle i zawroty głowy, nudności i osłabienie. Po 12 tygodniach leczenia u 91,5% leczonych tolerancję leczenia oceniono jako bardzo dobrą lub dobrą.

**Wnioski** Eprosartan jest skutecznym lekiem hipotensyjnym, a uzyskane średnie wartości redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego plasują go w grupie silnych leków hipotensyjnych.

Eprosartan wpływa korzystnie na obniżenie średniej, spoczynkowej częstości rytmu serca.

Eprosartan jest lekiem bezpiecznym metabolicznie (korzystny wpływ na profil lipidowy, neutralność wobec glikemii, wydalania potasu i wydolności nerek).

Działania niepożądane związane z leczeniem eprosartanem w dawce 600 mg/d. występują względnie rzadko i w większości przypadków są łagodne. Nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem hipotensyjnym.

**słowa kluczowe:** eprosartan, nadciśnienie tętnicze, tolerancja leczenia, działania niepożądane

*Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 4, strony 255–262.*

### Piśmiennictwo

1. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Warszawa 2000.
2. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289.
3. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P., Pająk A., Więcek A., Krupa-Wojciechowska B., Wyrzykowski B. Arterial Hypertension in Poland in 2002. J. Hum. Hypertens. 2004; 18 (8): 557–562 [w druku].
4. 1999 WHO/ISH Guidelines for the Management of Hypertension. J. Hypertension 1999; 17: 151–183.

5. Ohlstein E.H., Brooks D.P., Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R.Jr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not by losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55 (5): 244–251.
6. Gillis J.C., Markham A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 54 (6): 885–902.
7. 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 (9): 1147–1151.
8. Dahlof B., Keller S.E., Makris L., Goldberg A.I., Sweet C.S., Lim N.Y. Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8 (6): 578–583.
9. Corela L., Cardoni O., Fogari R. 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 (3): 341–346.
10. Elliott W.J. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients. *Eprosartan Study Group. J. Hum. Hypertens.* 1999; 13 (6): 413–417.
11. Willenheimer R., Dahlof B., Rydberg E., Erhardt L. AT1-receptor blockers in hypertension and heart failure: clinical experience and future directions. *Eur. Heart J.* 1999; 20 (24): 1846.
12. Levine B. Eprosartan provides safe and effective long-term maintenance of blood pressure control in patients with mild to moderate essential hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001; 17 (1): 8–17.
13. Biswas P.N., Wilton L.V., Shakir S.W. The safety of valsartan: results of a postmarketing surveillance study on 12881 patients in England. *Hum. Hypertens.* 2002; 16 (11): 795–803.
14. Weir M.R., Elkins M., Liss C., Vrecenak A.J., Barr E., Edelman J.M. Efficacy, tolerability, and quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus nifedipine GITS in patients with essential hypertension. *Clin. Ther.* 1996; 18 (3): 411–428.
15. Hedner T., Himmelman A. The efficacy and tolerance of one or two daily doses of eprosartan in essential hypertension. The Eprosartan Multinational Study Group. *J. Hypertens.* 1999; 17 (1): 129–136.
16. Gradman A.H., Gray J., Maggiamo F., Punzi H., White W.B. Assessment of once-daily eprosartan, an angiotensin II antagonist, in patients with systemic hypertension. *Eprosartan Study Group. Clin. Ther.* 1999; 21 (3): 442–453.
17. Sega R. Efficacy and safety of eprosartan in severe hypertension. *Eprosartan Multinational Study Group. Blood Press.* 1999; 8 (2): 114–121.
18. Brooks D.P., Ohlstein E.H., Ruffolo R.R.Jr. Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypotheses from clinical data. *Am. Heart J.* 1999; 138 (3 Pt 2): 246–251.
19. Bloom B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin. Ther.* 1998; 20 (4): 671–681.
20. Mackay F.J., Pearce G.L., Mann R.D. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47 (1): 111–114.
21. Plosker G.L., Foster R.H. Eprosartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2000; 60 (1): 177–201.
22. Cockcroft J.R., Sciberras D.G., Goldberg M.R., Ritter J.M. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibition with angiotensin II receptor antagonism in the human forearm. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22 (4): 579–584.
23. Derosa G., Ragonesi P.D., Mugellini A., Ciccarelli L., Fogari R. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens. Res.* 2004; 27 (7): 457–464 [w druku].
24. Cox P.J., Bush B.D., Gorycki P.D. i wsp. The metabolic fate of eprosartan in healthy subjects. *Exp. Toxic Pathol.* 1996; 48 (supl. III): 75–82.
25. Ilson B. Drug interaction studies with eprosartan, a novel angiotensin II receptor antagonist. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 108A, E 051 (abstrakt).
26. Solvay Pharmaceuticals. Eprosartan mesylate. *Approvable Safety Update Database.*
27. Unger T., Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf.* 2003; 26 (10): 707–720.
28. Ruilope L., Jager B. Eprosartan for the treatment of hypertension. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2003; 4 (1): 107–114.