

# Próba pozycjonowania trzech nowoczesnych sartanów — kandesartanu, telmisartanu i walsartanu w zależności od powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących

Trying positioning of three modern ARBs candesartan, valsartan and telmisartan, depending on cardiovascular complications of arterial hypertension and comorbidities

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku podkreślają, że podstawowym celem prowadzonej terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym powinno być zmniejszenie globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności leczenie nadciśnienia tętniczego powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) do wartości przyjętych za docelowe. Leki blokujące receptor  $AT_1$  [ARB (angiotensin receptor blockers), sartany] są preferowane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek również na podłożu cukrzycy, po przebyłym udarze. Natomiast u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną lub niewydolnością serca zalecane są jako alternatywa w przypadku nietolerancji inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors). Metaanalizy sugerują, że leki blokujące receptor  $AT_1$  skuteczniej zapobiegają udarowi niż zawałowi serca. Natomiast w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym pozycja sartanów jest porównywalna z ACE-I [1].

Mimo że ta grupa leków hipotensyjnych jest najbardziej homogenna i można by się pokusić o obronę zasady „efektu klasy”, to jednak status poszczególnych preparatów różni się chociażby badaniami klinicznymi, które ich dotyczyły, a zatem wybór konkretnego sartanu nie powinien być przypadkowy. Przy wyborze sartanu warto wziąć pod uwagę stopień nadciśnienia tętniczego (siła redukcji BP), globalne ryzyko sercowo-naczyniowe pacjenta, choroby współistniejące, dowody na korzyści w określonym rozpoznaniu powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego i profilu dobowym ciśnienia (czas działania leku oraz pora dawkowania), a także dowody na działanie w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi.

## Pacjent z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań narządowych

Telmisartan, kandesartan i walsartan należą do długodziałających leków hipotensyjnych. Niemniej jednak wskaźnik T/P (*through-to-peak*) określający stosunek obniżenia BP bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku względem maksymalnego obniżenia BP i będący miarą 24-godzinnej skuteczności działania leku dla poszczególnych sartanów jest różny. Dla 80 mg **telmisartanu** wynosi 92% [skurczowe ciśnienie tętnicze, (SBP, *systolic blood pressure*)] i 100% [rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, *diastolic*

Adres do korespondencji: dr n. med. Katarzyna Kostka-Jeziorny  
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań  
e-mail: kostkajeziorny@gmail.com

 Copyright © 2013 Via Medica, ISSN 1428-5851

blood pressure)], dla **kandesartanu** to wartość około 90%, a dla **walsartanu** około 65% [2–4]. Długotrwały efekt hipotensyjny leku pozwala na stosowanie tych leków raz dziennie, co jest nie tylko wygodne dla pacjenta i poprawia stopień współpracy w przestrzeganiu zaleceń ze strony pacjenta i akceptację proponowanego schematu leczenia, ale także spełnia wymogi zasad chronoterapii w nadciśnieniu tętniczym. Pozwala przy stosowaniu porannym na utrzymanie kontroli BP również w godzinach nocnych, zabezpieczając przed nadmiernym porannym wzrostem BP (*morning surge*) w dniu następnym przed zastosowaniem kolejnej dawki leku, zjawiskiem współodpowiedzialnym za zwiększoną częstość powikłań, takich jak zawał serca czy udar mózgu o tej porze dnia. Wyższe T/P wiąże się również z łagodniejszym początkiem działania (mniejsze ryzyko hipotonii), mniejszym wzrostem BP przy ominięciu dawki leku i ze skuteczniejszym działaniem narządowym (np. regresja przerostu mięśnia sercowego lewej komory serca). Mimo tej ogólnej charakterystyki istnieją różnice między porównywanymi lekami w tym zakresie.

W badaniu *MICardis Missed Dose Study (MICA-DO II)* oceniano za pomocą 24-godzinnej rejestracji BP skuteczność hipotensyjną **telmisartanu i walsartanu** [5]. Do badania włączono prawie 500 chorych, którzy przyjmowali od 40–80 mg telmisartan lub walsartan w dawce 80–160 mg. U pacjentów leczonych telmisartanem uzyskano większą redukcję BP w ciągu 6 godzin przed przyjęciem kolejnej dawki oraz bardziej wyrażony był efekt hipotensyjny po 24 godzinach od pomięcia dawki leku.

Najczęstszą nieprawidłowością dobowego rytmu BP u osób z nadciśnieniem jest brak fizjologicznego spadku BP w nocy (tj. brak spadku < 10%). Wszystkie zaburzenia dobowego profilu BP wiążą się

ze zwiększoną częstością uszkodzeń narządowych oraz zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego. Pacjenci typu *non-dipper* wykazują częściej przerost lewej komory serca, komorowe zaburzenia rytmu serca, niekorzystne zmiany w strukturze tętnic szyjnych, tętniczek obwodowych, nasiloną mikroalbuminurię oraz progresję niewydolności nerek. Prowadzono wiele badań nad stosowaniem leków hamujących układ RAA dawkowanych na noc. W badaniach Hermida i wsp. **walsartan** dawkowany rano i wieczorem spowodował ten sam całodobowy efekt hipotensyjny, ale dawkowanie wieczorne związane było ze zwiększeniem o 6% stosunku BP dzień/noc. W konsekwencji liczba pacjentów *non-dipper* zmniejszyła się o 73%. W kolejnym badaniu dotyczącym wyłącznie pacjentów z potwierdzonym w 48-godzinnym ABPM profilem ciśnienia typu *non-dipper* podanie wieczorne **walsartanu** powodowało większy nocny spadek BP, zarówno SBP, jak i DBP, natomiast kontrola w ciągu dnia była taka sama. Stosunek BP dzień/noc poprawił się u 96% pacjentów (średnia redukcja o 7,8%) na skutek dawkowania wieczornego. Podczas dawkowania porannego u 46% pacjentów profil dobowy BP uległ dalszemu pogorszeniu [6].

Telmisartan, walsartan i kandesartan wywierają znaczny efekt hipotensyjny. W kilku badaniach porównywano siłę hipotensyjną telmisartanu i walsartanu (tab. I) [7–10]. Efekt hipotensyjny kandesartanu najczęściej porównywano z losartanem, gdzie kandesartan wywoływał większy o kilka mm Hg efekt hipotensyjny.

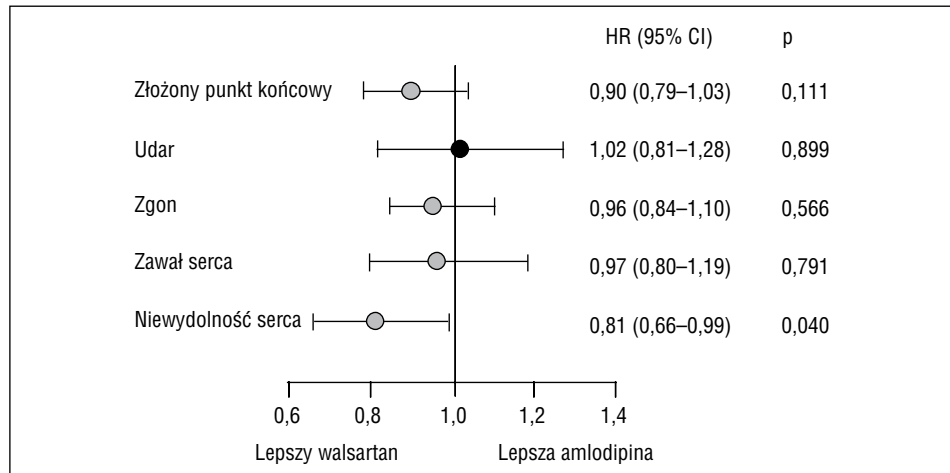
Lepiej udokumentowane całodobowe działanie hipotensyjne **telmisartanu** skłania do sięgania po ten lek w przypadku nadciśnienia tętniczego I°/II° o prawidłowym profilu dobowym BP ze względu na możliwość ograniczenia się do monoterapii, a więc zastosowania 1 tabletki leku raz na dobę rano. Nato-

**Tabela I.** Porównanie siły hipotensyjnej telmisartanu i walsartanu

**Table I.** Comparison of the blood pressure reduction between telmisartan and valsartan

| Badanie                | Średni wiek (lata), (% mężczyźni) | Czas badania (tyg.) | Lek | Dawka [mg/g] | Liczba pacjentów | BP wyjściowe [mm Hg] | Średnia redukcja BP [mm Hg] |
|------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----|--------------|------------------|----------------------|-----------------------------|
| Calvo i wsp. [7]       | 45,7 (55,9)                       | 12                  | TEL | 80           | 34               | 152/89               | 11/9                        |
|                        | 49,2 (36,1)                       |                     | VAL | 160          | 36               | 157/92               | 16/11                       |
| Lacourciere i wsp. [8] | 53,7 (67,3)                       | 8                   | TEL | 40/80        | 468              | 157/100              | 12/8                        |
|                        | 54,1 (70,8)                       |                     | VAL | 80/160       | 462              | 156/100              | 10/7                        |
| Littlejohn i wsp. [9]  | 53,6 (68,2)                       | 8                   | TEL | 80           | 214              | 157/100              | 14/9                        |
|                        | 53,1 (67,9)                       |                     | VAL | 80           | 212              | 157/101              | 10/7                        |
| White i wsp. [10]      | 54,0 (77,0)                       | 8                   | TEL | 40/80        | 244              | 154/99               | 14/9                        |
|                        | 55,0 (75,0)                       |                     | VAL | 80/160       | 246              | 153/99               | 13/8                        |

TEL — telmisartan; VAL — walsartan. Na podstawie: Smith David H.G. Comparison of Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists in the Treatment of Essential Hypertension. 2008; 68 (9): 1207–1225



**Rycina 1.** Główne punkty końcowe w analizie dobranych 5006 par pacjentów w badaniu VALUE  
**Figure 1.** VALUE: Major Study Endpoints in 5006 patients pairs using serial median matching

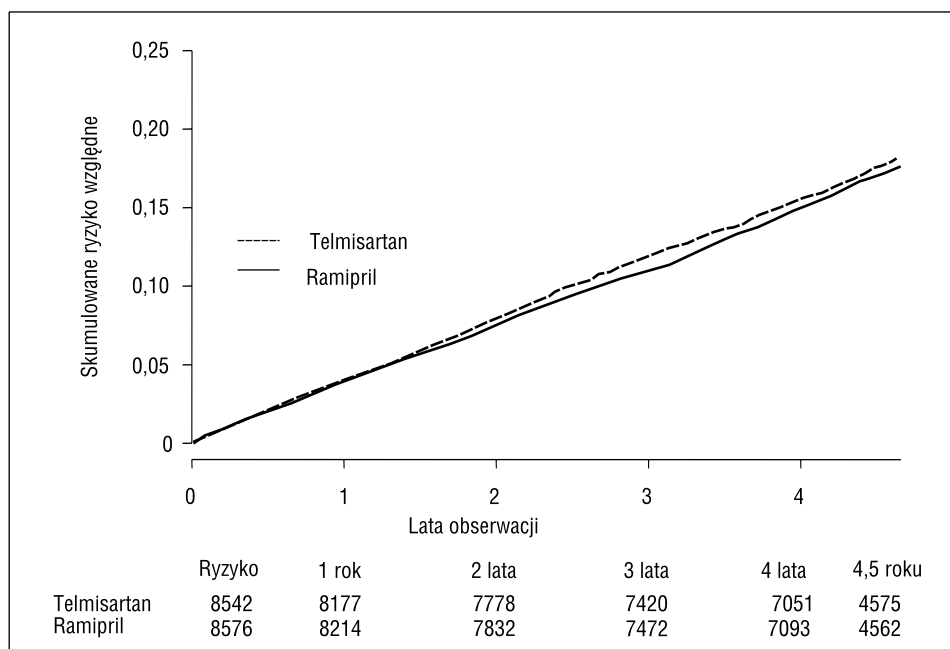
miast u z pacjentów z nadciśnieniem tętniczym II°/III°, gdzie wskazana jest terapia skojarzona, dobrym wyborem jest **walsartan** posiadający dużą rozpiętość dawek i udokumentowaną skuteczność hipotensyjną w skojarzeniu w diuretykiem tiazydowym lub antagonistą wapnia. Również nieprawidłowy rytm dobowy BP typu non-dipper przemawia za zastosowaniem walsartanu. **Kandesartan** jest również silnym sartanem, choć jego stosowanie w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym nie jest udowodnione w żadnym dużym badaniu klinicznym. Posiada natomiast udokumentowaną skuteczność u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (**SCOPE, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly**).

### Pacjent z nadciśnieniem i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego

Wyniki wielośrodkowego prospektywnego badania *Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE)* ogłoszono 14 czerwca 2004 roku w Paryżu podczas konferencji *European Society of Hypertension* i opublikowano w tym samym czasie w czasopiśmie „Lancet” [11]. Celem badania była odpowiedź na pytanie, czy **walsartan** u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wiąże się z większą redukcją chorobowości i śmiertelności w porównaniu z amlodipiną, mimo porównywalnej kontroli BP. Do badania włączono ponad 15 000 pacjentów w wieku powyżej 50 lat. W tym prospektywnym, randomizowanym badaniu, z użyciem metody podwójnie ślepej próby, włączani chorzy otrzymywali walsartan (80–160 mg) lub amlodipinę (5–10 mg), w razie koniecz-

ności z możliwością dołączenia hydrochlorotiazidu (12,5–25 mg) lub innych leków hipotensyjnych. Średni czas trwania obserwacji wynosił 4 lata. Już na początku badania uzyskano większe obniżenie BP w grupie przyjmującej amlodipinę w porównaniu z grupą otrzymującą walsartan, wynoszące 4,0/2,1 mm Hg odpowiednio dla SBP i DBP. Mimo różnicy BP między grupami wykazano porównywalny wpływ walsartanu i amlodipiny na zmniejszenie częstości głównego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca zakończony/niezakończony zgonem). Pierwotny złożony punkt końcowy wystąpił u 810 pacjentów leczonych walsartanem (10,6%) i 789 leczonych amlodipiną (10,4%). Istotnie statystycznie różnice obserwowano natomiast w wypadku drugorzędowych punktów końcowych. W grupie leczonej **walsartanem** stwierdzono mniej zawałów serca, a także istotnie mniej nowych przypadków cukrzycy (13,1% v. 16,4%) (ryc. 1).

Autorzy badania *The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)* oceniali skuteczność telmisartanu w dobowej dawce 80 mg w porównaniu z 10 mg ramiprilu, jak również skojarzoną terapię tymi obydwojema lekami [12]. Badanie przeprowadzono u chorych wysokiego ryzyka powikłań naczyniowych, z dobrze kontrolowanym BP i bez niewydolności serca. Ostatecznie do badania włączono ponad 25 000 pacjentów, co czyni badanie **ONTARGET** jednym z najliczniejszych badań w dziedzinie kardiologii. Podczas pierwszych 2 tygodni od randomizacji 8542 osoby zakwalifikowano do grupy, w której podawano 80 mg telmisartanu na dobę, 8576 do grupy, w której podawano 5 mg ramiprilu w jednej dawce dobowej, a 8502 do grupy, w której terapia oparta była leczeniu skojarzonym. Następnie w obu ostat-



Rycina 2. Wyniki badania ONTARGET — prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych

Figure 2. Results from the ONTARGET study — prevention of cardiovascular events

nich grupach zwiększono dawkę ramiprilu do 10 mg dziennie. Wyjściowa charakterystyka chorych włączanych do każdej z grup była podobna. Średni wiek wynosił 66 lat, kobiety stanowiły 27% populacji, 85% badanych miało rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową, 69% nadciśnienie tętnicze, a 38% cukrzycę. Stosowanie innych leków w badanej populacji było zgodne z aktualnymi rekomendacjami towarzystw kardiologicznych. Statyny wyjściowo przyjmowało 62% chorych, a na zakończenie badania odsetek ten wzrósł do 71%. Terapia przeciwpłytkowa stosowana była wyjściowo u 81% uczestników, a po zakończeniu badania odsetek ten wynosił 77,5%.

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) wystąpił u 1412 chorych (16,5%) z grupy ramiprilu, 1423 (16,7%) z grupy telmisartanu oraz u 1386 (16,3%) z grupy terapii skojarzonej. Różnice te nie były istotne statystycznie. Nie było istotnych statystycznie różnic w całkowitej liczbie zgonów w grupach ramiprilu, telmisartanu oraz obu leków stosowanych łącznie (odpowiednio 1014, 989 i 1065).

Telmisartan okazał się nie gorszy od ramiprilu w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym (ryzyko względne 1,01; 95% CI: 0,94–1,09) (ryc. 2).

Ze względu na liczbę pacjentów i czas trwania, badanie ONTARGET było największym badaniem dotyczącym antagonistów receptora angiotensyny II. Podkreśla się fakt, że pod względem pacjentolat (150

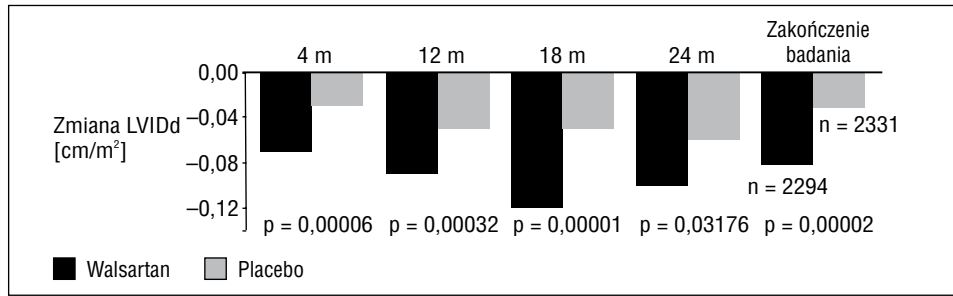
000) jest badaniem ponad dwukrotnie większym niż drugie co do wielkości badanie VALUE [11].

Te dwa badania pozwalają na próbę pozycjonowania sartanów w zależności od globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Kryteria włączenia pacjentów w badaniu ONTARGET wskazuje na wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe w porównaniu z kryteriami włączenia w badaniu VALUE. Tym samym można przyjąć strategię wyboru walsartanu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i nieco niższym ryzykiem sercowo-naczyniowym i telmisartanu w przypadku wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi dla telmisartanu.

### Pacjent z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca

Przerost lewej komory mięśnia sercowego (LVH, *left ventricular hypertrophy*) jest niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Jest silnym czynnikiem predykcyjnym zachorowalności i śmiertelności w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Do niedawna ACE-I uznawano za leki najbardziej skuteczne w redukcji LVH (metaanaliza Schmiedera) [13, 14]. Natomiast później pojawiły się kolejne doniesienia, wskazujące, że sartany najbardziej skutecznie wywołują regresję LVH [14].

Wytyczne PTNT traktują sartany i ACE-I jako leki I rzutu u chorych z LVH.



**Rycina 3.** Wpływ walsartanu w badaniu Val-HeFT na zmianę LVVIDd [cm/m<sup>2</sup>]

**Figure 3.** Effects of valsartan on changes LVVIDd — Val-HeFT

Korzystny wpływ leczenia **walsartanem** na strukturę i funkcję lewej komory serca wykazano w badaniu *The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)* [15] (ryc. 3).

W kolejnym mniejszym badaniu Thurmman i wsp. oceniano wpływ 8-miesięcznej terapii **walsartanem** lub atenololem na regresję LVH. Pod wpływem leczenia walsartanem doszło do redukcji wskaźnika masy lewej komory (LVMI, *left ventricle mass index*) z  $127 \pm 23$  do  $106 \pm 25$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,00001$  v. sprzed leczenia). Średnia redukcja LVMI wyniosła 21 g/m<sup>2</sup> w grupie walsartanu i tylko 10 g/m<sup>2</sup> w grupie atenololu. Redukcję LVMI o co najmniej 10% lub jego normalizację osiągnięto u 72% leczonych walsartanem w porównaniu z 67,2% pacjentów leczonych atenololem. W badaniu nie było różnic w redukcji BP między grupami [16, 17] (ryc. 4).

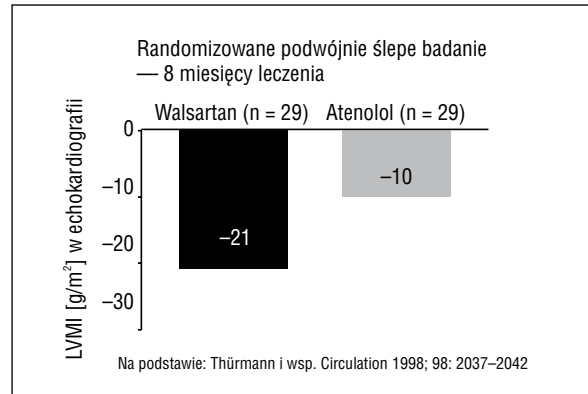
Jednym z większych badań klinicznych w których udowodniono wpływ **kandesartanu** na redukcję LVH serca było badanie **CATCH** porównujące prospektywnie wpływ kandesartanu i enalaprilu na redukcję ocenianej echokardiograficznie masy lewej komory z jej przerostem w przebiegu nadciśnienia [18]. Okazało się, że oba leki, przy podobnym obniżeniu wartości BP, w podobnym stopniu zredukowały masę lewej komory u leczonych pacjentów (-10,9% v. -8,4%). Odsetek osób uzyskujących normalizację masy lewej komory był nieistotnie statystycznie większy w grupie kandesartanu (36,3% v. 28,6%).

Telmisartan nie posiada znaczącego badania dotyczącego wpływu na LVH u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Przedstawione badania pozwalają na preferowanie w tym profilu pacjentów **kandesartanu** i **walsartanu**, ze wskazaniem na walsartan w przypadku towarzyszącej niewydolności serca.

### **Pacjent z nadciśnieniem i chorobą niedokrwienną serca**

Lekami I rzutu u chorych z nadciśnieniem i chorobą niedokrwienną serca są ACE-I, natomiast sar-



**Rycina 4.** Redukcja wskaźnika masy lewej komory pod wpływem leczenia walsartanem i atenololem

**Figure 4.** Reduction of left ventricular mass index under the influence of valsartan and atenolol treatment

tany lekami II rzutu. Na pewno kluczowym badaniem dotyczącym sartanów w tej grupie pacjentów jest prezentowane powyżej badanie **ONTARGET**, w którym wielu pacjentów miało chorobę niedokrwienną serca. Jednak również walsartan posiada kilka ciekawych badań w takiej populacji.

W badaniu **Jikei Heart Study** oceniano efekty stosowania **walsartanu** dodanego do standardowej terapii nadciśnienia tętniczego u osób z chorobami sercowo-naczyniowego [19]. Do badania zakwalifikowano pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową, niewydolnością serca. 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 postawione co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania oraz leczone. Rozpoznanie choroby wieńcowej i niewydolności serca stawiano na podstawie objawów klinicznych (typowe dolegliwości) oraz badań dodatkowych angiografii i echokardiografii. Osoby te musiały otrzymywać standardowe leczenie (diuretyki, ACE-I, beta-adrenolityki lub kombinacje) przynajmniej 4 tygodnie przed

rozpoczęciem badania. Kryterium wyłączenia było przebycie ostrego incydentu wieńcowego lub zawału serca w okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie, jakkolwiek incydent mózgowy w okresie 3 miesięcy przed badaniem, stężenie kreatyniny wyższe niż 265  $\mu\text{mol/l}$  lub potasu wyższe niż 5  $\text{mmol/l}$ , stosowanie antagonisty receptora angiotensyny 4 tygodnie lub mniej przed randomizacją oraz opinia lekarza wykluczająca pacjenta z udziału w badaniu z innych przyczyn. Pacjenci z rozpoznaniem więcej niż jednej choroby sercowo-naczyniowej zostali podzieleni na grupy w zależności od stopnia zaawansowania choroby: niewydolność serca, choroba wieńcowa i naciśnienie tętnicze. Chorzy w sposób losowy zostali przydzieleni do grupy dodanego walsartanu lub leczenia konwencjonalnego. Za punkt końcowy badania przyjęto łącznie śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową. Na punkt końcowy składały się hospitalizacje z powodu: udaru mózgu lub przejściowego ataku niedokrwienego, zawału serca, niewydolności serca, zaostrzenia choroby wieńcowej, rozwarstwienia aorty, podwojenia stężenia kreatyniny lub konieczności dializoterapii. Jako wtórny punkt końcowy przyjęto występowanie dowolnej składowej pierwotnego punktu końcowego. Śmierć z każdego powodu traktowano również jako wtórny punkt końcowy. Celem badania było uzyskanie BP poniżej 130/80 mmHg. Chorzy w grupie niewydolności serca i choroby wieńcowej początkowo otrzymywali 40 mg walsartanu, dawka ta była stopniowo zwiększana do największej dobrze tolerowanej. Osoby z grupy kontrolnej otrzymywały standardowe leczenie, w miarę potrzeb zwiększano dawki otrzymywanych leków lub dodawano inne leki (z wyłączeniem sartanów) w celu uzyskania zakładanej kontroli BP. W grudniu 2005 roku komisja monitorowania danych zdecydowała o przerwaniu badania z powodów etycznych: zaobserwowano znaczne ograniczenie występowania pierwotnego punktu końcowego ( $p < 0,001$  dla trzech analiz pośrednich) w grupie chorych przyjmujących walsartan. W styczniu 2006 roku wszyscy chorzy zostali zaproszeni na wizytę końcową. Do analiz dostępne były dane ponad 3000 chorych.

Pierwotny punkt końcowy zanotowano u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej **walsartan** [92 (6,0%)] niż w grupie kontrolnej [142 (9,7%)] ( $p = 0,0002$ ). Ten punkt końcowy złożony był z kilku wtórnych punktów końcowych — różnica w liczbie występujących punktów końcowych związana była głównie ze zmniejszoną częstością udaru (29 *v.* 48 odpowiednio w grupie walsartanu i kontrolnej; HR 0,6; 95% CI: 0,38–0,95;  $p = 0,028$ ) i przemijającego napadu niedokrwienego, dławicy piersiowej (19 *v.* 53; odpowiednio walsartan *v.* kontrola: HR 0,35;

95% CI: 0,2–0,58;  $p = 0,0001$ ) i niewydolności serca (odpowiednio 19 *v.* 36: HR 0,53; 95% CI: 0,31–0,94;  $p = 0,0293$ ). Śmiertelność, częstość zawału serca oraz progresji choroby nerek nie różniły się między grupami.

Dołączenie walsartanu do standardowej terapii zmniejszyło częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (powikłania sercowe, mózgo- i nerkowe). Główną korzyścią ze stosowania walsartanu było zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu, przejmujących napadów niedokrwienych, dławicy piersiowej, rozwarstwienia aorty oraz niewydolności serca. Korzyści te były widoczne mimo relatywnie krótkiego okresu obserwacji (śr. 3,1 r.) i zaznaczone były w różnych analizowanych podgrupach.

Korzystne działanie **walsartanu** widoczne było u pacjentów objętych leczeniem sartanem mimo podobnego stopnia kontroli BP w obu grupach badanych. Osiągnięte niskie wartości BP oraz niewielka różnica w wysokości BP między grupami badanymi sugeruje, iż to nie wysokość BP jest główną determinantą różnicy w częstości występowania punktów końcowych. Wpływ na częstość występowania zawału serca i powikłań nerkowych był neutralny. Zmniejszenie częstości występowania dławicy nie łączyło się ze zmniejszeniem częstości występowania zawału serca — podobnie jak w badaniach **VALUE z walsartanem** [11].

Według wytycznych PTNT 2011 preferowanym sartanem w tej grupie pacjentów jest **telmisartan**. Zdecydowały o tym wyniki badania **ONTARGET** oraz fakt, że badania z walsartanem dotyczyły populacji japońskiej (**JIKEI Heart Study, Kyoto Heart Study**). Ponadto to ostatnie badanie zostało usunięte z zasobów *European Heart Journal*, stąd nie zostało omówione w tej publikacji.

## Pacjent z naciśnieniem po zawale serca

Według zaleceń PTNT z 2011 roku lekami I rzutu u pacjentów z naciśnieniem po zawale serca są ACE-I. Sartany są lekami II rzutu w przypadku nietolerancji ACE-I.

Pacjenci po zawale serca (szczególnie powikłanym niewydolnością serca i/lub dysfunkcją lewej komory) stanowią tę grupę chorych, która charakteryzuje się wysokim ryzykiem śmiertelności oraz poważnych incydentów niezakończonych zgonem. W przypadku ACE-I w dużych badaniach klinicznych wykazano znamiennej redukcję ryzyka tych incydentów w tej właśnie grupie pacjentów. Dotyczy to głównie badania *The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)* z kaptopilem, *The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE)* z ramipilem



oraz *The Trandolapril Cardiac Evaluation* (TRACE) z trandolaprilem. Metaanaliza tych 3 badań wykazała, że stosowanie ACE-I wiąże się z 26-procentowym spadkiem ryzyka śmierci, 27-procentowym spadkiem ryzyka ponownej hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz 20-procentowym spadkiem ryzyka ponownego zawału. Również nie można zapominać o dużych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach *The fourth International Study of Infarct Survival* (ISIS-4) i *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico* (GISSI-3), w których bezsprzecznie udowodniono skuteczność ACE-I w tej grupie chorych.

Przed badaniem *The Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial* (VALIANT) opublikowano wyniki dwóch badań, w których porównywano ACE-I z antagonistami receptora angiotensyny u pacjentów po zawale serca. Były to badania z zastosowaniem losartanu: *Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan* (OPTIMAAL) oraz *Losartan Heart Failure Survival Study* (ELITE II). Jednak w badaniach tych nie wykazano korzyści stosowania losartanu. Obecnie trwają spekulacje, czy wyniki powyższych badań nie wynikały z zastosowania suboptymalnej dawki sartanu. Natomiast badanie VALIANT było pierwszym badaniem, w którym udowodniono, że walsartan w udokumentowanej skutecznej klinicznie dawce dorównuje ACE-I.

VALIANT to prospektywne, wieloośrodkowe randomizowane badanie, przeprowadzone metodą grup równoległych z podwójnie ślełą próbą [20]. Celem badania była próba odpowiedzi, czy walsartan sam bądź w połączeniu z kaptoprilem, stosowany u pacjentów po zawale serca powikłanym niewydolnością serca i/lub dysfunkcją lewej komory zmniejsza ryzyko zgonu i poważnych incydentów sercowo-naczyniowych albo ma porównywalną skuteczność z kaptoprilem. Badanie objęło grupę ponad 14 000 z 24 krajów po zawale serca z objawową niewydolnością serca i/lub frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 35\%$  w echokardiografii (lub  $\leq 40\%$  w wentrikulografii izotopowej) i/lub zastojem w badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Pacjentów losowo podzielono do 3 grup. Pierwsza grupa otrzymywała walsartan w dawce 160 mg 2 razy dziennie (grupa W), druga walsartan w dawce 80 mg 2 razy dziennie w połączeniu kaptoprilem 50 mg 3 razy dziennie (grupa W+K), a trzecia tylko kaptopril 50 mg 3 razy dziennie (grupa K). Dawki początkowe leków (walsartanu  $2 \times 20$  mg i kaptoprilu  $3 \times 6,25$  mg) zwiększano stopniowo w 4 etapach do dawek docelowych, dokładnie obserwując tolerancję obu leków. Pierwsze 3 etapy przeprowadzono podczas wyjściowej hospitalizacji, a ostatni do 3 miesięcy od randomizacji. Kontrola w pierwszym

roku trwania badania odbywała się co 2 miesiące, a następnie co 4 miesiące. Warto zauważyć, że oprócz leków działających na układ RAA 70,4% pacjentów przyjmowało także beta-adrenolityki, 91,3% kwas acetylosalicylowy, a 24,8% inny lek przeciwplatek. Po roku od randomizacji średnie dobowe dawki leków wynosiły 247 mg walsartanu w grupie W, 116 mg walsartanu i 107 mg kaptoprilu w grupie W+K oraz 117 mg kaptoprilu w grupie K. Odsetek pacjentów otrzymujących dawki docelowe wyniósł odpowiednio w grupach: 56%, 47% i 56%. W trakcie badania wycofało się 20,5% z grupy W, 21,6% z grupy K i 23,4% z grupy W+K (znamiennie więcej z niż w grupie K, bo  $p < 0,05$ ).

Główny punkt końcowy stanowił zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniano również dodatkowe punkty końcowe: 1. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, 2. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału serca, 3. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, 4. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, 5. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, resuscytacja po zatrzymaniu czynności serca lub udar mózgu. Po średnim czasie obserwacji około 2 lat leczenia nie stwierdzono znamienych różnic pod względem częstości występowania punktów końcowych między grupami W, W+K a K. Ciśnienie tętnicze średnio wyniosło 127/75 mm Hg w grupie W, 125/75 mm Hg w grupie W+K i 127/76 mm Hg w grupie K. Główny punkt końcowy wystąpił w 19,9%, tj. u 979 osób w grupie W, 19,3% tj. u 941 pacjentów w grupie W+K oraz w 19,5% tj. u 958 w grupie K. Również ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych, ponownego zawału, wystąpienia niewydolności serca było podobne w 3 grupach. Wystąpiło takie samo ryzyko ponownego zawału serca, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, resuscytacji po nagłym zatrzymaniu krążenia i udaru mózgu w 3 porównywanych grupach. W analizie podgrup nie stwierdzono różnic co do ryzyka zgonu i wtórnych, złożonych, sercowo-naczyniowych punktów końcowych. **Okazało się, że walsartan w dawce docelowej 320 mg/d. jest tak samo skuteczny jak kaptopril w dawce 50 mg 3  $\times$  dobę u pacjentów po zawale serca powikłanym niewydolnością serca lub dysfunkcją skurczową lewej komory, a więc stanowi realną alternatywę dla ACE-I.**

Działania niepożądane będące przyczyną rezygnacji z kontynuowania badania najrzadziej wystąpiły w grupie walsartanu.

Kryteria włączenia do badania VALIANT były niemal identyczne jak w 3 dużych badaniach (AIRE,

SAVE, TRACE) oceniających korzyści długotrwałej terapii ACE-I (kaptopril, ramipril, trandolapril). Również częstość incydentów sercowo-naczyniowych w grupie leczonej kaptoprilem była porównywalna z tymi 3 badaniami, w których wykazano zmniejszenie śmiertelności całkowitej pod wpływem stosowania ACE-I, średnio o 26% w porównaniu z placebo. Wyniki badania **VALIANT** dowodzą, że walsartan jest nie mniej efektywny od ACE-I w redukcji ryzyka zgonu u pacjentów po zawale, choć nie wykazuje istotnej przewagi.

Po raz pierwszy wytyczne PTNT z 2011 roku zalecają preferowanie określonych sartanów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym po zawale serca, wskazując na **telmisartan** i **walsartan**. I tym razem wzięto pod uwagę, że wielu pacjentów w badaniu **ONTARGET** przeżyło zawał serca. W świetle przedstawionych wyników, a także uwzględniając kliniczne doświadczenie, tolerancję, przestrzeganie zaleceń przez pacjenta i koszty terapii alternatywnymi lekami, stosowanie walsartanu i telmisartanu może być rozważane w grupie chorych po przebytym zawale serca jako realna alternatywa dla ACE-I.

### **Pacjent z nadciśnieniem i niewydolnością serca**

Liczne badania kliniczne wykazały korzystny, długotrwały wpływ ACE-I i beta-adrenolityków na przebieg kliniczny i śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca. Mimo stosowania tych skutecznych leków niewydolność serca pozostaje wiodącą przyczyną hospitalizacji, śmiertelność u pacjentów z niewydolnością serca jest wysoka, a jakość życia niska. Angiotensyna II, jako silny czynnik zwężający naczynia i stymulujący wzrost, może przyczynić się do upośledzenia funkcji lewej komory oraz progresji niewydolności serca. Działanie angiotensyny II przejawia się m.in. zwiększonym utrudnieniem opróżniania lewej komory, niekorzystnymi długotrwałymi zmianami struktury mięśnia sercowego i układu naczyniowego. Czynnikiem ten wywołuje potencjalnie szkodliwą aktywację innych czynników neurohormonalnych, m.in. norepinefryny, aldosteronu i endoteliny. Od kiedy badania pokazały, że pomimo długotrwałej terapii ACE-I w ustroju utrzymuje się znacząca aktywność angiotensyny II, rozpoczęto wiele badań poszukując odpowiedzi na pytanie czy dodanie blokerów receptora angiotensyny do leczenia uznanego za optymalne bądź terapia sartanem spowoduje dalszą redukcję chorobowości i śmiertelności.

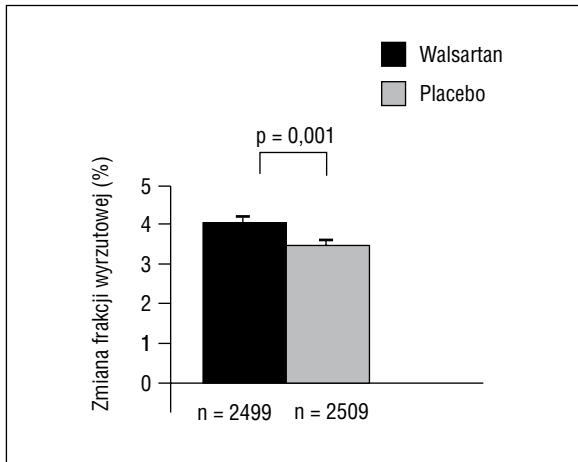
W badaniu **Val-HeFT** poddano ocenie wpływ **walsartanu** na redukcję chorobowości i śmiertelno-

ści u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca [15]. Badanie to było randomizowane wielośrodkowe przeprowadzone metodą grup równoległych, z podwójnie ślełą próbą. W badaniu wzięło udział ponad 5000 pacjentów. Do badania włączono pacjentów w wieku 18 lat lub starszych, którzy udzielili świadomej zgody na udział w badaniu, z niewydolnością serca w wywiadzie lub klinicznymi objawami niewydolności serca od co najmniej 3 miesięcy. Chorzy wykazywali niewydolność serca II, III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA ale byli w stanie stabilnym. Od co najmniej 2 tygodni otrzymywali stałe dawki leków, takich jak: ACE-I, diuretyki, digoksynę i beta-adrenolityki. Pacjenci dodatkowo mieli udokumentowaną dysfunkcję lewej komory z frakcją wyrzutową mniejszą niż 40% i wymiar wewnętrzny końcoworozkurczowy lewej komory nie większy niż 2,9 cm/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Pacjentów losowo przypisano do grupy otrzymującej walsartan lub placebo. Dawka początkowa walsartanu wynosiła 40 mg 2 razy dziennie i była podwajana w ciągu 2 tygodni do dawki docelowej 160 mg 2 razy dziennie. Warunkiem zwiększenia dawki było SBP  $\geq$  90 mm Hg mierzone na stojąco, brak objawów hipotonii oraz stężenie kreatyniny poniżej 2,0 mg/dl (177  $\mu$ mol/l) lub wzrost stężenia mniejszy niż 50% wartości wyjściowej. Wizyty kontrolne pacjentów miały miejsce po 2, 4 i 6 miesiącach, a później odbywały się co 3 miesiące.

W badaniu oceniano dwa główne punkty końcowe: śmiertelność i złożony punkt końcowy — śmiertelność i chorobowość, która została zdefiniowana jako nagłe zatrzymanie krążenia z resuscytacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub stosowanie przez 4 i więcej godzin bez hospitalizacji dożylnych leków inotropowych lub rozszerzających naczynia. Drugorzędowe punkty końcowe sercowo-naczyniowe zdefiniowano jako różnice między stanem początkowym a oceną podczas ostatniej wizyty takich parametrów, jak frakcja wyrzutowa, stopień niewydolności krążenia według klasyfikacji NYHA, poziom jakości życia oraz objawy niewydolności krążenia. Do grupy walsartanu losowo przydzielono 2511 pacjentów, zaś w grupie placebo znalazło się 2499 pacjentów. **Wystąpienie złożonego punktu końcowego śmiertelności i chorobowości było istotnie niższe w grupie walsartanu 723 (28,8%) v. 801 (32,1%), p = 0,009.**

Redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie walsartanu wyniosła 13,2%. Główna różnica między grupami w złożonym punkcie końcowym wynikała z 24-procentowej redukcji hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności krążenia w grupie walsartanu (13,8% v. 18,2%, p < 0,001). Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było istotnie niższe w grupie walsartanu o 27,5% (p < 0,001). Średnia





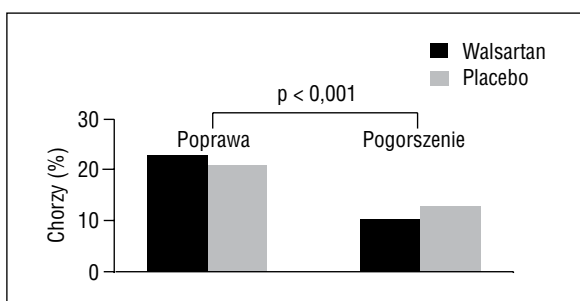
**Rycina 5.** Zmiana frakcji wyrzutowej od czasu randomizacji do ostatniej obserwacji

**Figure 5.** The mean change in ejection fraction from baseline to the last observation

zmiana frakcji wyrzutowej od czasu randomizacji do ostatniej obserwacji wyniosła 4,0% w grupie walsartanu i 3,2% w grupie placebo ( $p = 0,001$ ) (ryc. 5).

U większej liczby pacjentów w grupie walsartanu zaobserwowano poprawę pod względem klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA (23,1% *v.* 20,7%), zaś mniej chorych miało pogorszenie (10,1% *v.* 12,8%) ( $p < 0,001$ ) (ryc. 6).

Walsartan wpływał korzystniej na występowanie objawów niewydolności serca, takich jak duszność, osłabienie, obrzęki i trzeszczenia w porównaniu z placebo ( $p < 0,01$ ). Jakość życia pacjentów z grupy walsartanu w czasie badania nie zmieniła się istotnie, zaś w grupie placebo pogorszyła się ( $p = 0,005$  dla porównania obu grup). Terapia walsartanem była dobrze tolerowana przez pacjentów. Działania niepożądane doprowadziły do odstawienia walsartanu u 249 osób i placebo u 181 osób (9,9% *v.* 7,2%;  $p < 0,001$ ). Przyczynami odstawienia walsartanu były między innymi nudności (1,6% *v.* 0,4;  $p < 0,001$ ),



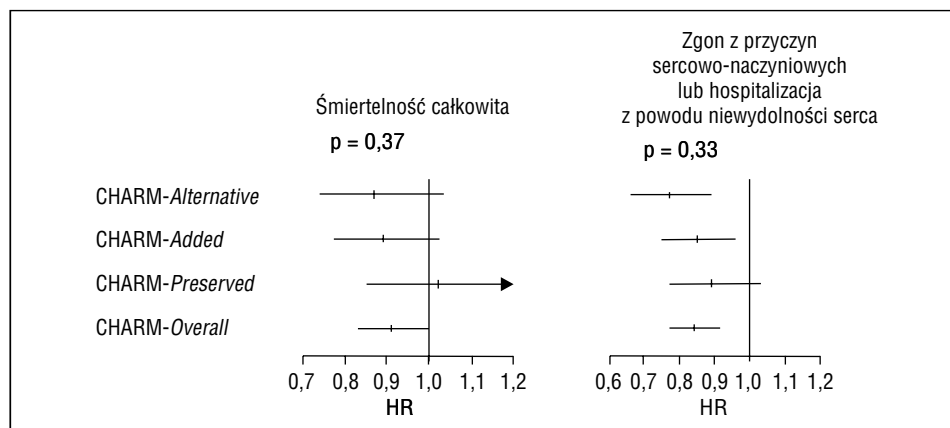
**Rycina 6.** Poprawa i pogorszenie pod względem klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA

**Figure 6.** Improvements and worsening in NYHA classification

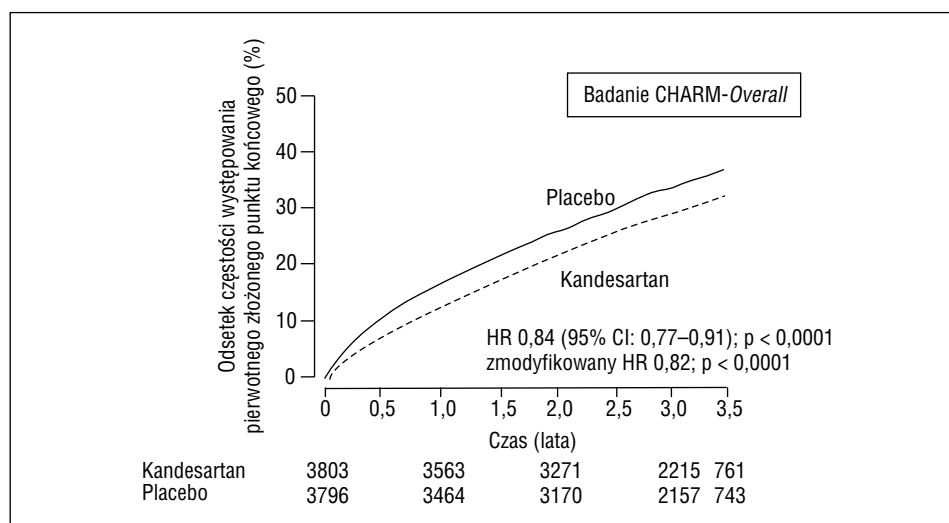
hipotonia (1,3% *v.* 0,8%;  $p = 0,124$ ) oraz uszkodzenie nerek (1,1% *v.* 0,2%;  $p < 0,001$ ). Wyniki badania **Val-HeFT** wskazują, że dodanie walsartanu do rutynowej terapii u pacjentów z niewydolnością serca zmniejsza śmiertelność i chorobowość oraz konieczność hospitalizacji. Walsartan poprawia frakcję wyrzutową, korzystnie wpływa na klasę czynnościową według klasyfikacji NYHA, zmniejsza liczbę objawów związanych z niewydolnością serca i zwiększa jakość życia pacjentów.

Badanie *Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)* zaprojektowano jako 3 niezależne, równoległe, zintegrowane, randomizowane badania kliniczne, porównujące terapię **kandesartanem** z placebo w 3 odmiennych, ale uzupełniających się wzajemnie populacjach chorych z niewydolnością serca [21–23]. Podział pacjentów do jednego z 3 badań następował na podstawie ewentualnego wcześniejszego stosowania ACE-I oraz wartości LVEF. Pacjenci z LVEF powyżej 40% byli kwalifikowani do badania **CHARM-Preserved** ( $n = 3025$ ), osoby z LVEF mniejszą lub równą 40% przyjmujące ACE-I — do **CHARM-Added** ( $n = 2548$ ), natomiast chorzy z LVEF mniejszą lub równą 40%, nieprzyjmujący ACE-I z powodu wcześniejszej nietolerancji — do **CHARM-Alternative** ( $n = 2028$ ). Celem każdego z tych badań było sprawdzenie, czy terapia kandesartanem może obniżyć śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Natomiast badanie jako całość miało zweryfikować, czy stosowanie kandesartanu może redukować całkowitą śmiertelność w szerokim spektrum chorych z niewydolnością serca. Do programu włączono 7601 pacjentów z objawową niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA), trwającą co najmniej 4 tygodnie. Badanych przydzielano losowo do 2 grup kandesartanu (32 mg raz dziennie;  $n = 3803$ ) oraz placebo ( $n = 3796$ ). Odsetek pacjentów otrzymujących dawkę docelową wynosił 63%. W całym badaniu oprócz badanego leku chorzy otrzymywali: ACE-I (41%), beta-adrenolityki (55%), spironolakton (17%), inne diuretyki (83%), digoksynę (43%), kwas acetylosalicylowy (56%). Po 2 latach od włączenia ostatniego pacjenta (mediana czasu obserwacji: 37,7 mies.) śmiertelność ze wszystkich przyczyn była nieznacznie niższa w grupie kandesartanu (23%) w porównaniu z grupą placebo — 25% (RR = 0,90;  $p = 0,032$ ). Ta różnica była spowodowana niższą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych, odpowiednio: 18% i 20% (RR = 0,87;  $p = 0,006$ ).

Redukcja śmiertelności była szczególnie widoczna wśród chorych z LVEF mniejszą lub równą 40%. W tej grupie względne ryzyko zgonu



**Rycina 7.** Śmiertelność całkowita oraz częstość występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego w badaniach CHARM  
**Figure 7.** All-cause mortality and the incidence of the primary endpoint in the study CHARM



**Rycina 8.** Krzywe Kaplana-Meiera dla pierwotnego punktu końcowego badania CHARM-Overall  
**Figure 8.** Kaplan-Meier curves for the primary endpoint of the study CHARM-Overall

z jakiegokolwiek przyczyny wśród leczonych kandesartanem wynosiło RR = 0,88 (p = 0,018), a ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego — RR = 0,84 (p = 0,005). Częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca, w grupie z terapią aktywną wynosiła 37%, a w grupie placebo 41% (RR = 0,86; p < 0,0001).

Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że korzystny efekt leczenia kandesartanem był niezależny od leczenia towarzyszącego, a zwłaszcza od stosowania ACE-I, beta-adrenolityków i spironolaktonu [24] (ryc. 7 i 8).

Poprawę tolerancji wysiłku i redukcję nasilenia objawów zastoinowej niewydolności serca przy stosowaniu **kandesartanu** w sposób zależny od dawki

leku wykazało również badanie *Symptom, Tolerability, Response to Exercise Trial of Candesartan Cilexetil in Heart Failure (STRETCH)* [25]. Do badania włączono 844 osób z niewydolnością serca w II lub III klasie wg NYHA z LVEF 30–45%. Pacjentów randomizowano do grupy przyjmującej kandesartan (4, 8 lub 16 mg raz dziennie) lub do grupy placebo. W trakcie badania pacjenci nie otrzymywali leków z grupy ACE-I. Kandesartan w porównaniu z placebo znacząco zwiększał tolerancję wysiłku (p = 0,046), przy czym efekt był zależny od dawki. Przy dawce 16 mg czas trwania wysiłku wzrósł o 47,2 s, przy 8 mg o 45,8 s, przy 4 mg o 39,7 s, a w grupie placebo o 30,8 s. W grupie leczonej aktywnie wzrosła aktywność reninowa osocza i stężenie angiotensyny II, a jednocześnie redukcji uległo stężenie aldosteronu.

**Telmisartan** nie posiada badań klinicznych z oceną twardych punktów końcowych w tym wskazaniu, a jedynie badania wykazujące złagodzenie objawów niewydolności serca (**ARCTIC, REPLACE**).

Według ostatnich wytycznych PTNT sartany są lekami II rzutu u pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością serca w przypadku nietolerancji ACE-I, a preferowanymi lekami z uwagi na omówione badania VALIANT i CHARM są **walsartan i kandesartan**.

## Pacjent z nadciśnieniem i udarem mózgu

Udary mózgu stanowią drugą najczęstszą przyczynę zgonów na świecie — to ponad 5 mln zgonów w ciągu roku, ponadto ponad 15 mln chorych po udarze mózgu staje się osobami niepełnosprawnymi. Wysokie wartości BP są jednym z najsilniejszych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Lekami I rzutu u pacjentów z nadciśnieniem i przebyłym udarem mózgu są według wytycznych PTNT diuretyki tiazydowe i **sartany**. Pozahipotensyjny ochronny wpływ sartanów na ośrodkowy układ nerwowy wynika z selektywnego blokowania receptorów AT1, z jednoczesnym pobudzeniem receptorów AT2 z racji zwiększenia się stężenia wolnej angiotensyny II (ATII), bez towarzyszącego wzrostu stężenia bradykininy typowego dla ACE-I. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie dożylnie ATII może zmniejszać obszar niedokrwienia i redukować śmiertelność związaną z udarem, natomiast bradykinina w sytuacji niedokrwienia nasila zmiany w neuronach i zwiększa ryzyko obrzęku oraz obszar niedokrwienia — prawdopodobnie poprzez stymulację receptorów Bk2. Z badań doświadczalnych na zwierzętach wynika, że sartany obniżają napięcie ścian naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym, poprawiają przepływ w naczyniach i wydolność krążenia obocznego podczas niedokrwienia, co skutkuje w przypadku wcześniejszej terapii lekami z tej grupy zmniejszeniem obszaru zajętego udarem, gdy do niego dojdzie, i mniejszym ryzykiem wystąpienia obrzęku, jak również redukcją grubości *intima-media* w tętnicy środkowej mózgu. Te efekty są niezależne od działania hipotensyjnego leków z tej grupy [26, 27].

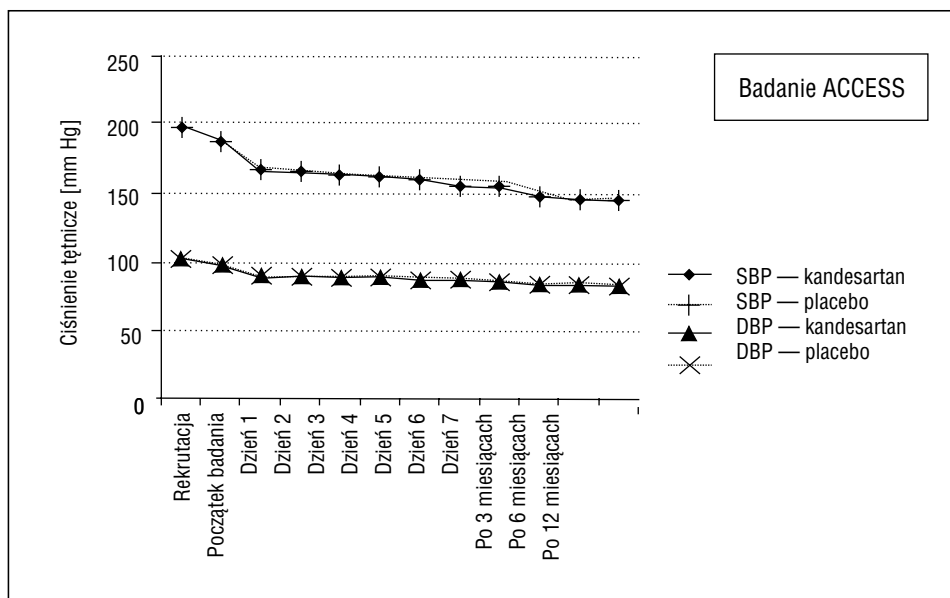
## Profilaktyka pierwotna

Do badania *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* włączono 4964 chorych, przy czym 2/3 stanowiły kobiety [28, 29]. Średnie wartości BP nie przekraczały 160/90 mm Hg, 4% pacjentów przebyło zawał serca, tyle samo udar mózgu. Redukcja SBP i DBP była nieco większa w grupie otrzymującej **kande-**

**sartan** niż w grupie kontrolnej, wynosząc odpowiednio 21,7/10,8 *v.* 18,5/9,2 mm Hg. W badaniu zaobserwowano nieznamienną 11-procentową redukcję założonego w badaniu pierwotnego punktu końcowego (złożonego ze śmiertelności sercowo-naczyniowej, wystąpienia udaru mózgu lub zawału serca), istotną redukcję liczby udarów mózgu niezakończonych zgonem o 28% ( $p = 0,04$ ) i znajdującą się na granicy istotności statystycznej redukcję liczby wszystkich udarów mózgu ( $p = 0,056$ ). W przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego leczenie **kandesartanem** wiązało się z 42% redukcją ryzyka udaru mózgu, mimo niewielkiej różnicy w stopniu redukcji BP między badanymi grupami. Niektóre analizy danych z badania **SCOPE** sugerują również korzystny wpływ sartanów na zachowanie funkcji poznawczych u osób starszych i tempo pojawiania się zmian otępiennych związanych z wiekiem [28, 29].

## Profilaktyka wtórna

W badaniu **PROFESS** stosowano **telmisartan** w dawce 80 mg u chorych po przebyłym niedokrwinnym udarze mózgu [30]. Badanie było randomizowane z podwójnie ślełą próbą. Badaniem objęto ponad 20 000 chorych, w wieku powyżej 50 lat (śr. 66 lat, 36% kobiet) po udarze mózgu przebyłym w okresie 90 dni przed randomizacją lub w ciągu 90–120 dni przed randomizacją, jeśli występowały co najmniej 2 z następujących: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>, przebyta choroba naczyniowa (udar mózgu, zawał serca, choroba tętnic obwodowych), uszkodzenia narządowe (retinopatia, LVH lub mikroalbuminuria), hiperlipidemia; w stabilnym stanie klinicznym i neurologicznym, bez przeciwwskazań do stosowania leków przeciwplatek. Po około 2,5 roku obserwacji w grupie otrzymującej telmisartan, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono podobne ryzyko powtórnego udaru mózgu [8,7% *v.* 9,2%; HR: 0,95 (0,86–1,04)]. Jednak w analizie podgrup wykazano redukcję ryzyka udaru mózgu u pacjentów z wyjściowym SBP 135–150 mm Hg. Nie można wykluczyć, że leczenie telmisartanem wiązało się z umiarkowanym wzrostem ryzyka w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii, kiedy to większy spadek BP w grupie telmisartanu wiązał się z tendencją statystyczną w kierunku gorszego rokowania. Analiza post-hoc sugerowała możliwy efekt terapeutyczny u chorych leczonych dłużej niż 6 miesięcy w porównaniu z chorymi leczonymi krócej. Badanie PROFESS powinno prawdopodobnie trwać dłużej. Tym niemniej wyniki próby pozostają w sprzeczności z rezultatami badania LIFE z losartanem oraz badania MOSES z eprosartanem, prezentowanego powyżej **badania SCOPE** czy **ACCESS** z **kandesartanem**.



Rycina 9. Wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów w badaniu ACCESS

Figure 9. The values of blood pressure in patients — ACCESS

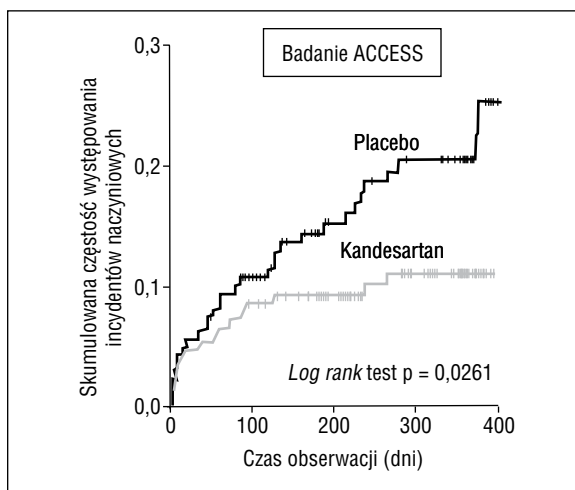
Walsartan i kandesartan nie posiadają badań u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym udarem mózgu, czyli w prewencji wtórnej.

### Ostra faza udaru

W ostatnich latach zwrócono uwagę na rolę sartanów w ostrej fazie udaru. W badaniu *Acute Candesartan Cilexetil Evaluation In Stroke Survivors (ACCESS)* oceniano wpływ kandesartanu podawanego w pierwszych 7 dobach po udarze na wartości BP i rokowanie [31]. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem wartości BP między grupami otrzymującymi kandesartan i placebo, natomiast śmiertelność po roku w obu grupach różniła się istotnie: w grupie leczonej kandesartanem wynosiła 2,9%, a w grupie otrzymującej placebo 7,2% (ryc. 9 i 10).

Na podstawie wyników badania ACCESS uznano wczesną blokadę receptorów AT1 ATII za bezpieczną i korzystnie wpływającą na chorobowość i śmiertelność chorych z niedokrwiennym udarem mózgu.

Silna pozycja sartanów w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przebyłym udarem mózgu opiera się na wynikach badania MOSES z mało popularnym w Polsce eprosartanem. Próba pozycjonowania 3 omawianych w tym opracowaniu sartanów w prewencji wtórnej udaru mózgu opiera się na dość słabych przesłankach pośrednich z badań w prewencji pierwotnej udaru i subanalizach badań. Przy podanych zastrzeżeniach można przyjąć, że przesłankami do zastosowania walsartanu są jednoczesne powikłania sercowe i profil ciśnienia *non-dipper* częsty u pacjentów po udarze mózgu, telmisartanu



Rycina 10. Częstość występowania incydentów naczyniowych w badaniu ACCESS

Figure 10. The incidence of vascular events — ACCESS

— nadciśnienie tętnicze I° i towarzyszące zaburzenia metaboliczne, a kandesartanu — wiek podeszły i krótki czas po przebyłym udarze.

## Pacjent z nadciśnieniem i zaburzeniami metabolicznymi

### Prewencja nowych przypadków cukrzycy typu 2

Sartany wywierają potencjalnie korzystne działanie w prewencji cukrzycy typu 2 dzięki zwiększeniu

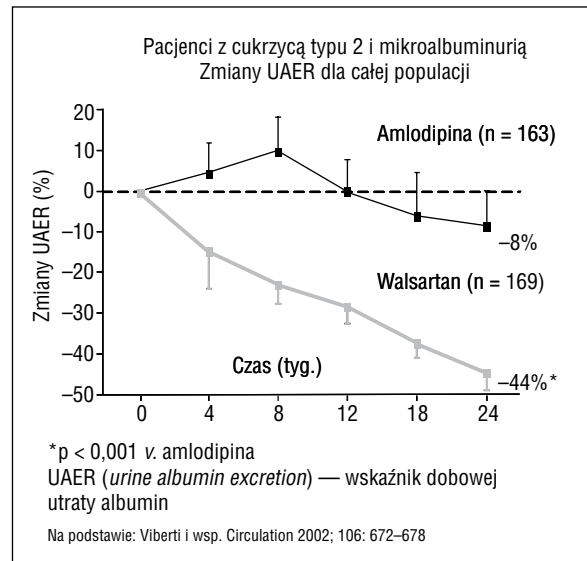
wrażliwości tkanek na insulinę oraz przez protekcyjne działanie na komórki beta wysp Langerhansa. Sartany zmniejszają włóknienie oraz stres oksydacyjny, co ma szczególne znaczenie dla wrażliwych na to działanie komórek wysp Langerhansa, prowadząc do zwiększenia wydzielania insuliny.

Zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę może wynikać z podobieństwa strukturalnego niektórych leków z tej grupy do agonistów receptorów jądrowych PPAR-gamma. W badaniu oceniającym zdolność sartanów do aktywacji PPAR-gamma leki z tej grupy podawano w wysokim stężeniu 10 mmol/l. **Telmisartan** jako jedyny powodował silną bo 27-krotną aktywację [32].

Z kolei pozycja walsartanu w terapii hipotensyjnej pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy znacznie wzrosła po opublikowaniu wyników badania *Navteglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR)*, w którym doszło do zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy o 14% u pacjentów z zespołem metabolicznym. Korzystne działanie leków z tej grupy, zapobiegające rozwojowi nowych przypadków cukrzycy typu 2, potwierdzają wyniki badania **VALUE** [liczba nowych przypadków cukrzycy była istotnie mniejsza u leczonych **walsartanem** niż amlodipiną — redukcja ryzyka o 23% (13,1% v. 16,4%)] oraz *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)* (w grupie otrzymującej **kandesartan** obserwowano 20% mniej nowych przypadków cukrzycy w porównaniu z grupą kontrolną) [11, 28]. Korzystny wpływ leczenia **kandesartanem** na częstość wystąpienia cukrzycy de novo wykazano również w badaniach **CHARM** (6,0% v. 7,4%;  $p = 0,02$ ) i **ALPINE** (1/195 v. 8/188;  $p = 0,03$ ).

### Nefropatia cukrzycowa

Nefroprotekcyjne działanie sartanów wykazano w kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Wyniki badania *Microalbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL)* wskazują na wpływ **walsartanu** wykraczający poza redukcję ciśnienia tętniczego [33]. Do badania włączono 332 chorych na cukrzycę typu 2 i mikroalbuminurię (30–300 mg/d.) randomizowanych do leczenia walsartanem (80 mg) lub amlodipiną (5 mg) przez 24 tygodnie. W celu osiągnięcia założonych wartości BP, czyli 135/85 mm Hg, w razie konieczności podwajano dawkę leków albo dołączano bendroflumetiazyd lub doksazosynę. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była redukcja wydalania albumin z moczem. Mimo jednakowej redukcji w obu grupach (11,2/6,6 mm Hg v. 11,6/6,5 mm Hg odpowiednio w grupie walsartanu i amlodipiny), pod koniec badania obserwowano znaczące różnice wydalania albumin



**Rycina 11.** Wpływ leczenia walsartanem lub amlodipiną na dobową utratę albumin w badaniu MARVAL

**Figure 11.** Effect of valsartan or amlodipine on the daily loss of albumin in the study MARVAL

z moczem. Zmniejszenie wydalania albumin z moczem w grupie leczonej walsartanem wynosiła 92% w porównaniu z 56% w grupie otrzymującej amlodipinę ( $p = 0,001$ ). Powrót do prawidłowego wydalania białka z moczem uzyskano u 29,9% leczonych walsartanem i tylko u 14,5% leczonych amlodipiną ( $p = 0,001$ ) (ryc. 11).

Do badań porównujących **telmisartan** z ACE-I należą badanie *Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL)*, w którym wykazano porównywalny wpływ telmisartanu i enalaprilu na hamowanie progresji dysfunkcji nerek u diabetyków z nadciśnieniem tętniczym w aż 5-letniej obserwacji [34] oraz badanie *Telmisartan versus Ramipril in renal ENdothelial DYsfunction (TRENDY)*, w którym telmisartan okazał się przynajmniej równie skuteczny w poprawie parametrów funkcji śródłbonka naczyń nerkowych jak ramipril, a w stopniu poprawy przepływu osocza i redukcji oporu naczyniowego nawet lepszy [35].

Natomiast w badaniu *A trial to investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 DIabetic patients with overt nephropathy (VIVALDI)* wykazano porównywalny wpływ telmisartanu w dawce 80 mg i walsartanu w dawce 160 mg na wydalanie białka z moczem i GFR w trakcie rocznej obserwacji u pacjentów z nadciśnieniem z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą nefropatią cukrzycową [36].

W badaniu *A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 DIabetic patients with Overt nephropathy (AMADEO)* telmisartan skutecz-

**Tabela II.** Pozycjonowanie kandesartanu, telmisartanu i walsartanu w zależności od powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących

**Table II.** Positioning of candesartan, telmisartan and valsartan depending on cardiovascular complications of arterial hypertension and comorbidities

| Profil pacjenta  | Preferowany sartan  | Dowody kliniczne |
|--|---|------------------|
| NT bez powikłań narządowych i bez czynników ryzyka sercowo-naczyniowego  | NT umiarkowane/ <b>ciężkie</b> lub brak adekwatnego spadku ciśnienia w nocy (pacjent <i>non-dipper</i> )            | Walsartan        |
|  | NT umiarkowane/ <b>ciężkie</b> , niekontrolowane dotychczasowym leczeniem (np. losartan), NT w wieku podeszłym      | Kandesartan      |
|  | NT łagodne/umiarkowane lub z niewystarczającą kontrolą całodobową (poranne skoki), słaby <i>compliance</i> pacjenta | Walsartan        |
| NT + czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego:<br>— otyłość<br>— dyslipidemia<br>— cukrzyca lub ↑ glukoza<br>— choroba nerek | Wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe  | Telmisartan      |
|  | Niższe ryzyko sercowo-naczyniowe  | Walsartan        |
| NT + przerost lewej komory serca*  | Bez powikłań sercowo-naczyniowych<br>Towarzysząca niewydolność serca  | Kandesartan      |
|  |   | Walsartan        |

**Tabela IIb.**

| Profil pacjenta  | Preferowany sartan   | Dowody kliniczne   |
|--|--|--|
| NT + choroba niedokrwienna serca (sartany lekami II rzutu w razie nietolerancji ACE-I) | Telmisartan<br>Walsartan?                                      | ONTARGET<br><i>JIKEI Heart Study?</i><br><i>Kyoto Heart Study?</i> |
| NT + przebyty zawał (sartany lekami II rzutu w razie nietolerancji ACE-I)              | + <i>non-dipper</i>  | Walsartan  |
|  | + dyslipidemia, ↑ glukozy lub cukrzyca lub zespół metaboliczny | Telmisartan  |
| NT + niewydolność serca (sartany lekami II rzutu w razie nietolerancji ACE-I)          | + przebyty zawał   | Walsartan  |
|  | Wysokie wartości ciśnienia, bez przebytego zawału              | Kandesartan  |

**Tabela IIc.**

| Profil pacjenta                                    | Preferowany sartan   | Dowody kliniczne |
|--|--|------------------|
| NT + przebyty udar mózgu* (sartany lekami I rzutu) | + <i>non-dipper</i> lub przebyty zawał lub niewydolność serca                                  | Walsartan        |
|  | nadciśnienie tętnicze I°<br>ew. + dyslipidemia, ↑ glukozy lub cukrzyca lub zespół metaboliczny | Telmisartan      |
|  | Wczesna faza udaru/<br>ew. + wiek podeszły   | Kandesartan      |
| NT + cukrzyca* (szczególnie nefropatia cukrzycowa) | + upośledzona tolerancja glukozy   | Walsartan        |
|  | + jawna cukrzyca   | Telmisartan      |
|  | Ew. podwójna blokada RAA   | Kandesartan      |

\*zróżnicowane pozycjonowanie kandesartanu, telmisartanu i walsartanu w tym wskazaniu nie ma silnych podstaw EBM

niej redukował proteinurię niż losartan przy porównywalnym efekcie hipotensyjnym obu leków [37].

Natomiast kandesartan wykazał swoje właściwości nefroprotektoryjne w nefropatii cukrzycowej, w terapii skojarzonej z ACE-I (**CALM II**), choć podwójna blokada układu RAA nie jest obecnie zalecana.

Przedstawione badania nie dają podstaw do preferowania któregośkolwiek z 3 omawianych sartanów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i towarzyszącą cukrzycą, stanowią natomiast silny dowód na zasadność stosowania sartanów u chorych z nefropatią cukrzycową.

## Podsumowanie

Zasada „braku efektu klasy” szeroko wykorzystywana w wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego PTNT 2011 znajduje swoje zastosowanie również w odniesieniu do grupy antagonistów receptora AT1 ATII. W różnych sytuacjach klinicznych w zależności od dostępnych wielośrodkowych badań klinicznych evidence-based medicine podstawy do pozycjonowania 3 wybranych sartanów — kandesartanu, telmisartanu i valsartanu — mają różną siłę, co przedstawia tabela II.

## Piśmiennictwo

- Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
- Neutel J.M. Ambulatory blood pressure monitoring to assess the comparative efficacy and duration of action of a novel new angiotensin II receptor blocker-telmisartan. *Blood Press.* 2001; 10 (supl. 4): 27–32.
- Gleiter C.H., Jäggle C., Gresser U., Mörike K. Candesartan. *Cardiovasc. Drug Rev.* 2004; 22: 263–284.
- Palatini P., Mugellini A., Spagnuolo V. i wsp.; Investigators Group. Comparison of the effects on 24-h ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine, alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study). *Blood Press. Monit.* 2004; 9: 91–99.
- White W.B., Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 347–353.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. i wsp. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *Hypertension* 2005; 23: 1913–1922.
- Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E. i wsp. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2004; 22: 837–846.
- Lacourciere Y, Krzesinski J.M., White W.B. i wsp. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press. Monit.* 2004; 9: 203–210.
- Littlejohn T., Mroczek W., Marbury T. i wsp. A prospective, randomized, open-label trial comparing telmisartan 80 mg with valsartan 80 mg in patients with mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Can. J. Cardiol.* 2000; 16: 1123–1132.
- White W.B., Lacourciere Y, Davidai G. Effects of the angiotensin II receptor blockers telmisartan versus valsartan on the circadian variation of blood pressure: impact on the early morning period. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 347–353.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. i wsp. VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547–1559.
- Schmieder R.E., Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a metaanalysis of randomized doubleblind trials. *JAMA* 1996; 275: 1507–1513.
- Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P, Messerli F.H., Schmieder R.E. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am. J. Med.* 2003; 115: 41–46.
- Cohn J.N., Tognoni G.; the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667–1675.
- 2002, 20: 2293–2300
- Thurmann P.A. Angiotensin II antagonism and the heart: valsartan in left ventricular hypertrophy. *Cardiology* 1999; 91 (supl. 1): 3–7.
- Thurmann P.A. Regression of left ventricular hypertrophy following angiotensin II receptor blockade: valsartan on left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 2000; 21: 70–73.
- Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. i wsp. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 2293–2300.
- Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. i wsp. for the Jikei Heart Study group. 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; 369: 1431–1439.
- Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1893–1906.
- White D.W. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. *Lancet* 2003; 362: 754–755.
- O’Meara E., Solomon S., McMurray J. i wsp. Effect of candesartan on New York Heart Association functional class Results of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 920–1926.
- Pfeffer M.A., Swedberg K., Granger C.B. i wsp. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall Programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
- McMurray J.J.V., Ostergren J., Swedberg K. i wsp. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.



25. Riegger G.A.J., Bouzo H., Petr P. i wsp. Improvement in exercise tolerance and symptoms of congestive heart failure during treatment with candesartan cilexetil. *Circulation* 1999; 100: 2224–2230.
26. Poon I.O. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 366–375.
27. Ito T., Yamakawa H., Bregonzio C. i wsp. Protectin against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke* 2002; 33: 2297–2303.
28. Zanchetti A., Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — a review. *Blood Press.* 2006; 15: 71–79.
29. Papademetriou V., Farsang C., Elmfeldt D. i wsp. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1175–1180.
30. Yusuf S., Diener H., Sacco R.L. i wsp. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events (PROFESS). *Engl. J. Med.* 2008; 359: 1225–1237.
31. Schrader J., Lüders S., Kulschewski A. The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–1703.
32. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. i wsp. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993–1002.
33. Viberti G., Wheeldon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
34. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. i wsp. Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 952–1961.
35. Schmieder R.E., Delles C., Mimran A. i wsp. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1351–1356.
36. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3174–3183.
37. Bakris G., Burgess E., Weir M., Davidai G., Koval S.; AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2008; 74: 364–369.